

Обособленное структурное подразделение федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации –
Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева.

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

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Османов Исмаил Магомедтагирович

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1 Эпидемиология, этиология и клинические проявления АДПБП и синдрома Альпорта..	11
1.2 Система матричных металлопротеиназ/тканевых ингибиторов матричных металлопротеиназ	16
1.2.1 Роль системы ММП/ТИМП в физиологических условиях и при прогрессировании ХБП.....	16
1.2.2 Роль системы ММП/ТИМП в прогрессировании АДПБП	21
1.2.3 Роль системы ММП/ТИМП в прогрессировании синдрома Альпорта.....	23
1.3 Матричные металлопротеиназы и их ингибиторы. Строение, субстратная специфичность, схема регуляции активности ММП	27
1.4 Факторы прогрессирования хронической болезни почек, АДПБП и синдрома Альпорта	33
1.4.1 Факторы, влияющие на прогрессирование хронической болезни почек независимо от этиологии.....	33
1.4.2 Факторы прогрессирования АДПБП	35
1.4.3 Факторы прогрессирования синдрома Альпорта	36
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП ОБСЛЕДОВАННЫХ ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1 Объекты и объем исследования	41
2.2 Дизайн исследования	43
2.3 Клиническая характеристика обследованных детей.....	45
2.4 Общее клиническое, лабораторное и функциональное обследование.....	51
2.5 Специальные методы обследования	55
2.5.1 Определение показателей системы протеолиза – матричных металлопротеиназ ММП-2, ММП-3, ММП-9 и ингибиторов матричных металлопротеиназ ТИМП-1,.....	55
ТИМП-2, ПАИ-1 в сыворотке крови и моче.....	55
2.5.2 Статическая нефросцинтиграфия с внутривенным введением ТС-99м-Технемек (ДМСА), тональная пороговая аудиометрия и консультации специалистов	57
2.6 Статистическая обработка результатов.....	59
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ ИНГИБИТОРОВ В КРОВИ И МОЧЕ У ДЕТЕЙ С АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНОЙ ПОЛИКИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК.....	62

3.1 Результаты определения уровня матриксных металлопротеиназ (ММП-2, ММП-3,.....	62
ММП-9) и их ингибиторов (ТИМП-1, ТИМП-2, ПАИ-1) в крови и моче у детей с АДПБП....	62
3.1.1 Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы в сыворотке крови и моче у детей с	
АДПБП в зависимости от гендерных различий	62
3.1.2 Уровень матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови и моче у	
детей с АДПБП в зависимости от отягощенности наследственного анамнеза	64
3.2 Уровень матриксных металлопротеиназ (ММП-2, ММП-3, ММП-9) и их ингибиторов	
(ТИМП-1, ТИМП-2, ПАИ-1) в зависимости от выраженности клинических проявлений.....	66
3.2.1 Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы в сыворотке крови и моче в	
зависимости от уровня артериального давления.....	66
3.2.3 Определение связи матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови и моче у	
детей с АДПБП с показателем статической нефросцинтиграфии – индексом интегрального	
захвата.....	86
3.3 Прогностическое значение определения матриксных металлопротеиназ и их	
ингибиторов в крови и моче у детей с АДПБП	93
3.3.1 Определение характера течения АДПБП.....	93
3.3.2 Сравнительный анализ ММП, ТИМП и коэффициентов ММП/ТИМП в крови и моче в	
зависимости от характера течения АДПБП у детей.....	99
3.3.3 Уровень факторов протеолиза у детей с АДПБП в зависимости от функциональных	
критериев прогрессирования.....	102
3.4 Прогностические критерии неблагоприятного течения заболевания у детей с АДПБП ..	109
ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАТРИКСНЫХ	
МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ ИНГИБИТОРОВ В КРОВИ И МОЧЕ У ДЕТЕЙ С	
СИНДРОМОМ АЛЬПОРТА	123
4.1 Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы в сыворотке крови и моче у детей с	
синдромом Альпорта в зависимости от гендерных различий.....	123
4.1.1 Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы в сыворотке крови и моче у детей с	
синдромом Альпорта в зависимости от отягощенной наследственности по ранней	
терминальной хронической почечной недостаточности (тХПН до 30 лет)	125
4.2 Матриксные металлопротеиназы (ММП-2, ММП-3, ММП-9) и их ингибиторы (ТИМП-	
1, ТИМП-2 и ПАИ-1) в зависимости от выраженности клинических проявлений у детей с	
синдромом Альпорта.....	127
4.2.1 Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы в сыворотке крови и моче у детей с	
синдромом Альпорта в зависимости от артериального давления	127

4.2.2 Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы в сыворотке крови и моче в зависимости от выраженности суточной потери белка с мочой у детей с синдромом Альпорта.....	142
4.2.3 Уровень матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови и моче у детей с синдромом Альпорта в зависимости от наличия сенсоневральной тугоухости	153
4.3 Прогностическое значение определения матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови и моче у детей с синдромом Альпорта. Показатели факторов протеолиза у детей с синдромом Альпорта в зависимости от характера течения.....	155
4.3.1 Сравнительный анализ ММП, ТИМП и коэффициентов ММП/ТИМП в сыворотке крови и моче в зависимости от характера течения синдрома Альпорта у детей	155
4.3.2 Уровень факторов протеолиза у детей с синдромом Альпорта в зависимости от функциональных критериев прогрессирования: рСКФ, суточной потери белка с мочой, темпов снижения скорости фильтрационной функции почек в год.....	160
4.3.3 Прогностические критерии неблагоприятного течения заболевания у детей с синдромом Альпорта.....	165
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	183
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	208
ВЫВОДЫ.....	209
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	211
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	213
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	215
ПРИЛОЖЕНИЕ А_(информационное).....	234

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы

Актуальность данной проблемы обусловлена тем, что аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек и синдром Альпорта – редкие в популяции, но наиболее часто встречающиеся в структуре наследственно обусловленных заболеваний почек с прогрессирующим течением.

По данным Groorman E. и соавт. (2019), в когорте более 3000 пациентов с ХБП, в ходе проведения анализа секвенирования экзона, генетический диагноз установлен у 9,3%, включающих 66 различных моногенных нарушений, из которых синдром Альпорта и АДПБП являлись наиболее распространенными моногенными причинами ХБП. Мутации *COL4A3*, *COL4A4* и *COL4A5* составляли 30% пациентов с генетической причиной ХБП, а *PKD1* и *PKD2* – 31% [Groorman E.E., 2019].

По данным эпидемиологических исследований, распространенность аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек от 1:400 до 1:1000, на нее приходится 5–10% всех пациентов с тХПН, что представляет собой серьезную социально-экономическую медицинскую проблему в мире [Ong A. et al., 2015; Wong A. T., 2018]. Оценки распространенности синдрома Альпорта варьируются от 1:5000 до 1:53000 населения [Yr K. et al., 2018; Gross O. et al., 2017]. Частое обнаружение вероятных патогенных вариантов *COL4A5* в базах данных и когортах с почечной недостаточностью предполагает, что X-сцепленное заболевание встречается ближе к 1:5000 [Connaughton D. M. et al., 2018; Groorman E. E. et al. 2019]. На долю синдрома Альпорта приходится более 1% пациентов, получающих заместительную почечную терапию [Gross O. et al., 2017]. В России частота синдрома Альпорта среди детской популяции составляет 17 случаев на 100 000 населения [Игнатова М. С., 2001, 2011].

Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек – системное, прогрессирующее заболевание, характеризующееся развитием заполненных жидкостью кист в почках и других органах, прежде всего печени, обусловленное мутациями в генах *PKD1*, *PKD2*, *GANAB (PKD3)* или *DNAJB11*. [Capuano I., 2021; Gordon C. E., 2022; He W. B. et al., 2018; Iliuta I. A. et al., 2017; Porath V. et al., 2016; Shukoor S. S., 2020]. Синдром Альпорта – это наследственное заболевание, характеризующееся прогрессирующей гематурической гломерулопатией, в различной степени связанной с потерей слуха и глазными аномалиями, такими как лентиконус, истончение сетчатки, ретинопатия, дистрофия и эрозия сетчатки [Kashtan C., 2017; Kashtan C., 2021; Weinstock B.A., 2020]. Заболевание обусловлено мутациями в *COL4A3*, *COL4A4* или *COL4A5* в генах, кодирующих цепи $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ коллагена IV типа.

Возраст достижения тХПН у пациентов с АДПБП имеет большую индивидуальную

вариабельность, даже между членами семьи, имеющими одну и ту же мутацию. Приблизительно у 50% людей с АДПБП терминальная стадия почечной недостаточности развивается к 60 годам [Cornes-Le Gall. E., 2013]. Прогноз при X-сцепленной форме синдрома Альпорта: около 50% мужчин нуждаются в диализе 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: примерно у 12% развивается терминальная стадия почечной недостаточности к 45 годам, к 60 годам этот показатель увеличивается до 30%, а к 80 – до 40% [Kashtan C., 2021].

Диагностика ХБП у пациентов происходит задолго до достижения терминальной стадии почечной недостаточности, в связи с этим необходимость выявления чувствительных и ранних биомаркеров прогрессирования в настоящее время является актуальным направлением в современной нефрологии [Вялкова А.А., 2019]. Фиброз почек является общим конечным путем паренхиматозной деструкции при различных хронических заболеваниях почек, в том числе и для АДПБП и синдрома Альпорта. Гистологически терминальная стадия почечной недостаточности проявляется в виде гломерулосклероза, сосудистого склероза и тубулоинтерстициального фиброза. Прогрессирование ХБП независимо от этиологии, в том числе и АДПБП, и синдрома Альпорта, определяется развитием тубулоинтерстициального фиброза (ТИФ), сильная корреляция между степенью ТИФ и функцией почек давно известна и подтверждается многочисленными исследованиями [Bagnasco S. M., 2019; Eddy A. A. et al., 2004; Liu B. C., 2018; Oliveira E. A., 2018; Safirstein R., 2021; Yamanouchi M., 2019; Harris R.S., 2010; Bülow R.D., 2019; Rayego-Mateos S., 2021; Козловская Л. В., 2005].

В этой связи особую актуальность приобретает изучение механизмов формирования ТИФ и разработка новых методов его замедления с целью пролонгирования додиализного этапа течения аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек у детей и синдрома Альпорта.

По данным литературы показано, что в основе формирования ТИФ лежит дисбаланс между синтезом и деградацией (протеолизом) компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Главную роль в процессах расщепления компонентов ЭЦМ играют матриксные металлопротеиназы (ММП), протеолитическая активность которых регулируется системой ингибиторов, включающей тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП) и ингибитор активатора плазминогена I типа (ПАИ-I) [Ли О. А., 2011] (см. также [Rabieian R., 2018; Pakshir P., 2018; Flevaris P., 2017; Eddy A. A. et al., 2006]).

В ряде, преимущественно экспериментальных, работ было показано нарушение экспрессии факторов протеолиза при различных вариантах нефропатий, в том числе и при синдроме Альпорта и 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 степень выраженности и характер 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. Отсутствуют публикации, посвященные изучению уровня компонентов системы протеолиза в моче больных у детей с АДПБП и синдромом Альпорта.

Таким образом, нарушение системы протеолиза приводит к развитию нефросклероза, данных об особенностях изменения системы протеолиза, ее клинико-прогностическом значении при аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек и синдроме Альпорта недостаточно, что обуславливает актуальность данного исследования.

Цель исследования

Установление клинического и прогностического значения показателей уровня матричных 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.

Задачи исследования:

1. Установить связь уровня основных компонентов системы протеолиза – матричных 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

Впервые установлено, что тяжесть артериальной гипертензии, увеличение суммарного объема почек, снижение индекса интегрального захвата у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек коррелирует 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.

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.

Положения, выносимые на защиту:

1. Отсутствует взаимосвязь уровня матриксных 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.

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, задачи, выбора адекватных методов исследования, разработки 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.

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.

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» (главный врач — доктор медицинских наук, профессор Османов Исмаил Магомедтагирович) 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, директор — доктор медицинских наук, профессор Морозов Дмитрий Анатольевич) с 2022 г., акт внедрения от 13.04.2022 г.

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).

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология, этиология и клинические проявления

АДПБП и синдрома Альпорта

На долю прогрессирующих заболеваний, приводящих к фиброзу органов, приходится 45% смертей в развитых странах. Хроническая болезнь почек поражает около 10% мирового населения с высокой смертностью, отчасти из-за ограниченности доступного лечения. ХБП прогрессирует до терминальной стадии, которая является фатальной без заместительной почечной терапии, такой как диализ или трансплантация почек [Mutsaers H. A. et al., 2016].

По данным Глобального исследования болезней (Global Burden of Disease study) 2010 года, ХБП заняла 29-е место в списке причин общего числа смертей (лет жизни с поправкой на инвалидность [DALY]) во всем мире в 1990 году, в 2010 году заняла 19-е место, а к 2019 году выросла и заняла 18-е место [Global Health Data Exchange website].

«По данным регистра Российского диализного общества на 31.12.2019, в России все виды почечно-заместительной терапии получали суммарно 59153 пациента с терминальной ХПН, темп прироста количества больных в 2019 г. по отношению к 2018 г. составил 7,6%» [Андрусев А. М. и др., 2021].

Таким образом, в современном мире, хроническая болезнь почек остается значимой социально-экономической проблемой, которая несет за собой большие экономические потери в связи с инвалидизацией молодого поколения и утратой трудоспособности, а также значительной стоимостью лечения и реабилитации пациентов.

Хроническая болезнь почек определяется как нарушения структуры или функции почек, сохраняющиеся в течение трех или более месяцев и имеющие последствия для здоровья. Она классифицируется на основе стадии скорости клубочковой фильтрации и стадии альбуминурии. Развитие ХБП в конечном итоге прогрессирует до терминальной стадии почечной недостаточности и приводит к необратимой потере функции почек.

В последние десятилетия увеличилась частота врожденных и наследственных заболеваний почек, часто имеющих прогрессирующее течение с развитием ХПН. В целом, врожденные и наследственные нефропатии являются причиной более 65% случаев ХПН [Игнатова М.С., 2011].

По данным исследования 2019 г. [Groorpmann E.E. et al., 2019], анализ секвенирования экзона в когорте из 3315 пациентов с ХБП выявил генетический диагноз у 307 из 3315 пациентов (9,3%), включающих 66 различных моногенных нарушений. Мутации *COL4A3*, *COL4A4* и *COL4A5* составляли 30% пациентов с генетической причиной ХБП, а *PKD1* и *PKD2* – 31%.

Синдром Альпорта и АДПБП – наиболее распространенные моногенные причины ХБП. Примечательно, что 56 из 91 пациента (62%), у которых при скрининге выявлен синдром Альпорта, не имели клинического диагноза синдрома Альпорта (рисунок 1.1).



Примечание – UMOD – аутосомно-доминантное тубулоинтерстициальное заболевание почек.

Рисунок 1.1 – Генетический диагноз (9,3%) исследования Groortman E. E. и соавт. (2019) в когорте больных из 3315 пациентов с ХБП

«Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек является наиболее распространенным наследственным заболеванием почек с частотой встречаемости от 1:400 до 1:1000» [Wong A. T. et al., 2018]. На нее приходится 5–10% всех пациентов с тХПН во всем мире [Ong A. C. et al., 2015; Wong A. T. et al., 2018].

АДПБП обусловлено мутациями в генах *PKD1*, *PKD2* или *GANAB* (*PKD3*) и *DNAJB11*. Мутации первых двух генов (*PKD1* и *PKD2*, кодирующих polycystin-1 [PC1] и polycystin-2 [PC2]) при АДПБП, составляют 80–85% и 15–20% случаев соответственно [He W. B. et al., 2018; De Rechter S. et al., 2017; Audrézet M. P. et al., 2012; Shukoor S. S., 2020].

По состоянию на 31 января 2018 года более 2000 мутаций (2323 в *PKD1* и 278 в *PKD2*) были описаны в базе данных мутаций заболеваний аутосомной доминантной поликистозной почки (*PKDB*; <http://pkdb.mayo.edu/>). В двух исследованиях сообщалось об ассоциации третьего и четвертого гена АДПБП – *GANAB* или *PKD3* [Piuta I. A. et al., 2017; Porath B. et al., 2016] с распространенностью примерно 0,3% от общего числа АДПБП и *DNAJB11* [Cornec-Le Gall E. et al., 2018] (таблица 1.1).

Результатами мутаций при аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек являются пролиферация выстилающих полость кисты эпителиальных клеток и развитие заполненных жидкостью двусторонних кист почек, которые разрушают нормальную ткань почек по мере своего роста, что приводит к почечному фиброзу и, в конечном итоге, почечной недостаточности [Alam A., 2015].

Таблица 1.1 – Систематика АДПБП по данным OMIM (21 Online Mendelian Inheritance in Man®)

№ по OMIM	Gene/Locus	Название заболевания	Хромосомная локализация	Тип наследования
618061	<i>DNAJB11</i>	Поликистозная болезнь почек 6 с/или без поликистозной болезни печени	3q27.3	AD
613095	<i>PKD2</i>	Polycystic kidney disease 2	4q22.1	AD
600666	<i>GANAB</i>	Polycystic kidney disease 3	11q12.3	AD
173900	<i>PKD1</i>	Polycystic kidney disease 1	16p13.3	AD

Примечание – AD – аутосомно-доминантный тип наследования.

Характерные клинические проявления АДПБП – гипертония, болевой синдром, гематурия, нефролитиаз или инфицирование кист – могут начинаться в детстве, когда СКФ еще находится в пределах нормы [Grantham J. J., 2008; McEwan P. et al., 2018; Irazabal M. V. et al., 2015]. Экстраренальные проявления болезни включают в себя внутричерепные артериальные аневризмы, кисты печени и пр. [Grantham J.J., 2008]. У мужчин с АДПБП может наблюдаться бесплодие, возникающее в результате кистозной дилатации семенных пузырьков [Mieusset R., 2017].

Хотя большинство случаев являются семейными, у 10–25% пациентов положительный семейный анамнез отсутствует, что создает диагностическую проблему. Эти случаи объясняются болезнью de novo в 10–15% [Reed B. et al., 2008], но могут являться следствием мозаицизма или легкой степени болезни при гипоморфных мутациях *PKD1* и *PKD2* [Piuta I.A. et al., 2017].

Синдром Альпорта – это наследственное заболевание почек, обусловленное мутацией в генах *COL4A5*, *COL4A3* или *COL4A4*, кодирующие $\alpha 3$, $\alpha 4$ и $\alpha 5$ цепи коллагена IV типа, основного коллагенового компонента базальных мембран в клубочках, улитке, роговице, хрусталике и сетчатке, которое характеризуется гематурией, протеинурией, нейросенсорной глухотой и типичными глазными изменениями, которые вызваны мутациями [Martínez-Pulleiro R. et al., 2021]. В конечном итоге у пациентов прогрессирует протеинурия, артериальная гипертензия, что ведет к прогрессирующей потере функции почек и терминальной стадии почечной недостаточности [Katsuma A. et al., 2018].

У детей с синдромом Альпорта более старшего возраста часто развивается двусторонняя нейросенсорная тугоухость, вызванная аномалиями коллагена IV типа во внутреннем ухе. [Izzedine H., 2004]. Также можно увидеть множественные глазные изменения, такие как конусообразная линза (передний лентиконус), что приводит к аномальной рефракции и снижению остроты зрения, субкапсулярную катаракту, аномальные пигментные изменения сетчатки с желтыми или белыми пятнами («пунктирная» ретинопатия), заднюю полиморфную

дистрофию и эрозии роговицы [Saviage J., 2015].

Впервые в 1927 г. синдром наследственного нефрита и глухоты описал британский врач А. Сесил Альпорт. Было замечено, что гематурия была наиболее частым симптомом заболевания, а мужчины страдали больше, чем женщины. В 1961 году он был назван синдромом Альпорта после того, как он был описан у нескольких членов семьи [Vos P., 2018].

Распространенность синдрома Альпорта варьируются от 1:5000 до 1:53000 населения [Yr K. et al, 2018; Gross O. et al., 2017]. X-сцепленное заболевание встречается ближе к 1:5000 [Connaughton D.M. et al., 2018; Groopman E.E. et al., 2019]. Синдром Альпорта является второй по распространенности моногенной причиной ХБП после аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек [Warady B.A. et al., 2020].

X-сцепленная форма синдрома Альпорта является результатом мутаций в *COL4A5*, который кодирует $\alpha 5$ -цепь коллагена IV типа. Аутосомные формы синдрома Альпорта вызваны мутациями в *COL4A3* и *COL4A4*, которые расположены на хромосоме 2 и кодируют $\alpha 3$ - и $\alpha 4$ -цепи коллагена IV, соответственно. Мутации в обоих аллелей *COL4A3* или *COL4A4* связаны с аутосомно-рецессивной передачей, тогда как гетерозиготные мутации вызывают аутосомно-доминантное заболевание (таблица 1.2). Есть описания семей, с мутациями в двух из трех генов. В этих семьях с «дигенным» наследованием передача может не соответствовать менделевским ожиданиям [Kashtan C., 2017].

Таблица 1.2 – Систематика синдрома Альпорта по данным OMIM (39 Online Mendelian Inheritance in Man®)

№ по OMIM	Gene/Locus	Название заболевания	Хромосомная локализация	Тип наследования
104200	<i>COL4A3</i>	Синдром Альпорта 3, аутосомно-доминантный	2q36.3	AD
203780	<i>COL4A4</i>	Синдром Альпорта 2, аутосомно-рецессивный	2q36.3	AR
301050	<i>COL4A5</i>	Синдром Альпорта 1, X-сцепленный	Xq22.3	XLD
Примечание – AD – аутосомно-доминантный тип наследования; AR – аутосомно-рецессивный тип наследования; XLD – X-сцепленный тип наследования.				

Синдром Альпорта может передаваться как X-сцепленное, аутосомно-рецессивное или аутосомно-доминантное заболевание. Результаты анализа родословной и секвенирования по Сэнгеру позволили предположить, что относительные частоты для X-сцепленных, аутосомно-рецессивных и аутосомно-доминантных форм составляют приблизительно 80%, 15% и 5% соответственно. Однако недавние исследования с использованием секвенирования нового поколения показывают, что аутосомно-доминантное заболевание составляет значительно

большую долю пациентов с синдромом Альпорта, чем это было ранее признано [Fallerini C. et al., 2014; Morinière V. et al., 2014], примерно у 1% больных отмечается дигенное наследование синдрома Альпорта.

До появления секвенирования нового поколения – NGS – диагноз синдрома Альпорта основывался на клинических диагностических критериях, дополненных данными родословной и исследованиями почечной ткани [Flinter F.A. et al., 1988; Gubler M.C. et al., 1995].

X-сцепленная форма: почти 100% приводит к терминальной стадии почечной недостаточности у мужчин и 30–40% у женщин. Аутосомно-рецессивная форма: почти 100% для пациентов с гомозиготными или гетерозиготными соединениями *COL4A3/COL4A4* мутациями. Человек с гетерозиготной мутацией может иметь совершенно нормальный фенотип или широкий спектр симптомов, начиная от болезни тонкой базальной мембраны (OMIM # 141200) до тХПН. Мужчины с XLAS прогрессируют до тХПН, при этом риск тХПН составляет 50% к 25 годам, 90% к 40 годам и почти 100% к 60 годам. Возраст при тХПН сильно коррелирует с генотипом *COL4A5* у мужчин с XLAS; риск тХПН к 30 годам составляет 90% для делеций и нонсенс-мутаций *COL4A5*, 70% для сплайсинговых мутаций и 50% для миссенс-мутаций [Kashtan C.E. et al., 2013].

Клинические критерии включают гематурию, потерю слуха и глазные изменения. Родословные данные включают семейную историю гематурии, глухоты и тХПН. Морфологические исследования включают электронную микроскопию образцов биопсии почки, дополненную иммуногистохимической оценкой экспрессии α -цепей коллагена IV типа в почке (или в материале биопсии кожи) [Hashimura Y. et al., 2014; Gubler M.C. et al., 1995; Heidet L. et al., 2000; Kashtan C.E., 2005].

Выделяют **клинические этапы развития синдрома Альпорта** [Kruegel J. et al., 2013].

Стадия 0: микроскопическая гематурия (<30 мг альбумина на грамм креатинина или в 24ч).

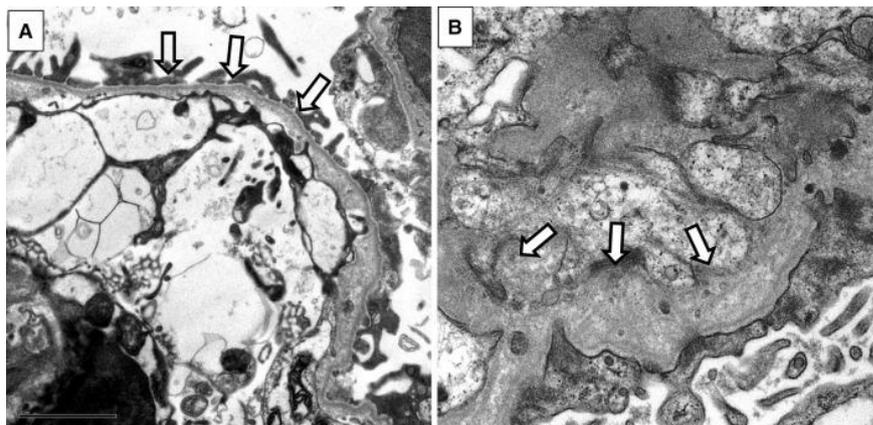
Стадия 1: микроальбуминурия (30–300 мг альбумина на грамм креатинина или в 24ч).

Стадия 2: макропротеинурия (>300 мг альбумина на грамм креатинина или в 24ч).

Стадия 3: нарушение функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²).

Стадия 4: терминальная стадия почечной недостаточности.

Морфологическая картина при синдроме Альпорта: первоначально образцы биопсии почек, исследованные с помощью световой микроскопии, могут быть нормальными. По мере прогрессирования болезни могут появляться неспецифические признаки. К ним относятся очаговый и сегментарный гломерулосклероз, атрофия канальцев, интерстициальный фиброз и наличие лимфоцитов и плазматических клеток. Иммунофлуоресцентные исследования дают отрицательные результаты. Электронная микроскопия почки показывает продольное расслоение lamina densa ГБМ (рисунок 1.2) [Gubler M. C., 2007].



Примечание – А – тонкая базальная мембрана, которая обычно наблюдается в более легких случаях, в том числе у женщин с X-сцепленной формой СА и аутосомно-доминантном СА; В – диффузное утолщение и расслоение – специфические признаки СА.

Рисунок 1.2 – Изменение базальной мембраны клубочков при синдроме Альпорта, наблюдаемое при электронной микроскопии нефробиоптата

Эти структурные аномалии приводят к дисфункциональной ГБМ, ведущей как к гематурии, так и к протеинурии с последующими патофизиологическими последствиями, включая хроническое воспаление и возможный фиброз [Savige J., 2014].

Поскольку $\alpha 5$ -цепь коллагена IV типа также экспрессируется в эпидермисе, для постановки диагноза можно использовать биопсию кожи. Иммунофлуоресцентные исследования образцов биопсии кожи часто являются диагностическими. Пациенты с XLAS могут также демонстрировать нарушения экспрессии коллагена $\alpha 2$ в коже [Patey-Mariaud de Serre N. et al., 2007].

1.2 Система матричных металлопротеиназ/тканевых ингибиторов матричных металлопротеиназ

1.2.1 Роль системы ММП/ТИМП в физиологических условиях и при прогрессировании ХБП

Прогрессирование хронической болезни почек – это необратимый процесс, приводящий к терминальной стадии почечной недостаточности, впоследствии требующей пожизненной терапии диализом или проведение трансплантации почек [Ruiz-Ortega M., 2020].

Фиброз почек является общим конечным путем паренхиматозной деструкции при различных хронических заболеваниях почек, в том числе и для АДПБП и синдрома Альпорта.

Гистологическое строение почки можно разделить на 3 основных части, которые могут быть затронуты фиброзом, а именно гломерулосклероз клубочков, интерстициальный фиброз в тубулоинтерстиции и атеросклероз с периваскулярным фиброзом в сосудистом русле [Djudjaj S.

et al., 2019], соответственно, «повреждение почки при ХБП любой этиологии включает фиброз как клубочков, так и канальцев, поражение сосудов почки» [López-Novoa J. M. et al., 2011].

«Вне зависимости от того, где началось повреждение (в клубочках, канальцах или сосудах), постоянное прогрессирование процесса в итоге приводит к появлению общих гистологических и функциональных изменений, затрагивающих большинство структур почки, что ведет к развитию прогрессирующего и распространенного интерстициального фиброза и гломерулосклероза» [López-Novoa J. M. et al., 2013].

«С определенного момента механизмы прогрессирования поражения почек одинаковы при любом заболевании: первичном гломерулярном поражении, тубулоинтерстициальном процессе или врожденном диспластическом изменении паренхимы, потому что прогрессирование ХБП ассоциировано с появлением общего фибротического фенотипа, когда определить генез заболевания представляется возможным только при анализе специфических морфологических изменений при исследовании нефробиоптатов» [López-Novoa J. M. et al., 2013]. Это связано с тем, что «тубулоинтерстициальные заболевания в конечном итоге вызывают поражения клубочков, а гломерулярные заболевания вызывают тубулоинтерстициальные повреждения. В обоих случаях результатом является прогрессирующая потеря нефронов и их замещение рубцово-подобной тканью, которая способствует прогрессивному снижению клубочковой фильтрации, ухудшая при этом выделительную функцию почек. Степень поражения почек и риск прогрессирования тесно коррелируют со степенью тубулоинтерстициального фиброза независимо от этиологии» [López-Novoa J. M. et al., 2013; Nałoń A., 2011; Theilig F., 2010; Liu B.C., 2018)].

Потенциальная прогностическая ценность ТИФ для прогрессирования почечной недостаточности получает все большее признание, и оценка ТИФ была включена в патологоанатомические рекомендации по классификации почечных заболеваний [Bagnasco S. M., 2019; Safirstein R., 2021]. Это говорит о том, что первоначально поврежденные клубочки оказывают меньшее влияние на выделительную функцию почек, чем поврежденные канальцы. «Поврежденные и склерозированные клубочки могут сохранять определенную степень фильтрационной функции почек, которая из-за наличия почечного резерва может оказывать меньшее влияние на общую функцию почек. Однако нарушение канальцевой реабсорбции может привести к резкому падению клубочковой фильтрации через активацию тубуло-гломерулярной обратной связи, чтобы сохранить водно-электролитный баланс» [Komlosi P. et al., 2009]. «Более того, поврежденные канальцы могут претерпевать частичную или полную обструкцию тканевым детритом вследствие деструкции эпителия, что снижает или полностью прекращает фильтрацию» [López-Novoa J. M. et al., 2011].

Таким образом, фиброз почек – неадекватное состояние восстановления, процесс

рубцевания при прогрессирующих хронических заболеваниях почек, в отличие от физиологического заживления ран, при фиброзе активное рубцевание не прекращается после того, как первоначальное повреждение было прекращено, а вместо этого становится непрерывным процессом [Katz A. et al., 2002]. Фиброз характеризуется чрезмерно избыточным накоплением внеклеточного матрикса, который постепенно заменяет функциональную паренхиматозную ткань, что приводит к органной недостаточности [Liu Y., 2006; Xue C., 2019].

Эпителиально-мезенхимальный переход представляет собой процесс, в котором почечные каналцы теряют эпителиальный фенотип и приобретают новые характерные черты мезенхимы и представляет собой процесс обратного эмбриогенеза. Экстрацеллюлярный матрикс – сложная многокомпонентная молекулярная структура, которая обеспечивает целостность ткани, ее специфические особенности, и в то же время способная к взаимодействию с окружающими клетками. Для протекания многих физиологических процессов, таких как эмбриогенез, морфогенез, ангиогенез, инволюция ткани и др. необходима деградация ЭЦМ. Ремоделирование коллагеновых волокон ЭЦМ осуществляют матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы.

ЭЦМ состоит из множества компонентов: волокна (коллаген, эластин, ламинин и фибронектин), протеогликаны (синдекан-1 и агрекан), гликопротеины (тенасцин, витронектин и энтактин) и полисахариды (гиалуроновая кислота), которые регулируют миграцию, рост и дифференцировку клеток. Коллаген IV типа имеет решающее значение для стабильности базальной мембраны и составляет ~ 50% от общей массы белка ГБМ (рисунок 1.3).



Рисунок 1.3 – Строение базальной мембраны. Базальная мембрана состоит из сложной состава белков внеклеточного матрикса (коллагена, ламинина, фибронектина) и гликозаминогликанов, отделяющих эпителий от подлежащей соединительной ткани

Гломерулярная базальная мембрана – это компонент внеклеточного матрикса, избирательно проницаемого барьера клубочковой фильтрации, который служит критическим

барьером для прохождения клеток крови и белков из крови в мочевое пространство. Существует шесть генетически различных коллагеновых цепей от $\alpha 1$ до $\alpha 6$ коллагена IV типа, которые объединяются с образованием 3 уникальных гетеротримеров: $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$, $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ и $\alpha 5\alpha 5\alpha 6$ [Warady В.А. et al., 2020]. ГБМ представляет собой гелеобразную структуру (90% воды), зрелый ГБМ человека относительно толстый по сравнению с другими базальными мембранами и имеет толщину от 300 до 400 нм. ГБМ возникает во время развития в результате слияния двух различных базальных мембран (одна происходит из эндотелия клубочков, а другая – из эпителия клубочков).

Мутации, которые влияют на гены, кодирующие любую из цепей $\alpha 3$, $\alpha 4$ или $\alpha 5$ коллагена IV, могут вызывать дефекты в ГБМ. Дефекты могут быть легкими, как при БТБМ, или тяжелыми, как при синдроме Альпорта.

Коллаген – главный структурный белок организма, самый распространенный белок в ЭЦМ, который обеспечивает структурную поддержку клеток. Коллаген может быть двух основных форм: фибриллярный (тип I, II, III, V и XI) и нефибриллярный, последний включает ассоциированные с факит-фибриллами коллагены с прерывистой тройной спиралью (тип IX, XII, XIV, XIX и XXI); короткая цепочка (тип VIII и X); базальная мембрана (тип IV); мультиплексин (тип XV и XVIII); MACIT – ассоциированные с мембраной коллагены с прерывистой тройной спиралью (тип XIII и XVII) и другие типы (тип VI, VII и VIII). Белок коллагена состоит из трех α цепей в тройной спирали, где две цепи химически подобны ($\alpha 1$ и $\alpha 2$), с примерными размерами $300 \times 1,5$ нм.

Существует более 30 типов коллагена, преобладающей формой (более 90%) является тип I, который образует сухожилия и связки и обнаружен во всех органах, кровеносных сосудах и костях. Фиброз почек в первую очередь вызван отложением коллагеновых волокон типа IV.

Коллаген IV типа организуется в решетчатые сети, которые образуют базальные мембраны почек, улитки внутреннего уха и глаз. Большая часть коллагена IV типа в базальной мембране клубочков образована переплетенными цепями $\alpha 3$, $\alpha 4$ и $\alpha 5$, которые синтезируются подоцитами. Мутации в гене *COL4A5*, кодирующего синтез $\alpha 5$ цепь коллагена IV типа приводит к развитию X-сцепленного синдрома Альпорта. Различные мутации в генах *COL4A3*, *COL4A3*, кодирующих синтез $\alpha 3$ или $\alpha 4$ цепи коллагена IV типа могут приводить к аутосомно-доминантным или аутосомно-рецессивным формам синдрома Альпорта, а также к нефропатии тонкой базальной мембраны (БТБМ).

Коллаген IV типа образует сеть, создавая основную структуру ГБМ. Млекопитающие экспрессируют шесть различных цепей коллагена типа IV (цепи $\alpha 1$ – $\alpha 6$), кодируемых отдельными генами, которые объединяются в тримеры, преобладающие строительные блоки сети коллагена IV типа. Эмбриональные почки и маленькие дети имеют преимущественно

фетальный коллаген IV типа, состоящий из цепей $\alpha 1$ и $\alpha 2$, который только позже заменяется на взрослый тип, содержащий цепи $\alpha 3$, $\alpha 4$ и $\alpha 5$. Сохранение эмбриональной формы коллагена IV типа из-за мутаций в генах, кодирующих $\alpha 5$ (X-сцепленный) или $\alpha 3$ или $\alpha 4$ (аутосомный) цепи, приводит к синдрому Альпорта [Tryggvason K. et al., 2009].

Компонентами экстрацеллюлярного матрикса являются коллагены, фибронектин, ламинин и другие протеогликаны. Их накопление в клубочках и тубулоинтерстиции происходит «в результате дисбаланса между процессами синтеза и деградации/протеолиза. Ключевую роль в механизмах протеолиза играют матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы. Протеолитическая активность ММП зависит от взаимодействия факторов, способствующих активации латентных про-ММП (плазмин, система урокиназа/рецептор урокиназы), и факторов, которые эти процессы ингибируют. Среди последних особое значение принадлежит тканевым ингибиторам матриксных металлопротеиназ (ТИМП) и ингибитору активатора плазминогена I типа (ПАИ-I)» [Nagase H. et al., 1999; Бобкова И.Н. и др., 2008; Ли О.А., 2011]. «В физиологических условиях в почке функционирует сбалансированная система ММП/ТИМП, нарушение же баланса в системе ММП и их ингибиторов является одним из механизмов развития ряда острых и хронических заболеваний почек» [Ahmed A., 2009; Cai G. et al., 2008; Catania J. M. et al., 2007; Dimas G. et al., 2013; Flevaris P. et al., 2016; Hörstrup J. H. et al., 2002; Norman J. T. et al., 1996; Parrish A. R., 2017; Tan R.J. et al., 2012; Wasilewska A. et al., 2009; Zakiyanov O. et al., 2019].

Фиброз характеризуется интерстициальной инфильтрацией мононуклеарными воспалительными клетками, существенным накоплением и активацией интерстициальных миофибробластов, последующим прогрессирующим накоплением внеклеточного матрикса, главным образом миофибробластами. ММП и их ингибиторы – протеолитические ферменты, участвующие в деградации внеклеточного матрикса и играющие важную роль в развитии ХБП и интерстициального фиброза. Макрофаги и миофибробласты являются двумя основными эффекторными клетками при ХБП и фиброзе почек.

Таким образом, анализируя литературные данные, можно говорить, что «исходом любого тяжелого заболевания почек будет прогрессирующее уменьшение числа функционирующих нефронов, которое будет проявляться снижением, а впоследствии и потерей функции почек» [Eddy A. A. et al., 2006]. Независимо от причины возникновения ХБП патогенез характеризуется избыточным отложением внеклеточного матрикса в клубочках и канальцевом интерстиции и прогрессирующей потерей почечной функции вследствие прогрессирующего уменьшения числа функционирующих нефронов. И поскольку почечные канальцы и прилегающая промежуточное пространство занимают большую часть объема почек (~ 80%), степень тубулоинтерстициального фиброза является лучшим гистологическим предиктором тяжести ХПН и стала синонимом

«фиброза почек» [Eddy A.A. et al., 2006].

Таким образом, прогрессирующий тубулоинтерстициальный фиброз является окончательным общим путем для всех заболеваний почек, ведущих к хронической почечной недостаточности [Zeisberg M. et al., 2010; Harris R. C. et al., 2006] и является надежным маркером прогрессирования. Гистопатология тубулоинтерстициального фиброза характеризуется избыточным накоплением внеклеточного матрикса, в частности коллагеновых волокон [Humphreys B.D., 2018].

1.2.2 Роль системы ММП/ТИМП в прогрессировании АДПБП

АДПБП – это прогрессирующее заболевание, при котором канальцевые эпителиальные кисты развиваются в утробе матери и продолжают увеличиваться после рождения, постепенно вытесняя нормальную паренхиму почек до тех пор, пока не будет разрушено более 60% нормальных нефронов, после чего быстрое снижение функции почек приводит к конечной стадии тХПН АДПБП. Считается, что большая вариабельность возраста начала ТПН у пациентов с АДПБП зависит от конкретной мутации *PKD* и эпигенетических факторов [Wilson P. D., 2004; Baboolal K. et al., 1997; Rossetti S. et al., 2002]. У пациентов с мутациями *PKD1* почечная недостаточность наступает раньше, чем у пациентов с мутациями в гене *PKD2*. Принято считать, что разница в степени тяжести связана с развитием повышенного количества кист при *PKD1*, а не с более быстрым ростом кист [Harris P. C. et al., 2006].

Расширяющиеся кисты почек при АДПБП окружены интерстициальным фиброзом различной степени. Хотя интерстициальный фиброз был описан на моделях АДПБП, а также при других генетических и приобретенных кистозных заболеваниях, и было высказано предположение, что он оказывает значительное влияние на большие различия в возрасте начала и скорости последующего снижения функции почек, приводящего к тХПН при АДПБП, о патогенезе известно немного, кроме того, неясно, фиброз при АДПБП имеет общие механизмы с фиброзом при ХБП другой этиологии и/или существуют специфические характеристики болезни из-за генетической мутации [Wilson P.D., 2004].

Постоянный рост кист в почках приводит к прогрессирующему увеличению их размера, тогда как функция почек в течение десятилетий остается стабильной в результате компенсаторной гиперфльтрации в незатронутых кистами нефронах. Функция почек необратимо снижается только на поздних стадиях заболевания, когда большая часть паренхимы замещается кистозной и фиброзной тканью, а оставшаяся компенсаторная способность нефронов истощается [Alam A. et al., 2015]. Способность почек компенсировать потерю нефронов наиболее наглядно продемонстрирована после донорской нефрэктомии при трансплантации почек.

Показано, что компенсаторная гиперфилтрация проявляется уже через 1 месяц после нефрэктомии [Velosa J. A. et al., 2002].

Таким образом, аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек – это прогрессирующее заболевание, в патогенезе которого наряду с увеличением объема кист важную роль играет тубулоинтерстициальное повреждение с увеличением экстрацеллюлярного матрикса и развитием тубулоинтерстициального фиброза [Meran S. et al., 2011], который рассматривается «как патоморфологический субстрат почечной недостаточности» [Ли О. А., 2011; Eddy A. A., 2009].

«Недавние исследования показали, что немаловажную роль в прогрессировании гломерулярного и тубулоинтерстициального повреждения под действием TGF- β 1 при многих заболеваниях почек, в том числе и при АДПБП, играет эпителиально-мезенхимальная трансформация, когда эпителиальные клетки канальцев мигрируют в интерстиций и способствуют избыточной продукции экстрацеллюлярного матрикса» [Чеботарева Н. В. и др., 2006; Chea S. W. et al., 2009; Iwano M. et al., 2002; Nieto M. A., 2009]. TGF- β 1 «приводит к активации генетических программ, ответственных за потерю клетками эпителиальной дифференцировки посредством путей сигнальной трансдукции и активации ядерных регуляторов транскрипции» [Radisky D. C., 2005].

«В процессе ЭМТ TGF- β оказывает непосредственное воздействие на актиновый цитоскелет клетки, повышая включение α -гладкомышечного актина (α -SMA). Подобные изменения цитоскелета способствуют формированию фенотипа клеток, наиболее активного в отношении синтеза компонентов экстрацеллюлярного матрикса – миофибробластов» [Schnaper H.W. et al., 2003]. «Миофибробласты – это основные профиброгенные клетки в ткани почки, экспрессирующие мезенхимальный маркер α -SMA, обладают способностью продуцировать компоненты экстрацеллюлярного матрикса. По данным Douthwaite J. A и соавт., в культуре клеток животных и человека TGF- β 1 стимулирует секрецию всех компонентов экстрацеллюлярного матрикса: коллагена I, III, IV типов, ламинина, фибронектина и гепарансульфат-протеогликанов» [Douthwaite J. A. et al., 1999]. «С другой стороны, TGF- β 1 участвует в регуляции активности металлопротеиназ и их ингибиторов. В частности, стимулирует синтез ингибитора активатора плазминогена (ПАИ-I) и уменьшает экспрессию металлопротеиназ» [Abernethy J. et al., 1986]. «В основе формирования тубулоинтерстициального фиброза под воздействием TGF- β 1 немаловажную роль играет апоптоз эндотелиальных клеток. Индуцированный TGF- β 1 апоптоз ведет к дегенерации и атрофии канальцев, потере гломерулярных и перитубулярных капилляров» [Папиж С. В., 2015].

Также общеизвестно, что одним из признаков фиброза является стойкий воспалительный инфильтрат. Описано сочетание воспалительных клеток в почках при АДПБП в сочетании с

расширяющимися кистами. Профили экспрессии генов конечной стадии АДПБП почек выявили экспрессию генов, связанных с иммунными или воспалительными ответами. Повышенная экспрессия ПАИ-I в кистозном эпителии также может указывать на усиление воспалительной реакции [Eddy A.E., 2009].

По данным Norman J. и соавт. «фиброз при аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек имеет как «классические» черты фиброза при хронической болезни почек (увеличение уровня интерстициальных коллагенов, изменения отношения металлопротеиназ к их ингибиторам, избыточная экспрессия ТИМП-1 и ПАИ-I, а также увеличение трансформирующего фактора роста - $\beta 1$), так и уникальные черты, к которым относятся нарушения в эпителии кистозно-расширенных канальцев, которые предшествуют изменениям интерстициальных фибробластов; взаимодействие между этими типами клеток приводит к накоплению экстрацеллюлярного матрикса и прогрессированию фиброза» [Norman J., 2011].

1.2.3 Роль системы ММП/ТИМП в прогрессировании синдрома Альпорта

Понимание патогенеза синдрома Альпорта – первый шаг в разработке эффективных методов лечения.

Синдром Альпорта хорошо известен как разновидность гломерулярной болезни с типичными патологическими изменениями гломерулярной базальной мембраны. Также имеют место тубулоинтерстициальные поражения, включая тубулоинтерстициальную инфильтрацию и интерстициальный фиброз, апоптоз канальцевых клеток и атрофию канальцев [Jedlicka J. et al., 2010; Kim M. et al., 2015; Benali S. L. et al., 2016].

Показано, что лечение иАПФ с мутацией *COL4A3*, задерживало протеинурию и ослабляло повреждение канальцев и фиброз почек, но не имело очевидной функции для улучшения патологических изменений ГБМ [Gross O. et al., 2003; Bae E. H. et al., 2017]. Таким образом, данные исследования показали, что повреждение канальцев и интерстициальный фиброз способствуют прогрессированию синдрома Альпорта.

При синдроме Альпорта в ГБМ сеть $\alpha 345$ коллагена IV заменяется сетью $\alpha 112$ коллагена IV, которая распространяется от своего нормального субэндотелиального расположения, чтобы занять всю ширину ГБМ [Kashtan C. E. et al., 1992; Suleiman H. et al., 2013].

Это изменение сопровождается эктопическим появлением ламинина-211, коллагена V и коллагена VI в ГБМ [Delimont D. et al., 2014; Kashtan C.E. et al., 2001].

ГБМ при СА является менее надежным и более чувствительным к протеолитическим изменениям, чем нормальный ГБМ [Gunwar S. et al., 1998; Kalluri R. et al., 1997].

Изменения, произошедшие через рецепторы коллагена и ламинина, приводят к сложным

клеточным событиям, включая активацию фокальной адгезии киназы в подоцитах, активацию рецептора эндотелина-А в мезангиальных клетках и клубочковое воспаление.

В конечном счете, TGF- β 1-опосредованные пути способствуют ненормальному накоплению ЭЦМ, приводя к гломерулярному и тубулоинтерстициальному фиброзу, формируя тХПН [Cosgrove D. et al., 2000; Gomez I. G. et al., 2015; Gross O. et al., 2003; Gross O. et al., 2010; Gross O. et al., 2005; Gross O. et al., 2004].

Альбуминурия является важным фактором повреждения эпителиальных клеток канальцев и фиброза [Jarad G. et al., 2016].

Роль ММП/ТИМП в механизме, лежащем в основе хронического заболевания почек, возникающего при синдроме Альпорта, показана в обзоре Kruegel J и соавт. [Kruegel J. et al., 2013]. По мнению авторов, патогенез при синдроме Альпорта имеет следующие особенности:

(1) Мутации в α -3,4,5 цепях коллагена типа IV в ГБМ вызывают синдром Альпорта.

(2) Взаимодействие между ГБМ и подоцитами осуществляется через рецепторы коллагена, такие как DDR1 или DDR2 и 11 или 21 интегрины. Эти рецепторы распознают интактную трехспиральную структуру коллагена IV типа. У пациентов с синдромом Альпорта тяжесть фенотипа зависит от того, как формируется мутировавший коллаген типа IV.

(3) Рецепторы в подоците могут распознавать мутировавший коллаген, и измененный сигнал вызывает активацию профибротических факторов, таких как TGF- β 1 и CTGF, MMP-2, MMP-9 и хемокины. Механизмы репарации запускаются в подоцитах с использованием этих факторов; однако эти попытки восстановить ГБМ в конечном итоге являются безуспешными, потому что мутация болезни предотвращает образование интактной ГБМ.

(4) Неудачное восстановление ГБМ приводит к гломерулосклерозу и тубулоинтерстициальному фиброзу - общей конечной точке всех хронических прогрессирующих заболеваний почек.

(5) Ингибирование АПФ замедляет сигнальный каскад, ведущий к ХПН.

По данным Savige J., которая суммировала все современные представления о патогенезе синдрома Альпорта, есть несколько механизмов патогенеза синдрома Альпорта и предполагаемые стратегии исправления, которые в настоящее время разрабатываются, однако являются недоступными:

1) Генетическая мутация, приводящая к потере гетеротримера α 3 α 4 α 5 коллагена IV типа ГБМ (стратегия исправления – исправление дефекта гена на генетическом уровне), матрично-металлопротеиназная – деградация ГБМ (стратегией исправления являются: ингибирование MMP-2, -3 и -9 [Zeisberg M. et al., 2006] перед протеинурией - задерживает начало протеинурии и продлевает выживаемость у мышей); ингибирование MMP-12 посредством генетического удаления USAG1 [Tanaka M. et al., 2010] подавляет прогрессирование заболевания и удваивает

продолжительность жизни мышей).

2) Воспаление (стратегия исправления – использование антагонистов хемокиновых рецепторов, уменьшающих воспаление).

3) Фиброз (ингибирование рецептора TGF- β 1; снижение накопления матрикса и экспрессии TGF- β 1 и CTGF с помощью ингибиторов HMG-Co-A редуктазы; антагонисты BMP-7 потенциально предотвращают атрофию канальцев).

Также известный механизм патогенеза – это ренин-ангиотензин-альдостероновая блокада (антигипертензивное (снижает механическое напряжение), антипротеинурическое, антифибротическое) – эффективен у людей и задерживает начало тХПН на срок до 10 лет [Gross et al. 2003]; использование антагониста альдостерона: гипотензивный и антипротеинурический (снижает протеинурию и TGF- β 1 [Giani et al. 2013]); также другие гипотензивные средства: уменьшают механическое напряжение и прогрессирование почечной недостаточности, но менее эффективно, чем ингибирование АПФ.

Интересно, что матриксные металлопротеиназы не только демонстрируют повышенную экспрессию в клубочках мышей с синдромом Альпорта, но и фармакологическое ингибирование этих медиаторов воспаления до начала протеинурии предотвращает прогрессирование заболевания и улучшает выживаемость [Zeisberg M. et al., 2006].

Ранее считалось, что ингибирование TGF- β 1 замедляет прогрессирование заболевания, однако показано, что, хотя этот ингибитор предотвращает утолщение ГБМ, он не предотвращает сглаживание отростков подоцитов [Cosgrove D. et al., 2000].

Таким образом, **есть 3 взаимозависимых механизма** ответственных за возникновение типичных нарушений ГБМ при синдроме Альпорта.

1) Наиболее важна замена коллагеновой сети гетеротримером $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$. Сеть замещения более восприимчива к биомеханическому стрессу и протеолизу. Клубочки при синдроме Альпорта также имеют повышенные уровни матриксных металлопротеиназ, ММП-2, ММП-3, ММП-9, что, вероятно, является вторичным по отношению к биомеханическому напряжению, вызванному гипертензией.

2) Замена нормальной сети коллагена IV гетеротримером $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$ приводит к эктопической гиперпродукции ламининов $\alpha 1$ и $\alpha 5$ и нарушенной архитектонике. Ламинин-111 увеличивается в области фокально утолщенных ГБМ, которые более проницаемы для белка. Эктопическое отложение ламинина происходит как за счет передачи сигналов подоцитами, так и за счет активации мезангиальных клеток. Это еще больше усугубляет тенденцию к биомеханическому напряжению и увеличивает протеинурию.

3) Сеть $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$ коллагена IV менее структурно прочна и более восприимчива к механической нагрузке, вызванной внутриклубочковой гипертензией и ультрафильтрацией. Нормальные клубочки

уже работают под высоким гидростатическим давлением, но в клубочках с синдромом Альпорта давление еще выше из-за аномального ГБМ.

При синдроме Альпорта гипертензия и протеинурия способствуют прогрессированию болезни [Meehan D.T. et al., 2009], активируя ренин-ангиотензиновую систему [Durvasula R. et al., 2004], которая вносит существенный вклад в развитие гломерулосклероза. Гипертония усиливает протеинурию и индуцирует продукцию и увеличивает содержание IL-6, MMP-3, -9, -10 и -14, но не MMP-2 и -12 в клубочках по сравнению с таковыми у нормотензивных мышей с синдромом Альпорта. Предполагается, что нарушение регуляции MMP и цитокинов может представлять собой дезадаптивный ответ на биомеханическую нагрузку в подоцитах пациентов Альпорта, что способствует инициации и прогрессированию гломерулярной болезни [Meehan D.T. et al., 2009].

По мере того, как заболевание прогрессирует и масса нефрона снижается, клубочковая гипертензия еще больше усиливается, усугубляя биомеханическое напряжение и механизмы прогрессирования заболевания, на которые оно влияет [Savige J., 2014].

Таким образом, из-за мутации в генах *COL4* происходит замена сети $\alpha3\alpha4\alpha5$ коллагена IV на гетеротример $\alpha1\alpha1\alpha2$. Пораженные мембраны также имеют эктопический ламинин и повышенные уровни MMP-2,-3,-9, что делает их более восприимчивыми к протеолизу. Механический стресс из-за менее эластичной мембраны и гипертензии препятствует опосредованной интегрином адгезии подоцитов в ГБМ. Протеинурия возникает, когда уровень белка в моче превышает скорость его канальцевой реабсорбции, что и вызывает повреждение канальцевого эпителия и тубулоинтерстициальный фиброз. Гломерулярные мезангиальные клетки продуцируют повышенный уровень TGF- β 1 и CTGF, что также способствует гломерулосклерозу. В настоящее время не существует специфической терапии синдрома Альпорта. Однако лечение иАПФ замедляет прогрессирование почечной недостаточности за счет снижения внутриклубочковой гипертензии, протеинурии и фиброза. Последний за счет воздействия на Ангиотензин-II и уменьшения продукции TGF- β 1 фибробластами и мезангиальными клетками.

Резюмируя, «прогрессирование хронической болезни почек любой природы, в том числе и аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек и синдрома Альпорта, определяется развитием тубулоинтерстициального фиброза, который сегодня рассматривают как патоморфологический субстрат почечной недостаточности. В этой связи особую актуальность приобретают изучение механизмов формирования ТИФ и разработка новых методов его торможения с целью пролонгирования додиализного этапа течения аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек и синдрома Альпорта у детей» [Eddy A.A., 2004].

По литературным данным показано, что в основе формирования ТИФ лежит дисбаланс между синтезом и деградацией (протеолизом) компонентов экстрацеллюлярного матрикса.

Главную роль в процессах расщепления компонентов ЭЦМ играют матриксные металлопротеиназы, протеолитическая активность которых регулируется системой ингибиторов, включающей тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП) и ингибитор активатора плазминогена I типа (ПАИ-I) [Eddy A.A. et al., 2006]. «Субстратом действия ММП, помимо матриксных белков, являются цитокины, в том числе факторы роста и их рецепторы, молекулы клеточной адгезии, что обуславливает важную функцию ММП в процессах воспаления, в межклеточных и клеточно-матриксных взаимодействиях на уровне нефрона» [Ronco P. et al., 2008, Van Lint P. et al., 2007].

1.3 Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы.

Строение, субстратная специфичность, схема регуляции активности ММП

Матриксные металлопротеиназы представляют собой семейство протеиназ, хорошо известных своей способностью деградировать и ремоделировать белки внеклеточного матрикса [Hijova E., 2005], также играют роль в клеточной миграции, клеточной и матричной адгезии, а также в высвобождении и активации факторов роста внеклеточных матричных связей и цитокинов, некоторые из которых играют роль в иницировании и/или прогрессировании ХБП и фиброза почек Catania J.M. et al., 2007].

Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы являются важными компонентами многих физиологических и патологических процессов из-за их способности ремоделировать компоненты ЭЦМ, который участвует в модуляции клеточной пролиферации, миграции, дифференцировки и апоптоза [Sato Y. et al., 2017]. ММП связаны с почечной гипертрофией, почечным рубцеванием, пролиферацией канальцевых клеток и фиброзом [Thraillkill K.M. et al., 2009].

«Матриксные металлопротеиназы представляют собой семейство структурно связанных протеолитических ферментов, содержащих ион Zn^{2+} в активном центре. ММП секретируются разными клетками (фибробласты, макрофаги, гладкомышечные клетки сосудистой стенки, нейтрофилы, хондроциты, остеобласты и др.) и гидролизуют все компоненты экстрацеллюлярного матрикса: все коллагены и проколлагены, протеогликаны, эластин, фибронектин, ламинин, а также адгезивные и другие белки соединительной ткани. Они играют важную роль во многих физиологических процессах, таких как эмбриональное развитие, морфогенез, репродукция и ремоделирование ткани, а также в различных патологических процессах. Изменение активности ММП (как увеличение, так и снижение) сопутствует многим заболеваниям человека (опухоли, фиброзирующие заболевания сердца, легких, печени и почек, артрит, язвенная болезнь желудка и т. д.)» [Nagase H. et al., 1999; Клишо Е.В. и др., 2005].

Основная биологическая функция ММП – это расщепление белков и гликопротеинов ЭЦМ, мембранных рецепторов. ММП участвуют во многих биологических процессах, таких как восстановление и ремодуляция тканей, клеточная дифференцировка, эмбриогенез, морфогенез, подвижность клеток, ангиогенез, пролиферация клеток и миграция, заживление ран, апоптоз, а также основные репродуктивные события, такие как овуляция и пролиферация эндометрия.

Нарушение регуляции активности ММП приводит к прогрессированию различных патологий, которые можно сгруппировать в: (1) деструкцию ткани, (2) фиброз и (3) ослабление матрикса [Laronha N. et al., 2020].

ММП традиционно были связаны с ремоделированием и деградацией ЭЦМ, но появились новые классы субстратов, и ММП теперь рассматриваются как многофункциональные протеазы. ЭЦМ имеет сложный и динамичный состав. В совокупности ММП способны расщеплять каждый компонент ЭЦМ [Mott J.D. et al., 2004]. Однако разные компоненты ЭЦМ чувствительны к протеолизу разными ММП, и не все компоненты ЭЦМ расщепляются каждой ММП. Фибриллярные коллагены, такие как коллаген I, II и III, расщепляются преимущественно коллагеназами (ММП-1, ММП-8, ММП-13), ММП-2 и МТ1-ММП [Page-McCaw A. et al., 2007; Sternlicht M.D. et al., 2001]. Протеолиз происходит в определенном месте в трех четвертях от N-конца. Фрагменты расщепления быстро денатурируют и образуют желатин, который может расщепляться множеством других протеаз, таких как желатиназы ММП-2 и ММП-9. Компонент базальной мембраны коллаген IV чувствителен к протеолизу желатиназами, стромелизинами, матрилизинами и некоторыми другими ММП, такими как металлоэластаза макрофагов [Visse R. et al., 2003], тогда как гемидесмосомный коллаген XVII расщепляется желатиназами [Franzke S.W. et al., 2002]. Компоненты ЭЦМ, такие как ламинин, фибронектин, эластин или агрекан, могут расщепляться большинством, если не всеми, ММП. Молекулы клеточной адгезии также являются субстратами ММП, включая расщепление E-кадгерина матрилизином и стромелизином-1, а также МТ-1 процессинг CD44 и про- α v интегрин, опосредованный ММП [Rodríguez D. et al., 2010].

«В настоящее время известно более 30 ММП, объединенных в 6 различных групп. Они различаются молекулярной структурой, субстратной специфичностью и распределением в тканях. Наиболее изучены ферменты группы желатиназ-ММП-2 и ММП-9. Именно этим ферментам принадлежит ведущая роль в расщеплении коллагена IV типа, ламинина, некоторых хемокинов. ММП из группы коллагеназ участвуют в деградации коллагенов I, II, III типов. ММП-мембранного типа являются рецепторами и активаторами других ММП и обеспечивают протеолиз в околклеточном пространстве. Группа «других» ММП включает разные пептидазы, которые секретируются единичными типами клеток или экспрессируются в особых ситуациях» [Бобкова И. Н. и др., 2007, 2008; Catania J. M. et al., 2007]. Все члены этого семейства имеют

общую базовую структуру, состоящую из некоторых общих функциональных доменов, то есть сигнального пептида, пропептида и каталитического домена, содержащего сайт связывания Zn^{2+} [Parks W. C. et al., 2004].

Все человеческие ММП имеют, по крайней мере, один общий сигнальный пептид – продомен и каталитический домен. Продомен содержит последовательность переключения цистеина, которая образует комплекс с каталитическим Zn^{2+} в форме зимогена. Каталитический домен содержит консервативную каталитическую последовательность. Желатиназы ММП-2 и ММП-9 однозначно содержат три фибронектиновых повтора в своем каталитическом домене. Некоторые ММП имеют сайт узнавания фурина перед каталитическим доменом, что позволяет внутриклеточно активировать зимоген фурином. За исключением ММП-7 и -26, все ММП имеют гибкую, богатую пролином шарнирную область и гемопексин-подобный С-концевой домен, которые участвуют в распознавании субстрата. Связанные с мембраной ММП-14, -15, -16 и -24 содержат, кроме того, трансмембранный и цитозольный домен, в то время как ММП-17 и -25 интегрированы в плазматическую мембрану с помощью якоря гликозилфосфатидилинозитола (GPI). Ig: иммуноглобулин.

Благодаря широкой субстратной специфичности, ММП интегрированы в качестве важных регуляторов тканевого гомеостаза и иммунитета в сеть разнонаправленной коммуникации внутри тканей и клеток. Поскольку неконтролируемая активность ММП может стать деструктивной и привести к нарушению гомеостаза, их активность должна строго регулироваться.

Каталитическая активность ММП контролируется на четырех различных уровнях:

- 1) экспрессия генов с транскрипционной и посттранскрипционной регуляцией (в основном за счет регулирования транскрипции и стабильности мРНК);
- 2) внеклеточная локализация и тканевый или клеточный тип высвобождения ММП, называемый компартиментализацией;
- 3) активация профермента путем удаления про-домена;
- 4) ингибирование специфическими ингибиторами, т.е. тканевыми ингибиторами матричных металлопротеиназ (ТИМП), и неспецифическими ингибиторами протеиназ, например, α_2 -макроглобулином.

Будучи активными, ММП могут модулировать глобальный протеолитический потенциал во внеклеточной среде за счет активации зимогена (проформы ММП-первоначально ММП синтезируются в виде неактивных проформ (зимогенов) с про-доменом, который необходимо удалить для активации) и деградации ингибитора или инактивации других протеаз [Löffek S. et al., 2011].

Протеолитическая активность ММП зависит от взаимодействия факторов,

способствующих активации латентных про-ММП (плазмин, система урокиназа/рецептор урокиназы), и факторов, ингибирующих эти процессы. Среди последних особое значение принадлежит тканевым ингибиторам матриксных металлопротеиназ и ингибитору активатора плазминогена I типа.

Естественные ингибиторы ММП подразделяются на тканевые и плазматические. Известно четыре представителя подкласса ТИМП. Как и ММП, они экспрессируются во всех органах и тканях. Хотя гены ТИМП обладают большим структурным сходством, для самих белков характерны специфические биохимические особенности и физиологические функции. Все ТИМП являются секретируемыми белками, но могут быть связанными с компонентами клеточных мембран. Для проявления ингибиторной активности ТИМП взаимодействуют с активным центром ММП, причем отвечает за это аминокислотная последовательность N-концевого домена, содержащая дисульфидные связи, которая обладает способностью вмешиваться в активные центры каталитического домена про-ММП» [Папиз С. В., 2015]. То есть механизм ингибирования ТИМП включает связывание N-концевого домена с каталитическим доменом ММП, где цистеин-хелатирующая группа инактивирует каталитический домен цинка с N-концевой амино- и карбонильной группой [Nagase H. et al., 2006].

От C-терминальной части молекулы зависит специфичность связывания ТИМП с компонентами ЭЦМ. В настоящее время хорошо изучены ТИМП-1, ТИМП-2, ТИМП-3 и ТИМП-4, которые различаются по специфическому действию на металлопротеиназы (таблица 1.3).

Таблица 1.3 – Субстратная специфичность ТИМП-1,-2,-3,-4

<i>Ингибитор</i>	<i>Субстрат</i>
ТИМП-1	Образует нековалентный комплекс со всеми латентными ММП, за исключением МТ-1, МТ-3, МТ-5-ММП. Наибольшая аффинность – к ММП-1,-2,-3,-8,-13,-18. Образует комплекс с ММП-9, блокируя ее активацию стромелизинами
ТИМП-2	Активен в отношении всех ММП, с высокой специфичностью ингибирует ММП-2
ТИМП-3	Ингибирует преимущественно ММП-1,-2,-3,-9. Обладает высокой аффинностью к компонентам матрикса, проявляет ингибиторную активность в местах связывания с ними
ТИМП-4	Ингибирует разные ММП, в наибольшей степени – ММП-2

В целом, все ТИМП являются ингибиторами ММП широкого спектра действия, но существуют различия в их специфичности. Например, было показано, что ТИМП-1 имеет низкую ингибирующую активность против ММП-19 и мембраносвязанных ММП-14, -16 и -24, в то время как он более эффективен в отношении ММП-3 и ММП-7, чем ТИМП-2 и ТИМП-3 [Murphy G. et al., 2008]. «ТИМП-1 наиболее активно ингибирует ММП-9, в то время как ТИМП-2 подавляет активность ММП-2» [Bobkova I. N. et al., 2008].

Баланс между ММП и их ТИМП является критическим фактором ремоделирования нормальной и патологической ткани [Nagase H. et al., 2006; Brew K. et al., 2000; Bode W. et al., 2003] (рисунок 1.4).

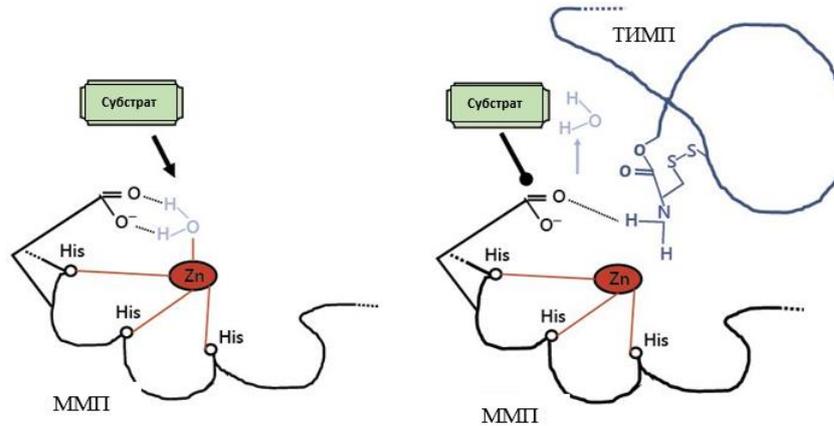


Рисунок 1.4 – Схематическая структура взаимодействия ММП/ТИМП [Zakiyanov O. et al., 2019]

Ингибитор-активатора плазминогена-I является ключевым медиатором фиброза при ХПН [Eddy A.A., 2006, 2009]. «ПАИ-I – гликопротеин с молекулярным весом 50 кДа, продуцируемый в печени, обладающий свойством быстро и необратимо ингибировать активаторы плазминогена тканевого (т-АП) и урокиназного типов (у-АП) и препятствовать образованию плазмينا. ПАИ-I регулирует активность ММП несколькими механизмами. Блокируя плазминообразование, ПАИ-I препятствует отщеплению плазмином пропептидного домена в молекуле ММП и последующей активации протеиназы, также необратимо соединяясь с у-АП, ПАИ-I предотвращает индуцированную урокиназой активацию МТ1-ММП, с помощью которой образуется функционально активная форма ММП-2» [Dellas C. et al., 2005].

Большинство исследований подтверждают, что экспрессия ПАИ-I может быть индуцирована в нескольких клетках (клубочковые клетки, трубчатые эпителиальные клетки, макрофаги и фибробласты) в ответ на острые и хронические повреждения. Многочисленные молекулы были идентифицированы как агонисты ПАИ-I [Eddy A.A., 2002]. Исследования образцов почки человека содержат документацию экспрессии белка ПАИ-I практически во всех хронических заболеваниях, которые были исследованы [Reis K. et al., 2005]. Усиление экспрессии ПАИ-I также является признаком ожирения, метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний, что повышает вероятность развития общих патогенетических механизмов с ХБП [Dellas C. et al., 2005; Estellés A. et al., 2001; Gils A. et al., 2004; Hoekstra T. et al., 2004].

Изучение экспериментальных моделей ХБП у генетически модифицированных мышей показало, что экспрессия ПАИ-I связана с худшим фиброзом [Oda T. et al., 2001; Matsuo S. et al., 2005]. Было также показано, что ингибирование ПАИ-I мутантным рекомбинантным белком PAI-I или нейтрализующим антителом ослабляет экспериментальный фиброз почек [Montes R. et al.,

2000; Huang Y. et al., 2008; Huang Y. et al., 2003].

«В ряде научных работ, и не только экспериментальных, было выявлено нарушение экспрессии факторов протеолиза при различных заболеваниях почек. Выявлено нарушение экспрессии факторов протеолиза при различных вариантах хронического гломерулонефрита. У больных активными протеинурическими формами хронического гломерулонефрита отмечается увеличение экскреции с мочой и экспрессии в ткани почки ММП-2, ММП-9, ТИМП-2 и ПАИ-I, коррелирующее с уровнем протеинурии и величиной клеточно-воспалительной инфильтрации интерстиция почки. При прогрессирующем течении ХГН с развитием стойкой почечной недостаточности уровень экскреции с мочой и экспрессии в ткани почки ММП-2 и ММП-9 снижается пропорционально степени креатининемии и площади ТИФ, и одновременно значительно повышается уровень в моче ПАИ-I, обладающего профиброгенным эффектом» [Ли О. А., 2011].

В почках гломерулярные клетки и эпителиальные клетки канальцев синтезируют ММП [Marti H. P., 2000; Nakoroulou L. et al., 2007]. В почках экспрессия ММП варьируется в зависимости от их локализации по всему нефрону (рисунок 1.5).

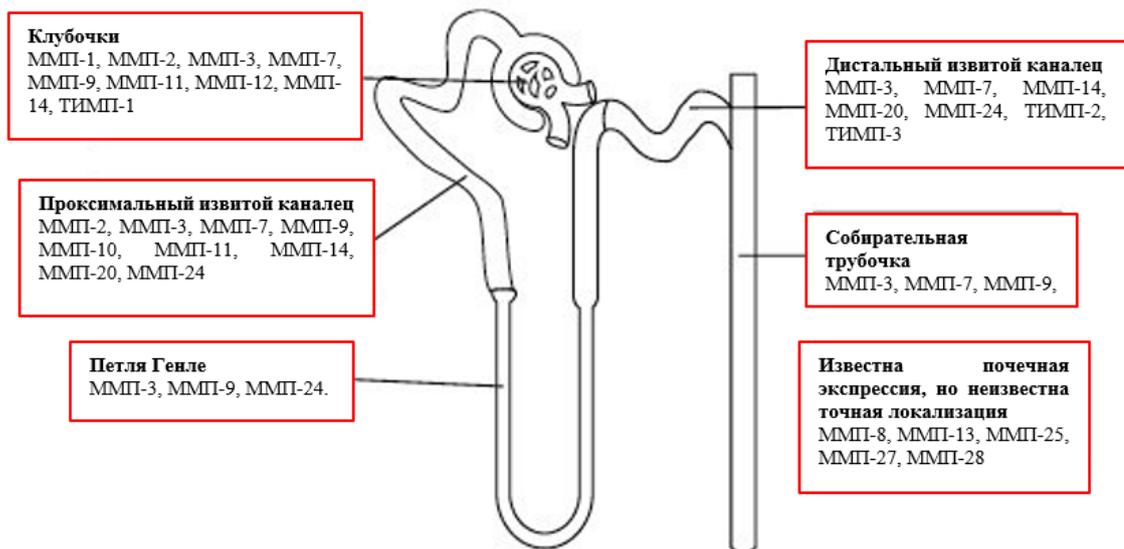


Рисунок 1.5 – Профиль экспрессии ММП и ТИМП вдоль нефрона

1.4 Факторы прогрессирования хронической болезни почек, АДПБП и синдрома Альпорта

1.4.1 Факторы, влияющие на прогрессирование хронической болезни почек независимо от этиологии

«В исходе любой морфологической формы ХБП рано или поздно развивается нефросклероз, однако скорость его развития определяется как характером заболевания, так и наличием, выраженностью факторов прогрессирования» [Iseki K. et al., 2003]. Как у взрослых, так и у детей, хроническое заболевание почек имеет тенденцию прогрессировать до терминальной стадии почечной недостаточности, что является серьезной проблемой.

Хроническое заболевание почек в детском возрасте обычно прогрессирует в терминальную стадию почечной недостаточности, в значительной степени независимо от основного заболевания, если происходит критическое нарушение функции почек. Гипертония и протеинурия – важнейшие независимые факторы риска прогрессирования почечной недостаточности. В подтверждение ранних исследований, в работе Elke Wühl и Franz Schaefer были показаны факторы, влияющие на прогрессирование ХБП, где также показана роль факторов протеолиза в патогенезе ключевых предикторов [Wühl E. et al., 2008].

Микроальбуминурия или протеинурия являются фактором риска прогрессирования ХБП. Протеинурия вызывает повреждение эпителия и мезангия клубочков, способствует развитию гломерулосклероза, а реабсорбция белка в эпителии проксимальных канальцев инициирует процесс эпителиально-мезенхимальной трансдифференциации. Суть последнего процесса заключается в том, что эпителиальные клетки проксимальных канальцев, после реабсорбции белка начинают менять свой фенотип, превращаясь в гладкомышечные фибробласты. Последнее ведет к накоплению матрикса интерстиция и в конечном итоге к формированию тубулоинтерстициального склероза.

Таким образом, современные терапевтические стратегии по предотвращению прогрессирования нацелены в основном на контроль артериального давления и снижение экскреции белка с мочой. Антагонисты ренин-ангиотензиновой системы сохраняют функцию почек не только за счет снижения артериального давления, но также благодаря своим антипротеинурическим, антифибротическим и противовоспалительным свойствам [Ruggenti P. et al., 2000; Jafar T.H. et al., 2002]. Другие факторы, способствующие прогрессированию почечной недостаточности, включают дислипидемию, анемию и нарушения минерального обмена. Поэтому меры по сохранению функции почек должны также включать поддержание нормального уровня гемоглобина, липидов сыворотки и ионов кальция и фосфора.

Существуют скудные эпидемиологические данные о прогрессировании ХБП у детей. Однако два европейских исследования продемонстрировали взаимосвязь между наличием протеинурии и повышенным артериальным давлением и, прогрессированием ХБП у детей [Wuhl E. et al., 2009; Ardissino G. et al., 2004], также показано, что у детей с ХБП на каждые 10% снижения непосредственно измеренной скорости клубочковой фильтрации содержание белка/креатинина в моче было выше в среднем на 14%, независимо от этиологии ХБП [Wong C.S. et al., 2009].

В проспективном когортном исследовании 2015 года было оценено прогрессирование ХБП у детей и факторы, связанные с прогрессированием у детей с негломерулярными и гломерулярными заболеваниями [Warady B. A. et al., 2015]. Проведена проспективная оценка факторов риска комбинированного события заместительной почечной терапии или снижения скорости клубочковой фильтрации на 50%. Прогрессирование почечной дисфункции определялось либо как начало ЗПТ (диализ или трансплантация), либо как снижение СКФ на 50% от наблюдаемого уровня, причем два исхода составляли комбинированное событие. В исследование включено 496 детей с ХБП из которых 398 детей (в возрасте от 1 до 16 лет с расчетной СКФ от 30 до 90 мл/мин/1,73 м²; были включены в 54 участвующих центра) с негломерулярными заболеваниями и 98 детей с гломерулярными заболеваниями, из которых 29% и 41% соответственно, прогрессировали до комбинированного события после среднего периода наблюдения 5,2 и 3,7 года. «Среди пациентов с негломерулярным заболеванием и после корректировки на исходную СКФ время до комбинированного события было значительно короче при соотношении белок-креатинин в моче > 2 мг/мг, гипоальбуминемии, повышенном артериальном давлении, дислипидемии, у мужского пола и анемии на 79%, 69%, 38%, 40%, 38% и 45% соответственно. У пациентов с гломерулярным заболеванием соотношение белок/креатинин в моче >2 мг/мг, гипоальбуминемия и повышенное артериальное давление [Warady B. A. et al., 2015] были связаны со значительным сокращением времени до комбинированного события на 94%, 71% и 67% соответственно» [Warady B. A. et al., 2015]

То есть по данным нескольких когортных исследований, независимым предиктором прогрессирования ХБП у детей, как гломерулярной, так и негломерулярной этиологии, является протеинурия как нефротического, так и не нефротического уровня, а также артериальная гипертензия. В результате многочисленных экспериментальных и клинических исследований на протяжении многих десятилетий было принято выделять факторы риска развития ХБП и факторы ее прогрессирования (которые во многом повторяют факторы риска развития, но также включают ряд клинических характеристик ХБП), каждую группу которых разделяют на модифицируемые и немодифицируемые.

Определение, идентификация и прогнозирование прогрессирования ХБП

Национальный почечный фонд «Инициатива качества исходов болезней почек» [Levin A. et al., 2013], KDOQI рекомендует определение прогрессирования ХБП на основе одного или нескольких из следующих пунктов:

1. Снижение СКФ категории (>90 [G1], 60–89 [G2], 45–59 [G3a], 30–44 [G3b], 15–29 [G4], <15 [G5] мл/мин/1,73м²). Определенное снижение рСКФ определяется как падение в категории СКФ, сопровождающееся падением рСКФ на 25% или более по сравнению с исходным уровнем.
2. Быстрое прогрессирование определяется как стойкое снижение рСКФ более чем на 5 мл/мин/1,73м² год.
3. Уверенность в оценке прогрессирования возрастает с увеличением количества измерений сывороточного креатинина и продолжительности наблюдения.

1.4.2 Факторы прогрессирования АДПБП

Прогнозирование прогрессирования заболевания у пациентов с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек (АДПБП) представляет собой проблему, особенно на ранней стадии заболевания, когда функция почек еще не нарушена.

АДПБП характеризуется прогрессирующим развитием и ростом двусторонних кист почек, что приводит к многочисленным нарушениям, наиболее важным из которых является потеря функции почек. Уровень креатинина в сыворотке крови у пациентов с АДПБП не является достаточно чувствительным показателем прогрессирования заболевания, особенно у молодых пациентов. Скорость клубочковой фильтрации обычно остается в пределах нормы в течение нескольких десятилетий, несмотря на прогрессирующее увеличение почек. Компенсаторная гиперфильтрация в сохраненных нефронах изначально поддерживает креатинин в сыворотке на уровне или около нормальных значений; только когда более 50% функционирующей паренхимы разрушается, креатинин начинает заметно повышаться выше исходного уровня [Granham J.J., 2009]. Общий объем почек (ТКВ) достигает объема более одного литра (нормальный размер менее 400 мл) до того, как произойдет потеря функции [Kühn E.W. et al., 2015].

В настоящее время в литературе обсуждается широкий диапазон различных факторов прогрессирования АДПБП, связанные с более высокой скоростью прогрессирования АДПБП и в ряде исследований были предприняты попытки определить маркеры для прогнозирования быстрого прогрессирования АДПБП [Gansevoort R.T. et al., 2016; Schrier R.W. et al., 2015; Woon C., et al., 2015; Rastogi A. et al., 2019]. Наиболее важными из них являются СКФ (но является менее чувствительным фактором на ранних стадиях заболевания, в связи с тем, что СКФ может оставаться в пределах нормы за счет гиперфильтрации [Granham J.J., 2006]) и общий объем почек

(напротив, обычно увеличивается с самых ранних стадий заболевания, как правило, задолго до снижения функции почек) [Grantham J.J. et al., 2006; Bhutani H. et al., 2015; Irazabal M.V. et al., 2015]. Согласно рекомендациям рабочей группы ERA-EDTA по наследственным заболеваниям почек, на быстрое прогрессирование АДПБП указывает подтвержденное годовое 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 [Gansevoort R.T. et al., 2016]. На прогрессирование заболевания также влияет генотип АДПБП. Пациенты с мутацией *PKD1* прогрессируют в быстрее, чем пациенты с мутацией *PKD2* [Cornec-Le Gall E. et al., 2013; Cornec-Le Gall E. et al., 2016].

1.4.3 Факторы прогрессирования синдрома Альпорта

Синдром Альпорта прогрессирует через последовательные этапы, начиная с изолированной гематурии, за которой следует умеренная альбуминурия, тяжелая протеинурия и снижение СКФ в указанном порядке. Интервал между этапами варьируется от пациента к пациенту и зависит в первую очередь от пола и генотипа *COL4A*. Спектр скорости прогрессирования очень широк: от очень быстрого, требующего заместительной почечной терапии в подростковом или раннем взрослом возрасте, до очень медленного со смертью в пожилом возрасте с нормальной функцией почек [Kashtan С. Е., 2021] (таблица 1.4).

В настоящее время целью терапии болезни почек Альпорта является максимально возможное безопасное увеличение интервалов между этапами прогрессирования. Данные экспериментальных исследований и исследований на людях показывают, что эта цель может быть эффективно достигнута с помощью лечения иАПФ, достигая оптимальных результатов, если его начать до того, как СКФ начнет снижаться [Gross O. et al., 2003, 2004, 2012].

В настоящее время существует классификация наследования синдрома Альпорта, обновленная в 2018 г., а также определены факторы прогрессирования в зависимости от типа наследования [Kashtan С. Е. et al., 2018].

Таблица 1.4 – Новая система классификации и факторы прогрессирования синдрома Альпорта

Наследование	Затронутый ген(ы)	Генетическое состояние	Комментарии	Предполагаемый риск ТПН
Х-сцепленный	<i>COL4A5</i>	Гемизиготные (субъекты мужского пола)	Скорость прогрессирования ТПН и сроки внепочечных проявлений сильно зависят от генотипа	100%
		Гетерозиготные (женщины)	Факторы риска прогрессирования: макрогематурия, СНТ, протеинурия, утолщение и ламелирование ГБМ	До 25%
Аутосомный	<i>COL4A3</i> или <i>COL4A4</i>	Рецессивный (гомозиготный или компаунд-гетерозиготный)	Скорость прогрессирования ТПН и сроки внепочечных проявлений сильно зависят от генотипа	100%
Аутосомный Дигенный	<i>COL4A3</i> или <i>COL4A4</i> <i>COL4A3</i> , <i>COL4A4</i> и <i>COL4A5</i>	Доминантный	Гематурия. Факторы риска развития: протеинурия, ФСГС, утолщение и ламелирование ГБМ, СНТ или признаки прогрессирования у пациента или семьи, генетические модификаторы	20% и более среди лиц с факторами риска прогрессирования, <1% при отсутствии факторов риска
		Мутации <i>COL4A3</i> и <i>COL4A4</i>	Клинические данные и родословная моделируют аутосомно-рецессивную передачу	До 100%
Дигенный	<i>COL4A3</i> , <i>COL4A4</i> и <i>COL4A5</i>	Мутации <i>COL4A3</i> и <i>COL4A4</i>	Клинические данные и родословная моделируют аутосомно-доминантную передачу	До 20%
		Мутации в <i>COL4A5</i> и <i>COL4A3</i> или <i>COL4A4</i>	Шаблон наследования не моделирует менделевскую передачу	До 100% (пораженные мужчины)
Примечание – СНТ – сенсоневральная тугоухость; ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз				

Следовательно, суммируя данные мировых исследований и рекомендации Национального почечного фонда «Инициатива качества исходов болезней почек (K/DOQI)», в настоящее время выделяют факторы прогрессирования ХБП, представленные на рисунке 1.6.

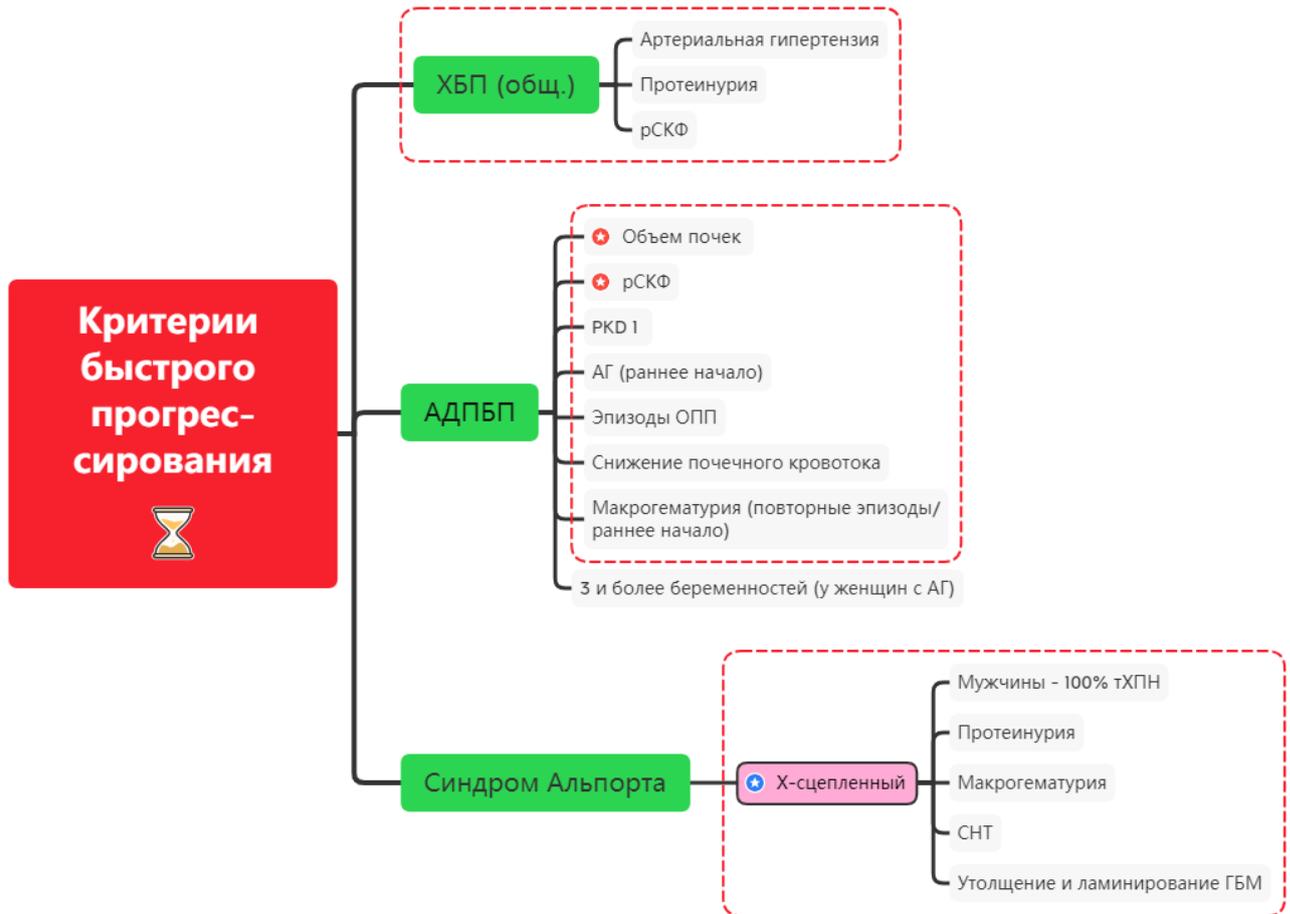


Рисунок 1.6 – Факторы/предикторы прогрессирования ХБП, АДПБП и синдрома Альпорта по данным обзора литературы [Gross O. et al., 2002; Kashtan С.Е. et al., 2018; Levin A. et al., 2013; Woon С. et al., 2015]

Таким образом, АДПБП и синдром Альпорта являются самыми частыми моногенными заболеваниями в популяции, проявляющиеся прогрессирующей почечной недостаточностью, скорость прогрессирования вариабельна ввиду генетической гетерогенности, пола, наличию факторов прогрессирования.

В этой связи проблема ранней диагностики прогрессирования наследственных заболеваний почек, таких как синдром Альпорта и аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек у детей и выявление новых маркеров фиброза почек с целью предупреждения развития терминальной ХПН является весьма актуальной в современной научной и практической деятельности. Установление новых маркеров прогрессирования позволит дополнить имеющиеся факторы стратификации риска развития тХПН, чтобы выбирать пациентов с высокой вероятностью быстрого прогрессирования заболевания, с целью своевременного начала терапии в клинической практике, что является особенно актуальным в настоящее время, в связи с появлением лекарственных препаратов, таких как толваптан для АДПБП и бордоксалон для синдрома Альпорта, для назначения которых необходимо определить оптимальное соотношение

пользы и риска.

В последние годы активно изучается роль ММП и их ингибиторов в развитии и прогрессировании кистозных заболеваний почек. В эксперименте показано, что рост кист является следствием увеличения синтеза компонентов экстрацеллюлярного матрикса при нарушении функционирования системы ММП/ТИМП. При увеличении суммарного объема кист, значительно возрастает степень тубулоинтерстициального повреждения и фиброза, а матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы играют ключевую роль в этих процессах. Однако взаимосвязь нарушений экскреции ММП и их ингибиторов в крови и моче с клиническими признаками АДПБП и синдрома Альпорта и предикторами их прогрессирования у детей не изучена.

Синдром Альпорта является хорошо известным заболеванием клубочков с типичными патологическими изменениями клубочковой базальной мембраны. Тем не менее, тубулоинтерстициальный фиброз, как признак прогрессирования заболевания почек, был зарегистрирован у пациентов с синдромом Альпорта [Gross O. et al., 2003; Gross O. et al., 2014].

«Прогрессирование хронической болезни почек любой природы, в том числе и АДПБП и синдрома Альпорта, определяется развитием тубулоинтерстициального фиброза, который сегодня рассматривают как патоморфологический субстрат почечной недостаточности [Eddy A. et al., 2004]». В этой связи особую актуальность приобретают изучение механизмов формирования ТИФ и разработка новых методов его торможения с целью пролонгирования додиализного этапа течения синдрома Альпорта и аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек у детей.

По литературным данным показано, что в основе формирования ТИФ лежит дисбаланс между синтезом и деградацией (протеолизом) компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Главную роль в процессах расщепления компонентов ЭЦМ играют матриксные металлопротеиназы, протеолитическая активность которых регулируется системой ингибиторов, включающей тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП) и ингибитор активатора плазминогена I типа (ПАИ-I). В многочисленных экспериментальных и клинических работах была показана связь ММП и их ингибиторов с риском прогрессирования хронической болезни почек, в том числе и при АДПБП и синдроме Альпорта.

Следовательно, актуальным на сегодняшний день является потребность в поиске дополнительных прогностических показателей, которые можно было бы использовать для прогнозирования прогрессирования АДПБП и синдрома Альпорта.

В настоящем диссертационном исследовании мы сопоставили широко обсуждаемые в литературе клинические критерии прогрессирования, клиническую вариабельность заболеваний с ММП и их ингибиторами для установления новых маркеров прогрессирования и оценили,

связаны ли ММП и их ингибиторы с тяжестью состояния, нарушением функции почек и его прогностической ценностью для детей с АДПБП и синдромом Альпорта. Также одной из задач являлась разработка прогностической модели для оценки вероятной скорости прогрессирования и конечных отдаленных результатов у пациентов с АДПБП и синдромом Альпорта.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП ОБСЛЕДОВАННЫХ ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объекты и объем исследования

Объект исследования – дети с 2 до 17 лет, с наследственными (моногенными) заболеваниями почек (аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек и синдром Альпорта).

Критерием включения в исследование в группу детей с АДПБП являлось наличие подтвержденной АДПБП. Критериями диагностики для АДПБП являлись:

1) «у детей от 1 до 15 лет – наличие 1 или 2 кист в почках (односторонних или двухсторонних) по данным УЗИ при наличии поликистоза почек у родственников первой линии родства» [Reed B. et al., 2008; Gabow P.A. et al., 1997];

2) «у детей старше 15 лет – наличие более трех одно- или двухсторонних кист при наличии поликистоза почек у родственников первой линии родства» [Pei Y. et al., 2009] (таблица 2.1);

3) «при отсутствии отягощенного 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].

Таблица 2.1 – Единые критерии диагностики или исключения АДПБП на основе ультразвукового исследования у подростков старше 15 лет [Chapman A. B., et al., 2015]

Диагностическое подтверждение			
Возраст (лет)	<i>PKD1</i>	<i>PKD2</i>	Неизвестный тип гена
15–29	Всего ≥ 3 кист * PPV = 100%; SEN = 94,3%	PPV = 100%; SEN = 69,5%	PPV = 100%; SEN = 81,7%
Исключение болезни			
Возраст (лет)	<i>PKD1</i>	<i>PKD2</i>	Неизвестный тип гена
15–29	Почечная киста отсутствует: NPV = 99,1%; SPEC = 97,6%	NPV = 83,5%; SPEC = 96,6%	NPV = 90,8%; SPEC = 97,1%
Примечание – NPV – отрицательная прогностическая ценность; PPV – положительная прогностическая ценность; SEN – чувствительность; SPEC – специфичность; * односторонний или двусторонний.			

«Критериями исключения АДПБП являлись: 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.). Молекулярно-генетическое исследование детям с АДПБП не проводилось» [Папиж С. В., 2015].

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 [Flinter, F. A. et al., 1988; Nozu K. et al., 2019]:

I. Основная характеристика:

I-1. 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 (GBM) ****

III. Дополнительные признаки:

III-1. Семейный анамнез заболеваний почек

III-2. Двусторонняя нейросенсорная глухота

III-3. Глазные аномалии *****

III-4. Диффузный лейомиоматоз

Примечания

* Сохранялся более 3 месяцев, что подтверждалось анализом мочи как минимум в двух случаях. В редких случаях гематурия может исчезнуть в то время, когда почечная недостаточность прогрессирует до конечной стадии, и в этом случае необходимо провести соответствующее обследование, например, при дисфункции почек.

** Это относится к гомозиготной или гетерозиготной мутации *COL4A3* или *COL4A4*, или гемизиготному (муж. пол) или гетерозиготным (жен.пол) мутациям *COL4A5* гена.

*** Цепь $\alpha 5$ коллагена IV типа существует не только в базальной мембране клубочка и капсуле Боумена, но и в базальной мембране кожи. После иммуноокрашивания с использованием антитела против $\alpha 5$ -цепи нормальные клубочки и базальная мембрана кожи окрашиваются линейно и непрерывно. Однако клубочки, капсула Боумена и базальная мембрана кожи пациентов мужского пола с X-сцепленным синдромом Альпорта полностью отрицательны. В клубочках частично окрашены капсула Боумена и базальная мембрана кожи пациенток. При аутосомно-рецессивном синдроме Альпорта цепи $\alpha 3$ -, $\alpha 4$ - и $\alpha 5$ не окрашиваются в базальных мембранах клубочков, тогда как в капсуле Боумена и коже показано нормальное окрашивание $\alpha 5$ -цепей.

**** Специфические аномалии ГБМ включают широкое неравномерное утолщение базальной мембраны клубочков. Обширное истончение базальной мембраны клубочка, часто наблюдаемое при доброкачественной семейной гематурии, также наблюдается при синдроме Альпорта, который может быть единственным обнаружением базальной мембраны клубочка. В этих случаях высока вероятность синдрома Альпорта, если в этих случаях наблюдается потеря слуха, глазные аномалии или семейная история почечной недостаточности.

***** Специфические глазные аномалии включают передний лентиконус, заднюю субкапсулярную катаракту, заднюю полиморфную дистрофию и пятна на сетчатке.

В дополнение к основной характеристике (наличие торпидной гематурии более 3 мес.) пациенты удовлетворяют одной или нескольким вторичным характеристикам.

Если во вторичных признаках нет соответствующего элемента, пациенты должны удовлетворять двум или более дополнительным характеристикам.

Если у пациента есть только основная характеристика и у члена семьи диагностирован синдром Альпорта – случай считается «подозреваемым».

Бессимптомные носители могут быть диагностированы с одним из вторичных признаков коллагена IV типа (II-1 или II-2).

Из всех признаков были исключены заболевания, вызванные другими причинами, например, семейный анамнез почечной недостаточности из-за диабета или старческой глухоты.

Впоследствии всем детям диагноз «синдром Альпорта» был подтвержден либо проведением морфологического исследования нефробиоптата, либо проведением молекулярно-генетического исследования методом NGS.

Критериями исключения пациентов из исследования являлись: дети, с гематуриями другого генеза (болезнь тонких базальных мембран, семейная IgA-нефропатия, гематурия при системных заболеваниях).

Контрольную группу составили 12 практически здоровых детей, без заболеваний почек (в том числе в анамнезе). Забор крови и мочи у контрольной группы проводился в рамках обследования детей в Институте по поводу дискинезии желчевыводящих путей в отделении гастроэнтерологии (заведующий отделением – доктор медицинских наук, профессор А.И. Хавкин), а также перед проведением хирургической коррекции фимоза в отделении детской хирургии (заведующий отделением – кандидат медицинских наук А.Н. Подгорный).

2.2 Дизайн исследования

Период набора материала 2012–2019 годы.

Клинико-лабораторное, инструментальное исследование детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек и синдромом Альпорта проводилось в отделе наследственных и приобретенных болезней почек имени профессора М.С. Игнатовой (руководитель – заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор В.В. Длин) «Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (директор – доктор медицинских наук, профессор Д.А. Морозов), находившихся в 2012–2014 гг. на обследовании и лечении.

ОФЭКТ-КТ почек, совмещенная с нефросцинтиграфией, с внутривенным введением ТС-

99м-Технемек (ДМСА), с последующим расчетом индекса интегрального захвата (ИИЗ) проводилась в «Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России)» (руководитель – доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заслуженный врач РФ, В.А. Солодкий) в отделе ядерной и радиационной медицины (руководитель – доктор медицинских наук Д.К. Фомин).

Данное диссертационное исследование было выполнено в 3 этапа (рисунок 2.1) в отделении наследственных и приобретенных болезней почек имени профессора М.С. Игнатовой (руководитель – заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор В.В. Длин) «Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (директор – доктор медицинских наук, профессор Д.А. Морозов) в рамках ежегодного катamnестического или первичного обследования и лечения.



Рисунок 2.1 – Структура организации первого этапа исследования

Статическая нефросцинтиграфия с внутривенным введением Тс-99м-Технемек (ДМСА), с последующим расчетом индекса интегрального захвата (ИИЗ) проводилась в федеральном

государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России)» (руководитель – доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заслуженный врач РФ, В.А. Солодкий) в отделе ядерной и радиационной медицины (руководитель – доктор медицинских наук, профессор Д.К. Фомин).

На 1-м этапе исследования 81 пациенту был проведен первичный анализ истории болезни, проведены клинико-лабораторные исследования, проанализированы родословные семей всех обследованных детей.

По итогам первого этапа исследования были сформированы группы детей с АДПБП и синдромом Альпорта (9 детей, из которых 4 ребенка с предполагаемым АДПБП и 5 детей с предполагаемым синдромом Альпорта были исключены из исследования ввиду недостаточного соответствия заданным критериям включения в данное диссертационное исследование).

После окончания первого этапа исследования была проанализирована медицинская документация пациентов.

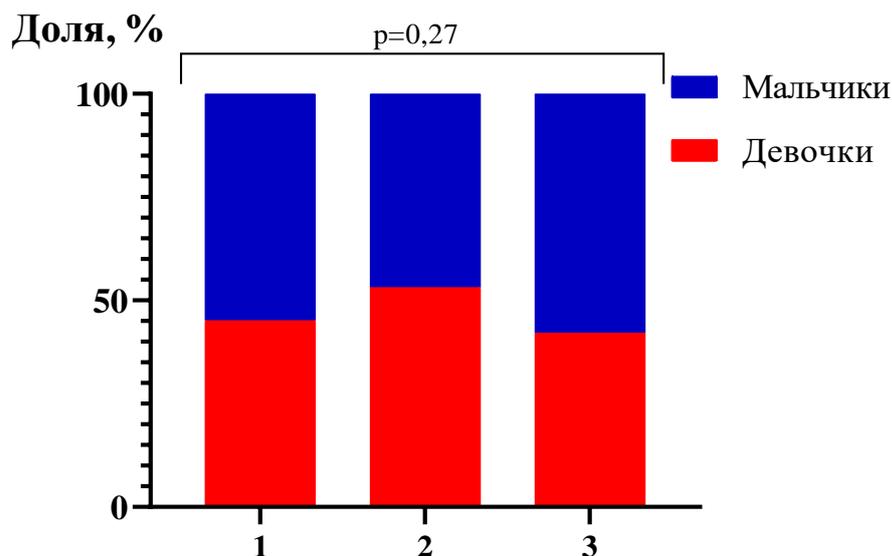
При наличии у пациента заболевания, включенного в критерии исключения, принимали решение об исключении его из настоящего исследования.

Второй этап исследования включал проведение специальных методов исследования: определение в сыворотке крови и моче матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов (ММП-2, ММП-3, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-2, ПАИ-1), проведение статической нефросцинтиграфии с внутривенным введением ТС-99м-Технемек (ДМСА) (для детей с АДПБП) и аудиометрии (для детей с синдромом Альпорта).

Третий этап исследования – проведение статистического анализа полученных результатов и описание результатов исследования.

2.3 Клиническая характеристика обследованных детей

В исследование включены 84 ребенка, из них 40 детей с АДПБП, 32 ребенка с синдромом Альпорта, 12 – контрольная группа практически здоровых детей. Группы детей, включенных в исследование, не различались по половому составу (рисунок 2.3) и возрасту (таблица 2.2).



1 - АДПП, 2 - Синдром Альпорта, 3 - Контрольная группа

Примечание – Для анализа был использован точный критерий Фишера ($p \geq 0,05$).

Рисунок 2.2 – Гендерный состав детей, включенных в исследование (%)

Таблица 2.2 – Медиана и межквартильные интервалы (Ме и IQR) возраста (годы) и половой состав (%) всех детей, включенных в исследование

№	Группы, n (абс)	Пол, м/д (абс, %)*	Возраст, годы (Ме, Q ₁ -Q ₃) **
1	АДПП, n = 40	23/17 (57,5%/42,5%)	11,8 (6,0–15,0)
2	СА, n = 32	15/17 (46,8%/53,2%)	10,5 (7,5–15,0)
3	Контроль, n = 12	7/5 (58,3%/41,7%)	12 (7–13)
p	p ₁₋₃	0,84	0,72
	p ₂₋₃	0,89	0,68
	p ₁₋₃	0,96	0,67

Примечание – * оценка различий двух несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни ($p \geq 0,05$); ** для анализа качественных признаков был использован точный критерий Фишера ($p \geq 0,05$).

Группа детей с АДПП: 40 детей – 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; и 32 ребенка с СА (15 мальчиков и 17 девочек), медиана возраста – 10,5 (7,5 – 15) (медиана возраста мальчиков – 10,0 (8,0 – 14,5) лет, медиана возраста девочек – 11,0 (6,0 – 15,0)) лет.

Более половины обследованных детей (57,5% с АДПП и 62,5% с СА) составили пациенты школьного возраста от 7 до 15 лет. Распределение больных с АДПП и СА по полу и возрасту на момент включения в исследование представлено в Таблицах 2.3–2.4.

Таблица 2.3 – Распределение обследованных больных с АДПБП по возрасту и полу (n = 40)

Параметры (n/%)		Ранний	Дошколь ный	Младший школьный	Старший школьный	Подростковый	Всего	Итого
Мальчики	Абс.	1	4	3	9	6	23	23 (57,5%)
	% среди мальчиков	4,4	17,4	13,0	39,1	26,1	100	
	% от всех детей с АДПБП	2,5	10	7,5	22,5	15	57,5	
Девочки	Абс.	2	2	6	5	2	17	17 (42,5%)
	% среди девочек	11,8	11,8	35,3	29,4	11,8	100	
	% от всех детей с АДПБП	5	5	15	12,5	5	42,5	
Всего	Абс.	3	6	9	14	8	40	40 (100%)
	%	7,5	15	22,5	35	20	100	

Таблица 2.4 – Распределение обследованных больных с синдромом Альпорта по возрасту и полу (n = 32)

Параметры (n/%)		Ранний	Дошкольный	Младший школьный	Старший школьный	Подростко вый	Всего	Итого
Мальчики	Абс.	0	1	6	6	2	15	15 (46,87%)
	% среди мальчиков	0	6,7	40	40	13,3	100	
	% от всех детей с СА	0	3,125	18,75	18,75	6,25	46,87	
Девочки	Абс.	0	5	5	3	4	17	17 (53,13%)
	% среди девочек	0	29,4	29,4	17,7	23,5	100	
	% от всех детей с СА	0	15,625	15,625	9,375	12,5	53,13	
Всего	Абс.	0	6	11	8	6	32	32 (100%)
	%	0	18,75	34,375	28,125	18,75	100	

Примечание – ранний – 1–3 года; дошкольный – 4–6 лет; младший школьный – 7–11 лет; старший школьный – 12–15 лет; подростковый – 16–18 лет.

Группу контроля составили 12 детей без почечной патологии (7 мальчиков и 5 девочек (58% и 42%) соответственно) в возрасте от 6 до 16 лет (12 (7 – 13) лет), что соответствовало показателям основной группы.

Течение беременности у матерей детей с АДПБП было благоприятным в 32,5% случаев (у 13 матерей), в 67,5% случаев – неблагоприятным (из которых у 10 матерей (25%) была угроза прерывания беременности, преимущественно в 1 триместре, у 17 (42,5%) – токсикоз на разных сроках беременности).

Течение беременности у матерей детей с синдромом Альпорта было благоприятным в 25% случаев (8 матерей), в 75% случаев (24 матери) – неблагоприятным (из которых у 12 матерей (37,5%) была угроза прерывания беременности, преимущественно в 1 триместре, в том числе на фоне токсикоза; у 12 (37,5%) – изолированный токсикоз на разных сроках беременности) (рисунок 2.3).

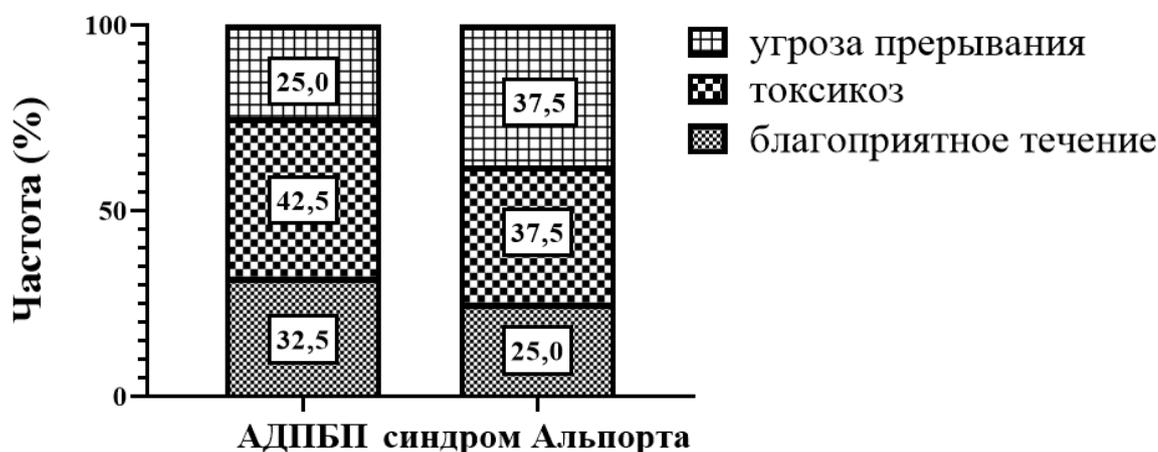


Рисунок 2.3 – Течение беременности у матерей, включенных в исследование обследованных больных с АДПБП (n = 40) и синдромом Альпорта (n = 32)

Вес при рождении детей с АДПБП 3250 (2990–3600) гр. (с массой тела менее 2500 гр. – 5 детей (12,5%), с более 2500 гр. – 35 (87,5%)); у детей с синдромом Альпорта – 3200 (2850–3320) гр. (с массой тела менее 2500 гр. – 5 детей (15,625%), с более 2500 гр. – 27 (84,375%)).

Был проведен анализ родословных всех детей, включенных в исследование. 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 данных родословной одного из родителей, наследственность была отягощена в 75% случаев (у 30 детей).

Из 30 детей с АДПБП заболевание протекает во 2-м поколении у 6 детей (20%), в 3-м поколении – у 13 детей (43,33%), в 4-м поколении – у 10 детей (33,33%), в 5-м поколении – у 1 ребенка (3,33%) (рисунок 2.4).

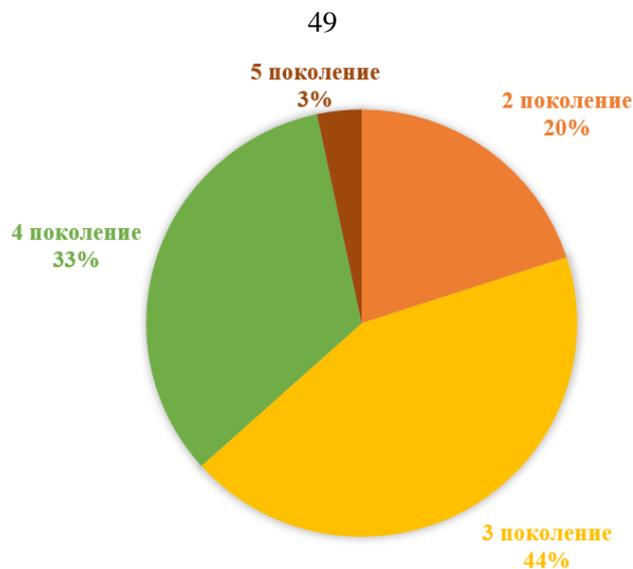


Рисунок 2.4 – Поколение заболевания у детей с АДПБП (n = 40)

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. 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 (рисунок 2.5).

Структура наследственной отягощенности у детей с АДПБП и синдромом Альпорта

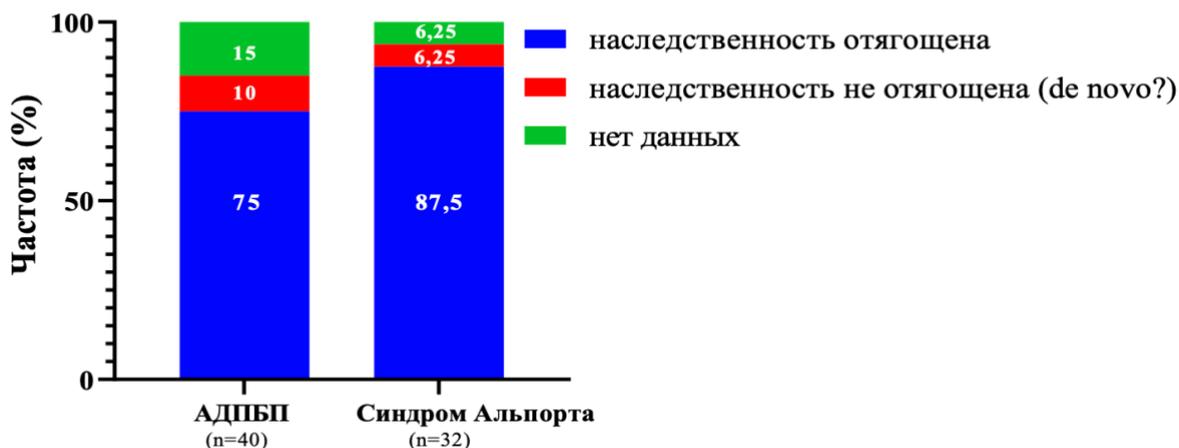


Рисунок 2.5 – Структура наследственной отягощенности у детей с АДПБП (n = 40) и синдромом Альпорта (n = 32)

У детей с АДПБП медиана возраста выявления кист – 8,0 (5 – 10). У 24 детей (60%) кисты выявлены до 7 лет, причем у 4 детей (10%) кисты выявлены в антенатальном периоде.

У всех детей с синдромом Альпорта в 100% случаев дебют заболевания с мочевого синдрома с микрогематурией, медиана возраста выявления мочевого синдрома – 18 мес. (10,5 –

36).

Медиана значений СКФ у пациентов с АДПБП при включении в исследование составляла 124,6 (107,7 – 136,7) мл/мин/1,73м², у пациентов с синдромом Альпорта – 113 (105 – 132) мл/мин/1,73 м².

У детей с АДПБП мочевого синдром на момент включения в исследование был представлен умеренной абактериальной лейкоцитурией (лейкоцитурия до 10 в п/зр.) (30%; n = 12), микропротеинурией (протеинурия 0,018 – 0,3 г/л) (20%; n = 8), непостоянной микрогематурией (гематурия (>5 в п/зр.)) (12,5%; n = 5), снижение концентрационной функции почек в виде никтурии наблюдалось у 57% детей (n = 23), гипоизостенурия была выявлена у 50% больных (n = 20), снижение осмолярности мочи отмечалось у 37,5% детей (n = 15) (рисунок 2.6).

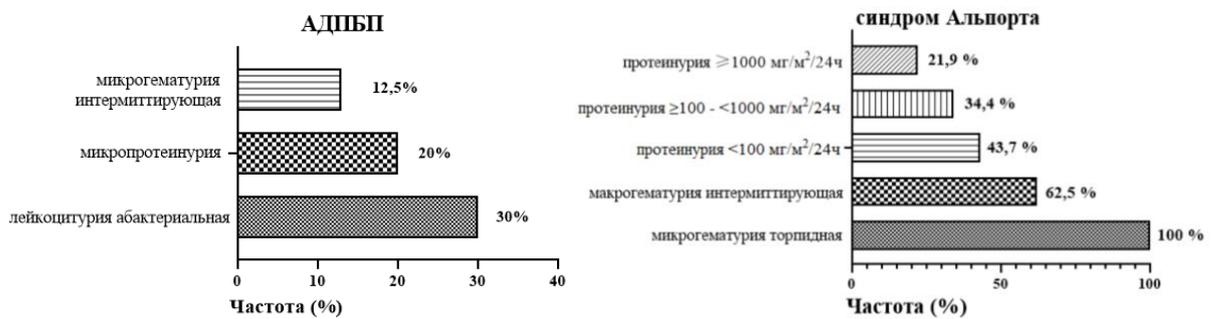


Рисунок 2.6 – Мочевой синдром у детей с АДПБП (n = 40) и синдромом Альпорта (n = 32) при включении в исследование

У детей с синдромом Альпорта – торпидная гематурия имела место у всех детей 100% (n = 32), протеинурия более 100 мг/24 ч – у 71,9% детей (n = 23), более 300 мг/24 ч – у 25% детей (n = 8).

Интермиттирующая макрогематурия, возникающая в большинстве случаев во время интеркуррентных заболеваний, имела место у 62,5% детей с синдромом Альпорта (n = 20).

Средний возраст возникновения макрогематурии – 32 мес. (12 – 42).

Снижение концентрационной функции почек в виде никтурии имело место у 75% (n = 24) детей с СА, гипоизостенурия определялась у 50% детей (n = 16), снижение осмолярности мочи отмечалось у 56,25% детей (n = 18).

Тубулярные нарушения в виде никтурии отмечались у 57% больных с АДПБП и 75% с синдромом Альпорта, в виде гипоизостенурии, которая была выявлена у 50% больных обеих исследуемых групп, снижения осмолярности мочи – у 37,5% детей с АДПБП и 56,25% с синдромом Альпорта (рисунок 2.7).

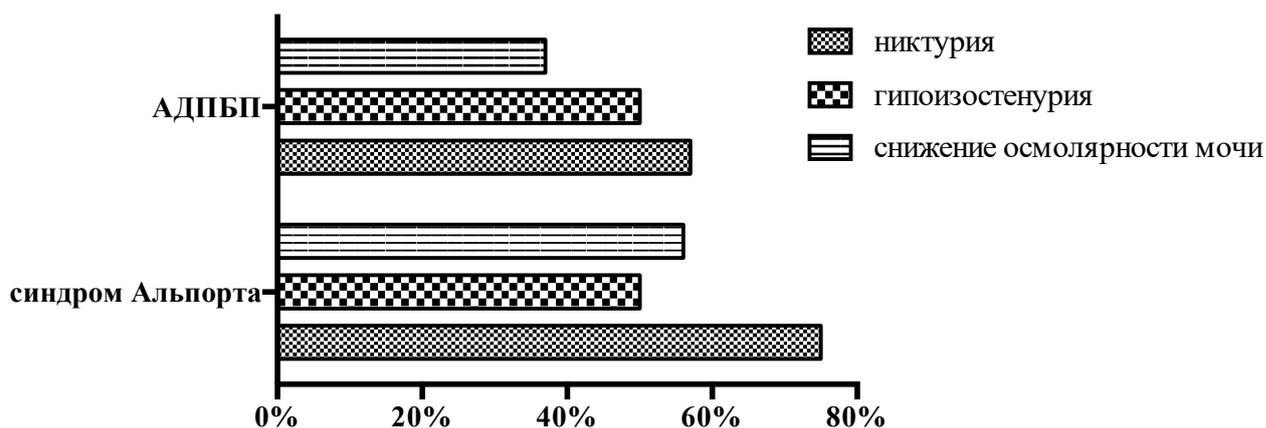


Рисунок 2.7 – Частота (%) тубулярных нарушений у детей с АДПБП и синдромом Альпорта при включении в исследование

2.4 Общее клиническое, лабораторное и функциональное обследование

У всех включенных в исследование детей в ходе клинико-генеалогического исследования составлялись и анализировались родословные, в которых анализировалось состояние здоровья родителей, ближайших родственников, наследственная отягощенность по всем заболеваниям, в том числе заболеваниям ОМС у родственников I и II степени родства, по аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек (для детей с АДПБП) и синдрому Альпорта (у детей с СА), уточнялись данные о наличии ХПН и возрасте тХПН при ее наличии. Детализировались особенности течения беременности и родов у матерей, состояние ребенка в период новорожденности и раннем возрасте.

Проводилось определение клинико-лабораторных особенностей сроков манифестации и выявления начальных симптомов патологии почек, в том числе возраст детей, функциональное состояние почек, наличие кист по УЗИ почек у детей с АДПБП и манифестации мочевого синдрома у детей с СА, а также наличие и выраженности при наличии экстраренальных проявлений.

Первичное клиническое обследование пациентов, включенных в исследование, включало: сбор жалоб, оценка кожных покровов и физического развития посредством проведения антропометрических измерений (роста, веса, вычисление ИМТ), наличие малых аномалий развития, оценка системного артериального давления (измерение АД по методу Короткова). Для оценки осложнений и вторичных проявлений заболеваний проводились консультации офтальмолога, кардиолога, при необходимости (наличии жалоб или отягощенного анамнеза) гастроэнтеролога.

Обязательное проведение лабораторных исследований при включении в исследование включало: клинический и биохимический анализы крови с определением уровня общего белка и

альбуминов, холестерина, триглицеридов, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, электролитов (калия, натрия, кальция (общего и ионизированного), неорганического фосфора); также анализы мочи: общий анализ мочи, суточный анализ мочи на определение суточной потери белка с мочой, биохимический анализ мочи, анализ мочи по Зимницкому, определение осмолярности мочи в суточном анализе.

Также были собраны данные, относящиеся к истории рождений: преждевременные роды (<36 недель беременности), низкая масса тела при рождении (<2500 г) или недоношенность (масса тела при рождении <10-го % для гестационного возраста) [Greenbaum L.A. et al., 2011; Grantz K. L. et al., 2018].

«Гематурия определялась при выявлении более 5 эритроцитов в поле зрения при микроскопическом исследовании мочевого осадка детей, включенных в исследование» [Bignall O. N. R. et al., 2018; Vehaskari V. M. et al., 1979].

При клиническом обследовании исследуемых пациентов оценивалось физическое развитие ребенка с использованием центильных таблиц. На основе скорректированного веса был рассчитан ИМТ. По исходному ИМТ пациенты были разделены на категории с нормальным весом (18,5–24,9 кг/м²), избыточным весом (25,0–29,9 кг/м²) или ожирением (≥30 кг/м²) [Barlow S. E. et al., 2007].

Степень тяжести ХБП у пациентов, включенных в исследование, была классифицирована по стратам, указанным в Рекомендациях Национального почечного фонда «Инициатива качества исходов болезней почек 2012 (KDIGO)» [Levin A. et al., 2013].

Суточная протеинурия, стандартизированная на площадь поверхности тела ребенка, считалась нормой при СПБ <100 мг/м²/24ч; умеренной – при экскреции белка с мочой 100 мг/м²/24ч > СПБ <300 мг/м²/24ч; протеинурией нефротического уровня – при экскреции белка с мочой ≥1000 мг/м²/24ч.

Функциональное состояние почек оценивалось на основании определения скорости клубочковой фильтрации, которая рассчитывалась по формуле G. J. Schwartz [Schwartz G. J. et al., 1987], в соответствии с классификацией хронической болезни почек Национального почечного фонда “Инициатива качества исходов болезней почек (K/DOQI)” «[Levin A. et al., 2013].

$\text{pСКФ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = \text{К} \times \text{Рост (см)}/\text{креатинин крови (мкмоль/л)}$ (нормы значений СКФ у детей независимо от пола 90–130 мл/мин/1,73 м²).

Исследования проводились в клинической лаборатории Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии ФГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ (зав. лабораторией – Аكوпова Т.В.).

Концентрационная способность почек больных оценивалась в пробе по Зимницкому с

определением удельного веса мочи, определялась осмолярность мочи. Все вышеописанные исследования проводились в клиничко-диагностической лаборатории Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (зав. лабораторией – Аكوпова Т.В.) с помощью автоматического анализатора «Humanstar – 180» (Human, Германия).

Ультразвуковое исследование почек и органов брюшной полости проводилось в отделении ультразвуковых методов исследования (зав. отделением – к.м.н. Полещук Л.А.) Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, «с использованием ультразвукового аппарата «General Electric – Voluson 730 Pro/Expert», с использованием конвексных датчиков 2,5–7 МГц и линейных датчиков 6–11 МГц. Исследование органов мочевой системы (ОМС) начиналось в В-режиме. Определялись топография почек, наличие анатомических аномалий, размеры почек, объем почек, почечный индекс, оценивалась толщина паренхимы, дифференцировка паренхимы на корковое и мозговое вещества, эхогенность паренхимы и состояние центрального эхокомплекса» [Bakker J. et al., 1999].

«У детей с АДПБП к определению вышеописанных показателей дополнительно, по визуальной оценке, сравнивалось количество кист в каждой почке, измерялись максимальные размеры кист, было проведено определение суммарного объема почек, с последующей коррекцией на стандартную поверхность тела и оценкой по центильным таблицам для исключения влияния возраста и роста» [Папиз С. В., 2015].

Объем почек, скорректированный на поверхность тела (BSARV, приложение 1), облегчает правильную оценку объема почек у ребенка независимо от возраста и выявляет патологическое отклонение от прежнего процентиля или z-значения, что важно при динамическом наблюдении и особенно ценно при наблюдении за хроническими заболеваниями почек. BSARV имеет несколько основных преимуществ по сравнению с существующими параметрами для оценки объема почек: он делает ненужными множество отдельных нормальных диаграмм и объединяет диапазон чисел: 45–85 (мл/м²) независимо от возраста, пола и размера тела. Поэтому рекомендовано производить расчеты BSARV для ультразвуковых исследований почек у детей и подростков [Scholbach T. et al., 2012].

Всем детям, включенным в исследование, определялся уровень АД при трехкратном измерении аускультативным методом в зависимости от возраста, пола и роста ребенка. Всем детям старше 5 лет было проведено суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с использованием аппаратов АВРМ-0,2/М (АВРМ («Медитек», Венгрия) и ВPlab («Петр Телегин», Россия). Использовались манжеты 3 размеров в зависимости от окружности плеча пациентов различного возраста. СМАД программировалось на измерение АД каждые 15 минут

днем (с 6:00 до 22:00) и каждые 30 минут ночью (с 22:00 до 6:00). Анализировались средние значения систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД в дневные, ночные часы и 24-часовой период. Показатели СМАД были стандартизированы по полу, возрасту и росту детей. Для обработки протоколов СМАД применялись компьютерные программы фирм-производителей (BPLab, Россия, «Медитех», Венгрия). Оценка данных СМАД производилась с использованием референсных значений для соответствующего возраста, пола и роста детей.

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» от 2017 г. является обновлением «Четвертого отчета по диагностике, оценке и лечению высокого кровяного давления у детей и подростков», 2017 г.), нормальное артериальное давление определялось как значения САД и ДАД < 90-го перцентиля (на основе перцентилей возраста, пола и роста). Повышенное артериальное давление было определено как систолическое или диастолическое АД >90-го перцентиля для возраста, пола и роста на основе категорий предгипертонии и гипертонии по высокому артериальному давлению. Для предподросткового возраста предгипертония определялась как САД и/или ДАД \geq 90-го перцентиля и <95-го перцентиля (на основе таблиц возраста, пола и роста). Для подростков предгипертония определялась как АД \geq 120/80 мм рт. ст. до <95-го перцентиля или \geq 90-го и <95-го перцентиля в зависимости от того, какое из значений ниже. АГ определялась как среднее клинически измеренное САД и/или ДАД \geq 95-го перцентиля (на основе перцентилей возраста, пола и роста) и далее классифицировалась как АГ стадии 1 или 2 [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] (таблицы 2.5–2.6).

Таблица 2.5 – Обновленные определения категорий и стадий АГ

Для детей от 1 до 13 лет	Для детей в возрасте \geq 13 лет
Нормальное АД: <90-го %	<120 / <80 мм рт. ст
Высокое нормальное АД (предгипертония): от \geq 90 % до <95 % или от 120/80 мм рт. ст. до <95 % (в зависимости от того, что ниже)	120 / <80–129/ <80 мм рт. ст.
АГ стадии 1: от \geq 95 до <95 % + 12 мм рт. ст. или от 130/80 до 139/89 мм рт. ст. (в зависимости от того, что ниже)	от 130/80 до 139/89 мм рт. ст
АГ 2 стадии: \geq 95-й % + 12 мм рт. ст. или \geq 140/90 мм рт. ст. (в зависимости от того, что ниже)	\geq 140/90 мм рт. ст.

Таблица 2.6 – Распределение детей с АДПБП и синдромом Альпорта по уровню АД в зависимости от перцентиля систолического и/или диастолического АД (n = 72)

Артериальное давление	Дети с АДПБП (n = 40)		Синдром Альпорта (n = 32)	
	абс.	%	абс.	%
Нормальное АД: <90 %	21	56,7	12	37,5
Высокое нормальное АД: от ≥ 90 % до <95 %	5	13,5	13	40,6
АГ: ≥ 95 %	11	29,7	7	21,9

Примечание – Дети с АГ 1-й и 2-й степени объединены в 1-ю группу в связи с малочисленностью групп для проведения дальнейшего анализа.

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].

В зависимости от снижения рСКФ за 2 года дети с АДПБП и синдромом Альпорта были разделены 2 группы:

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 должнствующего у детей с АДПБП)

2.5 Специальные методы обследования

2.5.1 Определение показателей системы протеолиза – матриксных металлопротеиназ ММП-2, ММП-3, ММП-9 и ингибиторов матриксных металлопротеиназ ТИМП-1, ТИМП-2, ПАИ-I в сыворотке крови и моче

Определение показателей системы протеолиза проводилось в НИЛ общей патологии (руководитель – доктор медицинских наук, профессор В.С. Сухоруков) «Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (директор – доктор медицинских наук, профессор Д.А. Морозов). Выполнила: старший научный сотрудник, кандидат биологических наук по специальности «биохимия» Е.С. Воздвиженская.

Для исследования производился забор утренней крови из кубитальной вены в количестве 10 мл, натощак, а также одномоментно собиралась утренняя порция мочи в количестве 10 мл. «В качестве материала для исследования была использована сыворотка крови. Образцы венозной крови подвергались первичной сепарации на лабораторных центрифугах в течение 20 минут (3000 оборотов в 1 минуту, 4°C).

Полученная сыворотка переносилась в пробирки Eppendorf и хранилась при -80°C в морозильной камере.

Моча сразу переносилась в пробирки и отправлялась в морозильную камеру для хранения. Образцы биоматериалов размораживались непосредственно перед исследованием. Уровни всех исследуемых факторов протеолиза определяли одномоментно в одном образце крови и мочи. Определение матричных металлопротеиназ ММП-2, ММП-3, ММП-9 и ингибиторов матричных металлопротеиназ ТИМП-1, ТИМП-2, в сыворотке крови и моче проводилось иммуноферментным методом с использованием наборов реактивов ELISA/R&D Systems Quantikine, США, определение ингибитора матричных металлопротеиназ ПАИ-I – определяли иммуноферментным методом реактивами фирмы «Technoclone» (Австрия), исследования проводились на лабораторном анализаторе Wallac 1420 Multilabel Counter (Victor 2) (Финляндия).

Принцип иммуноферментного метода ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) основан на качественном и количественном определении искомого антигена посредством его послойного связывания (твердофазный «сэндвич» варианте энзим-связанного иммуносорбентного анализа) со специфичными к нему антителами.

Уровень исследуемых маркеров в сыворотке крови и моче «определяли по калибровочной кривой, которая строилась с использованием стандартных растворов с известной концентрацией, прилагаемых к набору реактивов.

Все показатели матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в моче у детей исследуемых групп 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/Сг. Определение матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови и моче проведено всем детям, включенным в исследование. Референсные интервалы, выведенные на основании результатов контрольной группы, представлены в таблицах 2.7 и 2.8.

Таблица 2.7 – Референсные интервалы (25–75%) исследованных факторов протеолиза в крови

Показатели	ММП (нг/мл)			ТИМП (нг/мл)		ПАИ-I	
	2	3	9	1	2	антиген, нг/мл	активность, Ед/мл
25%	161	2,0	291	56,0	48	3,90	1,0
75%	305	28,8	405	128	250	52,6	7,0

Таблица 2.8 – Референсные интервалы (25–75%) исследованных факторов протеолиза в моче

Показатели	ММП/Сг мочи, нг/ммоль Сг			ТИМП/Сг мочи, нг/ммоль Сг		ПАИ-I	
	2	3	9	1	2	антиген, нг/ммоль Сг	активность, Ед/ммоль Сг
25%	108	11,0	165	30,0	250	1,25	1,5
75%	356	29,4	234	85,0	627	5,43	2,42

За пороговое значение были приняты границы нормы, полученные в контрольной группе, – значения, заключенные между 25–75% (референсный диапазон), соответственно которому, к низкому уровню были отнесены уровни изучаемых маркеров ниже 25% (нижняя граница нормы), к высокому – выше 75% (верхняя граница нормы) ММП и ТИМП (нг/мл; нг/ммоль Сг) здоровых детей.

Для оценки баланса между ММП-2, ММП-3 и ММП-9 и их ингибиторами ТИМП-1, ТИМП-2 и ПАИ-I (ПАИ-I только для ММП-2 и ММП-3, согласно субстратной специфичности) были использованы индексы ММП/ТИМП, рассчитываемые как соотношение, соответственно, ММП к ТИМП (таблица 2.9).

Таблица 2.9 – Референсные интервалы (25–75%) коэффициентов ММП/ТИМП в крови и моче у детей контрольной группы

Коэффициенты ММП/ТИМП	Кровь (усл. ед)	Моча (усл. ед)
	25–75%	25–75%
ММП-2/ТИМП-1	2,17–4,5	1,2–31
ММП-2/ТИМП-2	3,3–4,9	0,1–0,59
ММП-2/ПАИ-I	4,6–11,7	3,34–99
ММП-3/ТИМП-1	0,01–0,05	0,03–0,06
ММП-3/ТИМП-2	0,01–0,05	0,01–0,05
ММП-9/ТИМП-1	1,35–4,93	1,33–5,78
ММП-9/ТИМП-2	1,7–8,6	0,38–0,66
ММП-9/ПАИ-I	4,8–19	10,9–43,1

2.5.2 Статическая нефросцинтиграфия с внутривенным введением

ТС-99м-Технемек (ДМСА), тональная пороговая аудиометрия и консультации специалистов

В отделе ядерной и радиационной медицины ФГБУ «Российский научный центр Рентгенрадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации» (ФГБУ «РНЦРР»

Минздрава России) (директор – академик РАН, д.м.н., профессор Солодский В.А.) статическая нефросцинтиграфия с внутривенным введением ТС-99м-Технемек (ДМСА) и последующим расчетом ИИЗ была проведена 26 детям с АДПБП.

Статическая нефросцинтиграфия проводилась на гибридной диагностической системе Precedence. За два часа до исследования внутривенно вводился 50–120 МБк препарат ТЕХНЕМЕК- 99mTc в зависимости от веса.

Данный комплекс избирательно накапливается в функционирующей паренхиме почек (избирательно захватывается почечными канальцами и фиксируется в них в течение 4–6 часов), через 2–4 часа после инъекции радиофармпрепарата производилась запись сцинтиграмм в двух (передней и задней) или нескольких проекциях с помощью гамма-камеры с прерыванием записи по достижении набора 200 тыс. – 1 млн. импульсов на одну проекцию, после чего проводилась планарная сцинтиграфия с вычислением индекса интегрального захвата.

Статическую сцинтиграфию почек выполняли в положении больного лежа на процедурном столе гамма-камеры спиной к детектору, который центрировался по вертикальной оси по середине позвоночника над проекцией остистых отростков, по горизонтальной оси на уровне 12 ребра. Для оценки данных статической сцинтиграфии рассчитывался индекс интегрального захвата.

Индекс интегрального захвата, отражающий захват радиофармпрепарата каждой почкой в отдельности в процентах от введенной в кровоток «активности», определялся по формуле: ИИЗ (справа/слева) = захват препарата (справа/слева) – фон (справа/слева) × 100. Значения индекса интегрального захвата у здоровых людей составляют 46–70 для каждой из почек, суммарно - 92–140. Снижение этого показателя свидетельствует об уменьшении объема жизнеспособной почечной ткани» [Папиз С. В., 2015].

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].

Статическая нефросцинтиграфия с внутривенным введением ТС-99м-Технемек (ДМСА) и последующим расчетом ИИЗ была проведена 26 детям с АДПБП в возрасте от 3 до 17 лет (медиана возраста – 14 (9 – 14,5) лет), распределение по гендерному признаку: 15 мальчиков (57,7%), 11 девочек (42,3%).

Для детей с синдромом Альпорта для выявления наличия и степени сенсоневральной тугоухости была проведена тональная пороговая аудиометрия.

Все дети, включенные в исследование, были консультированы окулистом, оториноларингологом, по показаниям – гастроэнтерологом и другими специалистами.

2.6 Статистическая обработка результатов

«Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик – IBM Corporation) и GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, США).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро–Уилка, а также показатели асимметрии и эксцесса» [Ghasemi A. et al., 2012].

В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95%-го доверительного интервала (95%-й ДИ). Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q₁-Q₃). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия Фишера. Полученное значение точного критерия Фишера $p > 0,05$ свидетельствовало об отсутствии статистически значимых различий. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов (ОШ), определяемый как отношение вероятности наступления события в группе, подвергнутой воздействию фактора риска, к вероятности наступления события в контрольной группе. Показатель отношения шансов рассчитывался исходя из полученных таблиц сопряженности по формуле: $ОШ = (a \times d) / (b \times c)$. С целью проецирования полученных значений ОШ на генеральную совокупность нами рассчитывались границы 95%-го доверительного интервала (95%-го ДИ), истинное значение величины с вероятностью в 95% лежит в его пределах. Исходя из полученных данных, значимость взаимосвязи исхода и фактора считалась доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель относительного риска (ОР), отражающий во сколько раз риск исхода при наличии фактора риска выше риска исхода при отсутствии фактора риска. С целью

проецирования полученных значений ОР на генеральную совокупность нами рассчитывались границы 95%-го доверительного интервала (95%-го ДИ). Исходя из полученных данных, значимость взаимосвязи исхода и фактора считалась доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1» [Воронцова А. В. и др., 2019].

В качестве показателя тесноты связи между количественными показателями x и y , имеющими нормальное распределение, использовался коэффициент корреляции r_{xy} Пирсона. Значения коэффициента корреляции r_{xy} интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока: менее 0,1 – связь отсутствует; 0,1–0,3 – слабая; 0,3–0,5 – умеренная; 0,5–0,7 – заметная; 0,7–0,9 – высокая; 0,9–0,99 – весьма высокая.

С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод – расчет коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Значения коэффициента корреляции ρ интерпретировались также в соответствии со шкалой Чеддока.

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, также представленных количественными показателями, разрабатывалась с помощью метода парной или множественной линейной регрессии, позволяющей построить уравнение следующего вида:

$$y = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n,$$

где y – результативный количественный признак»;

$x_1 \dots x_n$ – значения факторов, измеренные в номинальной, порядковой или количественной шкале» $a_1 \dots a_n$ – коэффициенты регрессии;

a_0 – константа.

Полученные регрессионные модели позволяют по заданным значениям фактора x находить теоретические значения результативного признака y . В качестве показателя тесноты связи использовался линейный коэффициент корреляции r_{xy} . Для оценки качества подбора линейной функции рассчитывался квадрат линейного коэффициента корреляции R^2 , называемый коэффициентом детерминации. Коэффициент детерминации соответствует доле учтенных в модели факторов.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, в том числе вероятности наступления исхода, рассчитанной с помощью регрессионной модели, применялся метод анализа ROC-кривых. С его помощью определялось оптимальное разделяющее значение количественного признака, позволяющее классифицировать пациентов по степени риска исхода, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Качество прогностической модели, полученной

данным методом, оценивалось исходя из значений площади под ROC-кривой (AUC) со стандартной ошибкой и 95% доверительным интервалом (ДИ) и уровня статистической значимости. Качество модели определялось согласно значениям площади под ROC-кривой интерпретировались в соответствии со шкалой (таблица 2.10).

Таблица 2.10 – Шкала значений площади под ROC-кривой

Интервал AUC	0,9–1,0	0,8–0,9	0,7–0,8	0,6–0,7	0,5–0,6
Качество модели	отличное	очень хорошее	хорошее	среднее	Неудовлетворительное

«Для построения прогностической модели использовался метод дискриминантного анализа. В качестве зависимой переменной использовался показатель, принимающий два значения, которые кодировались, соответственно, как 1 (да) и 0 (нет). Независимыми переменными служили количественные показатели. Модель строилась по принципу возможности предсказания зависимой переменной исходя из значений измеренных факторных признаков и представлялась в виде следующего уравнения:

$$y = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n,$$

где y – зависимая переменная;

a_0 – константа;

$a_{1...n}$ – коэффициенты регрессии;

$x_{1...n}$ – независимые переменные (значения факторных признаков).

Статистическая значимость различий средних значений дискриминантной функции в обеих группах (центроидов) определялась при помощи коэффициента λ Уилкса.

Для оценки полученной прогностической модели, основанной на дискриминантной функции, рассчитывались показатели ее чувствительности и специфичности. Диагностическая эффективность модели определялась как доля верно предсказанных величин из общего числа проанализированных наблюдений» [Campbell M.J., 2007; Peacock J.L., 2011].

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ ИНГИБИТОРОВ В КРОВИ И МОЧЕ У ДЕТЕЙ С АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНОЙ ПОЛИКИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

3.1 Результаты определения уровня матриксных металлопротеиназ (ММП-2, ММП-3, ММП-9) и их ингибиторов (ТИМП-1, ТИМП-2, ПАИ-1) в крови и моче у детей с АДПБП

3.1.1 Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы в сыворотке крови и моче у детей с АДПБП в зависимости от гендерных различий

С целью сравнения уровней матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови и моче в зависимости от гендерного признака было проведено исследование матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови и моче у 23 мальчиков с АДПБП и 17 девочек с АДПБП. Медиана возраста детей – 11,8 (6,0–15,0).

При проведении сравнительного анализа клинических характеристик детей с АДПБП в зависимости от гендерного признака группа детей была сопоставима по возрасту, росту, длительности наблюдения и рСКФ ($p \geq 0,05$). Выявлен статистически значимый высокий ИМТ ($p = 0,03$) у мальчиков с АДПБП по сравнению с девочками (таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Клиническая характеристика детей с АДПБП в зависимости от гендерного признака (n = 40)

Показатели (n/%) / (Me/Q ₁ -Q ₃) **	Мальчики	Девочки	p***/*
N [%]	23 [57,5%]	17 [42,5%]	–
Возраст, полных лет	13,0 (9,0–15,5)	11,0 (8,0–14,0)	0,18
Возраст (до 7 лет/старше 7 лет)	5/18 (21,7%/78,3%)	6/11 (35,3%/64,7%)	0,477
Рост, см	165,0 (132,5–175,0)	148,0 (133,0–164,0)	0,066
ИМТ, кг/м ²	19,2 (18,1–23,2)	16,3 (15,3–17,5)	0,03*
Длительность наблюдения, полных мес.	64 (36–96)	57 (56–70)	0,702
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	119 (113–145)	127 (114–140)	0,716

Примечание – * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); ** категориальные переменные представлены как количество (%), а номинальные переменные представлены как медиана и межквартильные интервалы (Me и IQR); *** сравнительный анализ качественных признаков был проведен с использованием точного критерия Фишера; **** оценка различий двух несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни.

В результате сравнения уровня матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови и моче у детей с АДПБП в зависимости от гендерных различий не получено статистически значимых различий ($p \geq 0,05$) (таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Медиана и межквартильные интервалы (Ме и IQR) в крови (нг/мл) ММП-2, ММП-3, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-2, ПАИ-I (нг/мл и Ед/мл) и моче (нг/ммоль Сг и Ед/ммоль Сг для ПАИ-I /Сг) у детей с АДПБП в зависимости от гендерного признака

Факторы протеолиза в крови	Мальчики (n = 23)	Девочки (n = 17)	p*	Факторы протеолиза в моче	Мальчики (n = 23)	Девочки (n = 17)	p*
	Ме (Q ₁ –Q ₃)	Ме (Q ₁ –Q ₃)			Ме (Q ₁ –Q ₃)	Ме (Q ₁ –Q ₃)	
ММП-2, нг/мл	264,5 (239–285)	260,5 (229–285)	0,478	ММП-2/Сг в моче, нг/ммоль Сг	86,8 (62–122)	61,1 (20–118)	0,350
ММП-3, нг/мл	5,0 (0,4–10,1)	4,7 (1,2–8,6)	0,723	ММП-3/Сг в моче, нг/ммоль Сг	22,1 (2,2–59)	16,1 (1,4–56)	0,989
ММП-9, нг/мл	194,5 (132–275)	270,0 (149–394)	0,165	ММП-9/Сг в моче, нг/ммоль Сг	29,4 (8,7–256)	26,2 (7,9–170)	0,220
ТИМП-1, нг/мл	423,0 (270–703)	331,0 (222–594)	0,660	ТИМП-1/Сг в моче, нг/ммоль Сг	103,9 (46–381)	104,0 (37–157)	0,411
ТИМП-2, нг/мл	103,5 (94–128)	108,0 (96–135)	0,357	ТИМП-2/Сг в моче, нг/ммоль Сг	588,0 (352–1048)	771,0 (588–1092)	0,165
ПАИ-I антиген, нг/мл	109,0 (86–124)	80,4 (74–96)	0,051	ПАИ-I антиген/Сг в моче, нг/ммоль Сг	2,09 (1,0–11,1)	3,0 (1,5–7,0)	0,462
ПАИ-I активность, Ед/мл	9,7 (7,6–13,6)	10,9 (9,4–13,5)	0,547	ПАИ-I /Сг, Ед/ммоль Сг	2,1 (1,0–4,6)	3,3 (1,1–9,5)	0,269
Примечание – * оценка различий двух несвязанных групп проводилась непараметрическим методом Манна–Уитни.							

3.1.2 Уровень матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови и моче у детей с АДПБП в зависимости от отягощенности наследственного анамнеза

Изучаемые показатели системы протеолиза были сопоставлены в группах с учетом отягощенного по АДПБП наследственного анамнеза. Для выявления зависимости факторов протеолиза от отягощенности анамнеза группа детей с неотягощенным анамнезом и de novo объединены в одну подгруппу. Первую группу (n = 30) составили пациенты с отягощенным по АДПБП анамнезом (у родителей и/или сибсов, детей установлен АДПБП). Во вторую группу (n = 11) включены пациенты без отягощенного по АДПБП наследственного анамнеза и дети с неотягощенным анамнезом (de novo?) (таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Частота (%) отягощенной наследственности у пациентов с АДПБП (n = 40)

Показатели (n/%)	Дети с АДПБП		
	С отягощенным анамнезом	С неотягощенным анамнезом	de novo?
Абс	30	4	6
%	75	10	15

В результате сравнения уровня матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови и моче у детей с АДПБП в зависимости от отягощенности наследственного анамнеза отмечался статистически значимо более высокий уровень ТИМП-1/Сг в моче (нг/ммоль Сг) у детей с отягощенным наследственным анамнезом, чем в группе детей с неотягощенным анамнезом, и имеющих заболевание, выявленное de novo ($p=0,042$). Остальные изучаемые факторы протеолиза в крови и моче существенных различий в сравниваемых группах не имели ($p \geq 0,05$) (таблица 3.4). Однако при проведении частотного анализа повышения ТИМП-1 в моче (%) в зависимости от отягощенности наследственного анамнеза у детей с АДПБП статистически значимых различий получено не было ($p=0,498$; 45,5% против 62,1%; V Крамера = 0,118; ОШ (95% ДИ) 1,7 (0,42–6,88)).

Таблица 3.4 – Медиана и межквартильные интервалы (Me и IQR) в крови (нг/мл) показателей системы MMPs (ММП-2, ММП-3, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-2, ПАИ-I) (нг/мл и Ед/мл) и моче (нг/ммоль Cr и Ед/ммоль Cr для ПАИ-I /Cr) у детей с АДПБП в зависимости от отягощенности наследственного анамнеза

Факторы протеолиза в крови	Анамнез детей с АДПБП		p**	Факторы протеолиза в моче	Анамнез детей с АДПБП		p**
	отягощен n = 30 [72,5%]	не отягощен/de novo n = 10 [27,5%]			отягощен n = 30 [72,5%]	не отягощен/de novo n = 10 [27,5%]	
	Me (Q ₁ –Q ₃)	Me (Q ₁ –Q ₃)			Me (Q ₁ –Q ₃)	Me (Q ₁ –Q ₃)	
ММП-2, нг/мл	283 (239–327)	261 (230–279)	0,140	ММП-2/Cr, нг/ммоль Cr	88,2 (73,3–114,7)	65,4 (19,9–112)	0,190
ММП-3, нг/мл	5,7 (3,2–8,5)	6,2 (3,7–9,2)	0,772	ММП-3/Cr, нг/ммоль Cr	25,9 (2,2–35,3)	19,1 (1,3–62)	0,791
ММП-9, нг/мл	210,0 (135–250)	230,0 (145–287)	0,421	ММП-9/Cr, нг/ммоль Cr	19,4 (7,13–53)	35,12 (18,5–37)	0,099
ТИМП-1, нг/мл	423 (308–659)	370 (250–574)	0,154	ТИМП-1/Cr, нг/ммоль Cr	168,4 (129–217)	83,2 (26,1–181)	0,042*
ТИМП-2, нг/мл	110,2 (91–135)	105 (94,5–130)	0,760	ТИМП-2/Cr, нг/ммоль Cr	763,5 (437–1042)	662,1 (443–1085)	0,779
ПАИ-I антиген, нг/мл	99,2 (77,9–121,5)	83,6 (77,9–99,4)	0,322	ПАИ-I антиген/Cr, нг/ммоль Cr	3,55 (1,08–68,6)	1,96 (0,95–2,39)	0,090
ПАИ-I активность, Ед/мл	10,8 (8,5–13,7)	9,8 (6,8–13,2)	0,470	ПАИ-I /Cr, Ед/ммоль Cr	4,61 (1,48–9,39)	2,50 (1,08–5,45)	0,618
Примечание – * различия показателей статистически значимы (p<0,05); ** оценка различий двух несвязанных групп проводилась непараметрическим методом Манна–Уитни.							

Таким образом, по результатам проведенного анализа факторов протеолиза в крови и моче у детей с АДПБП в зависимости от гендерного признака и от отягощенности наследственного анамнеза выявлены следующие результаты: не получено статистически значимых различий при сравнении уровня матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови и моче у детей с АДПБП в зависимости от гендерных различий ($p \geq 0,05$). Был установлен статистически значимый высокий уровень ТИМП-1/Сг в моче у детей с АДПБП с отягощенным наследственным анамнезом ($p=0,042$), чем в группе детей с неотягощенным анамнезом, и имеющих заболевание, выявленное *de novo*, однако при проведении сравнительного анализа с использованием точного критерия Фишера статистически значимых различий получено не было ($p \geq 0,05$).

3.2 Уровень матриксных металлопротеиназ (ММП-2, ММП-3, ММП-9) и их ингибиторов (ТИМП-1, ТИМП-2, ПАИ-1) в зависимости от выраженности клинических проявлений

3.2.1 Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы в сыворотке крови и моче в зависимости от уровня артериального давления

Артериальная гипертензия является частым и ранним проявлением болезни при АДПБП, и при недостаточном контроле она связана с более ранним прогрессированием до терминальной стадии почечной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с пациентами с АДПБП с нормальным давлением [Chapmann A.V. et al., 2003; Chapmann A.V. et al., 2010; Куо I.Y. et al., 2020; Bergmann C. et al., 2018] и является наиболее частой причиной смерти у пациентов АДПБП, поэтому раннее выявление и, соответственно, раннее начало терапии является важным звеном терапии при АДПБП в целом. АГ приводит к структурно-функциональным изменениям миокарда, приводя к развитию интерстициального фиброза и формированию гипертрофии левого желудочка [Helal I., 2017].

Гипертензия является первичным проявлением для многих пациентов с АДПБП (30%) и обычно диагностируется на 15 лет раньше, чем у пациентов с эссенциальной гипертензией. Гипертония является частым явлением и проявляется в раннем возрасте примерно в 30 лет. У 60% пациентов диагноз ставится до существенного снижения функции почек, а у 20% гипертония развивается к 20 годам.

Пациенты с гипертонической болезнью АДПБП также имеют более высокую частоту повреждения органов-мишеней по сравнению с другими пациентами с гипертонической болезнью соответствующего возраста. При эхокардиографии у почти 50% пациентов с АДПБП гипертонической болезнью наблюдается гипертрофия левого желудочка [Rahbari-Oskoui F. et al., 2014; Marlais M. et al., 2016].

Известно, что артериальная гипертензия у родителей с АДПБП может быть связана с более высокой частотой артериальной гипертензии у заболевших детей, а также с более молодым возрастом при постановке диагноза артериальной гипертензии, независимо от объема почек и функции почек [Schrier R.W. et al., 2003].

Предметом пристального изучения в современной нефрологической науке является изучение ранних предикторов прогрессирования АДПБП с потенциальной целью влияния на них для замедления прогрессирования.

Так в исследовании Nayaга Panizo и др., отмечено, что независимым предиктором прогрессирования хронической болезни почек у пациентов с АДПБП в многофакторной модели Кокса явились САД и более молодой возраст на момент постановки диагноза [Panizo N. et al., 2012; Ozkok A. et al., 2013].

«В процессе прогрессирования ХБП и снижения функции почек отмечается увеличение как САД, так и ДАД, но за счет ремоделирования и кальциноза магистральных артерий, со снижением их эластичности вследствие нарушения фосфорно-кальциевого обмена и воздействия уремических отходов, САД повышается в большей мере» [Игнатова М. С., 2011]. То есть САД определяет тяжесть АГ при ХБП.

Таким образом, артериальная гипертензия ассоциирована с ухудшением как почечного прогноза, так и с сердечно-сосудистыми осложнениями, поэтому необходим тщательный контроль АД еще до прогрессирования АДПБП до терминальной стадии хронической почечной недостаточности.

Перспективными являются новые стратегии по предотвращению прогрессирования артериальной гипертензии, нацеленные на контроль артериальной гипертензии. Данные литературы свидетельствуют о прямом и косвенном воздействии ММП на ионные каналы в эндотелии и гладких мышцах сосудов, а также на другие механизмы расслабления и сокращения сосудов. Эндогенные тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП) снижают чрезмерную протеолитическую деградацию ЭЦМ под действием ММП. Баланс между ММП и ТИМП играет важную роль в ремоделировании сосудов.

Устойчивая гипертензия вызывает ремоделирование сосудов как внутри-, так и внеполостной сосудистой системы, характеризующейся гипертрофией, сужением просвета и экстенсивной модификацией компонентов внеклеточного матрикса (ЭЦМ), включая коллаген и эластин. Считается, что дисбаланс в соотношении активности ММП/ТИМП лежит в основе патогенеза сосудистых заболеваний, в том числе и артериальной гипертензии.

Таким образом, учитывая, что прогрессирование АДПБП обусловлено сердечно-сосудистыми осложнениями, в частности АГ, которая имеет раннее начало и развивается до снижения фильтрационной функции почек, и АГ ассоциирована с более быстрым

прогрессированием ХПН и играет важную роль в сердечно-сосудистых заболеваниях, которая является наиболее частой причиной смерти у пациентов АДПБП, и с ухудшением почечного прогноза, была проанализирована связь ММП и их ингибиторов с выраженностью АГ для выявления сосудистой дисфункции и прогрессирующего повреждения стенки сосуда, связанного с артериальной гипертензией.

С целью сопоставления и выявления изменений факторов протеолиза в зависимости от характера артериальной гипертензии группа детей с АДПБП (37 детей, 3 ребенка исключены из анализа в связи с возрастом менее 3 лет) была разделена на 3 подгруппы в зависимости от перцентиля систолического и/или диастолического АД (таблица 3.5). Группа детей с АДПБП в зависимости от перцентиля систолического и/или диастолического АД статистически была сопоставима по распределению гендерного признака, по возрасту, росту, длительности наблюдения ($p \leq 0,05$) (таблица 3.6).

Таблица 3.5 – Распределение детей с АДПБП по уровню АД в зависимости от перцентиля систолического и/или диастолического АД (n = 37)

Артериальное давление	Дети с АДПБП	
	абс.	%
Нормальное АД: <90 %	21	56,7
Высокое нормальное АД: от ≥ 90 % до <95 %	5	13,5
АГ: ≥ 95 %*	11	29,7

Примечание – * дети с АГ 1 и 2 степени объединены в 1 группу в связи с малочисленностью групп для проведения дальнейшего анализа (АГ).

Таблица 3.6 – Характеристика пациентов с АДПБП в зависимости от перцентиля систолического и/или диастолического АД

Показатели (n/%) / (Ме/Q1–Q3)	Артериальное давление (САД), %			p*
	<90 (n = 21 [56,8%])	≥ 90 – <95 (n = 5 [13,5%])	≥ 95 (n = 11 [29,7%])	
Пол (М/Ж, %)	11/10 (52,4/47,6%)	2/3 (40/60%)	9/2 (81,8/18,2%)	0,253
Возраст, годы	13 (9–14)	14 (12,7–16,2)	15 (14–16,5)	0,09
Рост, см	164 (129–166,5)	163 (145–171)	173 (154–181)	0,08
Длительность наблюдения, полных месяцев	57 (36–70)	44 (36–82)	56 (36–70)	0,99

Примечание – * оценка различий 3 несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Краскела–Уоллиса; САД – среднее артериальное давление.

При сравнении частоты изменения факторов протеолиза в крови у детей с АДПБП в зависимости от перцентиля систолического и/или диастолического АД (%) были установлены статистически значимые различия частоты снижения ММП-9 (нг/мл) в крови среди детей с АДПБП от уровня артериального давления ($p=0,024$). Теснота выявленной связи была

относительно сильной (V Крамера = 0,469). При апостериорных сравнениях частоты снижения ММП-9 в крови в зависимости от перцентиля систолического и/или диастолического АД (%) было установлено, что данное изменение существенно чаще встречалась среди детей с АДПП с уровнем АД, соответствующим САД $\geq 95\%$, по сравнению с детьми с нормальным артериальным давлением с САД $< 90\%$ (показатель составил 72,7 и 23,8%, соответственно, $p=0,022$) (таблица 3.7).

При сравнении частоты изменения матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в моче в зависимости от характера артериальной гипертензии статистически значимых различий выявлено не было ($p \leq 0,05$) (таблица 3.8).

При сравнении средних уровней матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови у детей с АДПП в зависимости от перцентиля систолического и/или диастолического АД (%) выявлены статистические различия ТИМП-1 в крови (нг/мл) у пациентов разных групп ($p=0,031$). Апостериорные сравнения с помощью критерия Данна с поправкой Бонферрони показали, что ТИМП-1 (нг/мл) в крови статистически выше у детей с уровнем АД, соответствующим САД $\geq 95\%$ по сравнению с детьми с нормальным артериальным давлением с САД $< 90\%$ ($p=0,01$) и с высоким нормальным АД с САД $\geq 90 - < 95$ ($p=0,03$).

Вместе с тем считаем возможным отметить определенную тенденцию к повышению ПАИ-I (ед/мл) в крови среди детей с АДПП с САД $\geq 95\%$ по сравнению с детьми с нормальным артериальным давлением с САД $< 90\%$ и с высоким нормальным АД с САД $\geq 90 - < 95$ в связи с приближением уровня значимости различий к критическому ($p=0,06$) (рисунок 3.1).

При сравнении средних уровней матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в моче (нг/ммоль Cr и Ед/ммоль Cr для ПАИ-I, активность) у детей с АДПП в зависимости от перцентиля систолического и/или диастолического АД (%) выявлены статистические различия ММП-9 и ТИМП-1 мочи у пациентов разных групп ($p=0,03$ и $p=0,04$ соответственно).

Апостериорные сравнения с помощью критерия Данна с поправкой Бонферрони показали, что ММП-9 в моче статистически ниже у детей с уровнем АД, соответствующим САД $\geq 95\%$, по сравнению с детьми с нормальным артериальным давлением с САД $< 90\%$ ($p=0,001$) и с высоким нормальным АД с САД $\geq 90 - < 95$ ($p=0,026$).

Таблица 3.7 – Частота (%) изменений матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови (нг/мл и Ед/мл для ПАИ-I, активность) у детей с АДППП в зависимости от перцентиля систолического и/или диастолического АД (%) (n = 37, %)

Факторы протеолиза в крови (нг/мл)	Артериальное давление (САД), %									p**	post-hoc	V Крамера
	<90 (n = 21 [56,8%]) (1)			≥ 90 – <95 (n = 5 [13,5%]) (2)			≥95 (n = 11 [29,7%]) (3)					
	Абс.	%	q	Абс.	%	q	Абс.	%	q			
ММП-2, снижение	5	23,8	0,24	1	20	0,20	6	54,5	0,55	0,173	–	0,308
ММП-3, снижение	5	23,8	0,24	2	40	0,40	7	63,6	0,64	0,084	–	0,363
ММП-9, снижение	5	23,8	0,24	1	20	0,20	8	72,7	0,73	0,024*	p ₁₋₃ = 0,022	0,469
ТИМП-1, повышение	16	76,2	0,77	4	80	0,80	10	90,9	0,91	0,840	–	0,166
ТИМП-2, повышение	8	38,1	0,38	2	40	0,40	8	72,7	0,73	0,190	–	0,314
ПАИ-I антиген, повышение	11	52,4	0,53	3	60	0,60	9	81,8	0,82	0,275	–	0,269
ПАИ-I активность (ед/мл), повышение	14	66,7	0,67	3	60	0,60	10	90,9	0,91	0,298	–	0,267

Примечание – * различия показателей статистически значимы (p<0,05); ** сравнительный анализ качественных признаков был проведен с использованием точного критерия Фишера; САД – среднее артериальное давление.

Таблица 3.8 – Частота (%) изменений матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в моче (нг/ммоль Cr и Ед/ммоль Cr для ПАИ-I, активность) у детей с АДППП в зависимости от перцентиля систолического и/или диастолического АД (%) (n = 37, %)

Факторы протеолиза в моче (нг/ммоль Cr)	Артериальное давление (САД), %									p*	post-hoc	V Крамера
	<90 (n = 21 [56,8%])			≥90 – <95 (n = 5 [13,5%])			≥95 (n = 11 [29,7%])					
	Абс.	%	q	Абс.	%	q	Абс.	%	q			
ММП-2/Cr, снижение	11	52,4	0,53	4	80	0,80	9	81,8	0,82	0,274	–	0,300
ММП-3/Cr, снижение	10	47,6	0,48	2	40	0,40	9	81,8	0,82	0,149	–	0,333
ММП-9/Cr, снижение	8	38,1	0,38	3	60	0,60	9	81,8	0,82	0,06	–	0,390
ТИМП-1/Cr, повышение	11	52,4	0,53	3	60	0,60	10	90,9	0,91	0,096	–	0,359
ТИМП-2/Cr, повышение	8	38,1	0,38	2	40	0,40	8	72,7	0,73	0,190	–	0,314
ПАИ-I количество/Cr, повышение	11	52,4	0,53	3	60	0,60	9	81,8	0,82	0,275	–	0,269
ПАИ-I /Cr, активность (ед/ммоль Cr), повышение	13	61,9	0,62	3	60	0,60	10	90,9	0,91	0,185	–	0,294

Примечание – * сравнительный анализ качественных признаков был проведен с использованием точного критерия Фишера; САД – среднее артериальное давление.

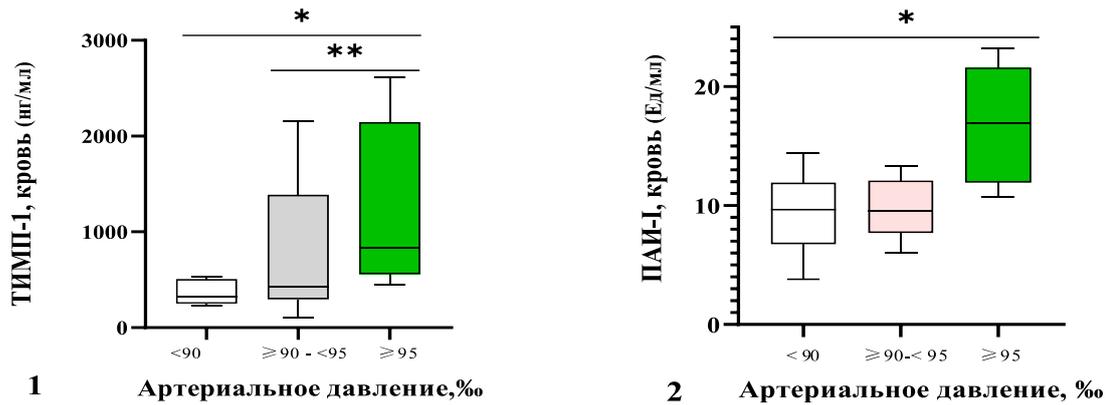


Рисунок 3.1 – Медиана и межквартильные интервалы (Ме и IQR) уровня ТИМП-1 в крови (1) (нг/мл) и ПАИ-1 (ед/мл) (2) в крови у детей с АДПБП в зависимости от перцентиля систолического и диастолического артериального давления (%; $n = 37$, Ме). Оценка различий 3 несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Краскела–Уоллиса, $p < 0,05$

Уровень ТИМП-1 в моче статистически значимо выше у детей с уровнем АД, соответствующим САД $\geq 95\%$, по сравнению с детьми с нормальным артериальным давлением с САД $< 90\%$ ($p = 0,01$) и с высоким нормальным АД с САД $\geq 90 - < 95$ ($p = 0,03$) (рисунок 3.2).

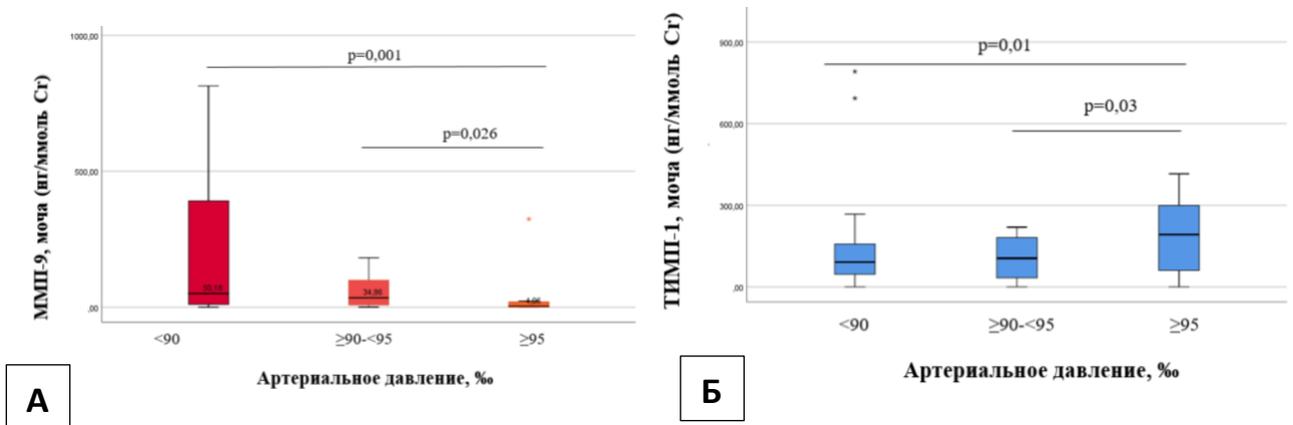


Рисунок 3.2 – Медиана и межквартильные интервалы (Ме и IQR) уровня ММП-9 в моче (нг/ммоль Сг) (А) и ТИМП-1 в моче (нг/ммоль Сг) (Б) у детей с АДПБП в зависимости от перцентиля систолического и диастолического артериального давления (%; $n = 37$, Ме). Оценка различий 3 несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Краскела–Уоллиса, $p < 0,05$

Также проведено исследование связи матриксных металлопротеиназ их ингибиторов у детей с АДПБП в зависимости от наличия артериальной гипертензии. 37 детей с АДПБП, включенных в исследование, были разделены на 2 группы с целью выполнения поставленной задачи: 1) с САД <95% (26 человек; медиана возраста – 13 (9,0 – 14,0) лет; 13 мальчиков и 13 девочек); 3) с САД ≥95% (11 человек; медиана возраста – 15 (14,0 – 16,5) лет; 9 мальчиков и 2 девочки).

Группы были статистически сопоставимы по: полу ($p=0,141$), возрасту ($p=0,12$), росту ($p=0,15$), ИМТ ($p=0,05$), уровню холестерина крови ($p=0,82$), ЛПНП ($p=0,77$), ЛПВП ($p=0,88$).

Медиана значений суммарного объема почек, скорректированного на поверхность тела, у детей с артериальной гипертензией с САД ≥95% была статистически значимо больше по сравнению с детьми с АДПБП с САД <95% ($p=0,014$) (таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Характеристика клинических показателей пациентов с АДПБП в зависимости от наличия артериальной гипертензии (САД ≥ 95%)

Показатели (n/%) / (Me/Q1-Q3)	Артериальное давление (САД), %		p	ОШ (95% ДИ)
	<95 (n = 26 [70,3%])	≥95 (n = 11 [29,7%])		
Пол (М/Ж, %))	13/13 (50/50%)	9/2 (81,8/18,2%)	0,141	0,22 (0,04–1,23)
Возраст, годы	13 (9–14)	15 (14–16,5)	0,12	–
Рост, см	163 (142–166)	173 (154–181)	0,15	–
ИМТ, кг/м ²	17,6 (16,3–19)	19,2 (18–23)	0,05	–
Холестерин крови, ммоль/л	4,5 (4,1–5,4)	4,5 (4,3–5,2)	0,82	–
ЛПНП, ммоль/л	1,6 (1,5–1,76)	1,7 (1,62–2,27)	0,77	–
ЛПВП, ммоль/л	1,79 (1,45–2,3)	1,6 (1,25–2,16)	0,88	–
Суммарный объем почек, см ³ /1,73м ² , %***	187 (174–217)	219 (194–240)	0,014*	–

Примечание – * различия показателей статистически значимы ($p<0,05$); ** категориальные переменные представлены как количество (%), а номинальные переменные представлены как медиана и межквартильные интервалы (Me и IQR); *** сравнительный анализ качественных признаков был проведен с использованием точного критерия Фишера; **** оценка различий двух несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни; САД – среднее артериальное давление.

При проведении оценки частоты изменений факторов протеолиза в крови и моче у детей с АДПБП в зависимости от наличия артериальной гипертензии (≥95%) получены следующие результаты: частота снижения ММП-9 в крови была статистически значимо чаще у пациентов с АДПБП с наличием артериальной гипертензии с САД ≥95% ($p=0,008$). Шансы выявления наличия артериальной гипертензии при снижении ММП-9 в крови увеличивались в 8,8 раза (95% ДИ: 1,77–44,4) по сравнению с пациентами с нормотонией. Теснота связи между

сопоставляемыми признаками была относительно сильной (V Крамера = 0,468).

Частота изменений остальных факторов протеолиза, исследованных в крови, статистически значимых различий не имела ($\geq 0,05$) (таблица 3.10).

При проведении статистического анализа частоты изменений факторов протеолиза в моче у детей с АДПБП выявлено, что частота снижения ММП-9 в моче у детей с САД $\geq 95\%$ была статистически значимо выше по сравнению с пациентами с АДПБП с САД $< 95\%$ ($p=0,036$). Шансы выявления артериальной гипертензии более 95% при снижении ММП-9 в моче увеличивались в 6,13 раза (95% ДИ: 1,10–34,2) по сравнению с пациентами с САД $< 95\%$.

Теснота связи между сопоставляемыми признаками была средней (V Крамера = 0,362). Также необходимо отметить значительно высокую частоту повышения ТИМП-1 в моче у детей с артериальной гипертензией в связи с приближением уровня значимости к критическому ($p=0,06$) (таблица 3.11).

При проведении сравнительного анализа факторов протеолиза в крови у детей с АДПБП в зависимости от наличия артериальной гипертензии ($\geq 95\%$) было установлено статистически значимое повышение уровня активности ПАИ-I в крови (ед/мл) у детей с артериальной гипертензией по сравнению с детьми с нормотонией ($p=0,03$) (таблица 3.12).

При проведении сравнительного анализа факторов протеолиза в моче у детей с АДПБП в зависимости от наличия артериальной гипертензии ($\geq 95\%$) установлено, что средний уровень ММП-9 в моче (нг/ммоль Cr) статистически значимо ниже у детей с САД $\geq 95\%$ по сравнению с детьми с САД $< 95\%$ ($p=0,006$).

Остальные факторы протеолиза, исследованные в моче, в зависимости от наличия артериальной гипертензии статистически значимых различий не имели ($p < 0,05$) (таблица 3.13).

При проведении сравнительного анализа коэффициентов ММП/ТИМП в крови статистически значимых различий не получено ($p \geq 0,05$) (таблица 3.14).

В соответствии с полученными данными сравнительного анализа коэффициентов факторов протеолиза в моче установлено статистически значимое снижение коэффициентов ММП-9/ТИМП-1 и ММП-9/ПАИ-I у детей с АДПБП с САД $\geq 95\%$ по сравнению с детьми с САД $< 95\%$ (таблица 3.15).

Таблица 3.10 – Частота (%) изменения факторов протеолиза в крови (нг/мл) в зависимости от наличия артериальной гипертензии (САД \geq 95%) у детей с АДПБП (n = 37, %)

Факторы протеолиза (нг/мл)	Артериальное давление (САД), %						p**	V Крамера	ОШ (95% ДИ)
	<95 (n = 26 [70,3%])			\geq 95 (n = 11 [29,7%])					
	Абс.	%	q	Абс.	%	q			
ММП-2, снижение	6	23,1	0,23	6	54,5	0,55	0,122	0,307	4,0 (0,89–17,8)
ММП-3, снижение	7	26,9	0,27	7	63,6	0,64	0,063	0,346	4,7 (1,05–21,3)
ММП-9, снижение	6	23,1	0,23	8	72,7	0,73	0,008*	0,468	8,88 (1,77–44,4)
ТИМП-1, повышение	20	76,9	0,77	10	90,9	0,91	0,409	0,163	3,0 (0,317–28,4)
ТИМП-2, повышение	10	38,5	0,39	8	72,7	0,73	0,08	0,313	4,26 (0,911–19,9)
ПАИ-I антиген, повышение	15	57,7	0,58	9	81,8	0,82	0,262	0,231	3,30 (0,59–18,4)
ПАИ-I активность (ед/мл), повышение	17	65,4	0,66	10	90,9	0,91	0,224	0,263	5,29 (0,58–48,1)

Примечание – * различия показателей статистически значимы (p<0,05); ** сравнительный анализ качественных признаков был проведен с использованием точного критерия Фишера; САД – среднее артериальное давление.

Таблица 3.11 – Частота (%) изменения факторов протеолиза в моче (нг/ммоль Cr и Ед/ммоль Cr для ПАИ-I) в зависимости от наличия артериальной гипертензии (САД \geq 95%) у детей с АДПБП (n = 37, %)

Факторы протеолиза (нг/ммоль Cr)	Артериальное давление (САД), %						p**	V Крамера	ОШ (95% ДИ)
	<95 (n = 26 [70,3%])			\geq 95 (n = 11 [29,7%])					
	Абс.	%	q	Абс.	%	q			
ММП-2/Cr, снижение	15	57,7	0,58	9	81,8	0,82	0,262	0,231	3,30 (0,59–18,3)
ММП-3/Cr, снижение	12	46,2	0,47	9	81,8	0,82	0,071	0,329	5,25 (0,94–29,4)
ММП-9/Cr, снижение	11	42,3	0,43	9	81,8	0,82	0,036*	0,362	6,13 (1,10–34,2)
ТИМП-1/Cr, повышение	14	53,8	0,54	10	90,9	0,91	0,057	0,356	8,5 (0,95–77)
ТИМП-2/Cr, повышение	13	50,0	0,50	8	72,7	0,73	0,285	0,210	2,66 (0,57–12,3)
ПАИ-I количество/Cr, повышение	14	53,8	0,54	9	81,8	0,82	0,150	0,264	3,85 (0,69–21,4)
ПАИ-I/Cr, активность (ед/ммоль Cr), повышение	16	61,5	0,62	10	90,9	0,91	0,119	0,294	6,25 (0,69–56,5)

Примечание – * различия показателей статистически значимы (p<0,05); ** сравнительный анализ качественных признаков был проведен с использованием точного критерия Фишера; САД – среднее артериальное давление.

Таблица 3.12 – Медиана и межквартильные интервалы (Me и IQR) ММП-2, ММП-3, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-2, ПАИ-I в крови (нг/мл и Ед/мл) у детей с АДПБП в зависимости от наличия артериальной гипертензии (САД \geq 95%)

Факторы протеолиза (нг/мл)	Артериальное давление (САД), %				p**
	<95 (n=26 [70,3 %])		\geq 95 (n=11 [29,7 %])		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
ММП-2, нг/мл	267	229-309	256	230-279	0,87
ММП-3, нг/мл	2,8	0,08-7,8	4,72	2,25-9,86	0,15
ММП-9, нг/мл	257	153-394	187	130-270	0,205
ТИМП-1, нг/мл	329	304-648	444	409-1505	0,05
ТИМП-2, нг/мл	101	91-129	105	98-123	0,74
ПАИ-I антиген, нг/мл	84,7	77,5-114	103	81,2-127,5	0,38
ПАИ-I активность, Ед/мл	9,53	7,3-13,9	19,8	12,2-22,6	0,03*

Примечание – * - различия показателей статистически значимы (p<0,05); ** - оценка различий двух несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни; САД – среднее артериальное давление.

Таблица 3.13 – Медиана и межквартильные интервалы (Me и IQR) ММП-2, ММП-3, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-2, ПАИ-I в моче (нг/ммоль Cr и Ед/ммоль Cr для ПАИ-I /Cr) у детей с АДПБП в зависимости от наличия артериальной гипертензии (САД \geq 95%)

Факторы протеолиза (нг/ммоль Cr)	Артериальное давление (САД), %				p**
	<95 (n = 26 [70,3%])		\geq 95 (n = 11 [29,7%])		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
ММП-2/Cr	84	36,8–123	72,7	52–88	0,45
ММП-3/Cr	25,9	1,5–58	13	1,52–28,5	0,82
ММП-9/Cr	42,3	15,3–226	16,5	0,28–105	0,006*
ТИМП-1/Cr	105	51–217	104	16,4–186	0,31
ТИМП-2/Cr	662	478–838	534	327–952	0,61
ПАИ-I количество/Cr	2,22	1,08–15,0	3,73	1,39–21,0	0,82
ПАИ-I /Cr, Ед/ммоль Cr	2,3	1,08–2,6	2,56	1,0–3,8	0,205

Примечание – * различия показателей статистически значимы (p<0,05); ** оценка различий двух несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни; САД – среднее артериальное давление.

Таблица 3.14 – Медиана и межквартильные интервалы (Ме/Q1–Q3) коэффициентов ММП/ТИМП в крови у детей с АДПБП в зависимости от наличия артериальной гипертензии (САД \geq 95%)

Коэффициенты ММП/ТИМП	Артериальное давление (САД), %				p**
	<95 (n = 30 [81,1%])		\geq 95 (n = 7 [18,9%])		
	Ме	Q1–Q3	Ме	Q1–Q3	
ММП-2/ТИМП-1, кровь	0,885	0,28–1,28	0,669	0,384–0,878	0,468
ММП-2/ТИМП-2, кровь	2,65	1,98–2,86	2,28	2,13–2,715	0,299
ММП-2/ПАИ-I, кровь	3,024	2,27–3,92	2,95	2,04–3,16	0,327
ММП-3/ТИМП-1, кровь	0,006	0,0005–0,260	0,015	0,0088–0,0230	0,409
ММП-3/ТИМП-2, кровь	0,02	0,0026–0,083	0,0623	0,034–0,097	0,161
ММП-9/ТИМП-1, кровь	0,584	0,208–1,039	0,0513	0,397–0,858	0,903
ММП-9/ТИМП-2, кровь	2,08	1,34–3,45	2,33	1,34–2,52	0,324
ММП-9/ПАИ-I, кровь	2,39	1,59–5,0	2,154	1,17–3,24	1,0

Примечание – * различия показателей статистически значимы (p<0,05); ** оценка различий двух несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни; САД – среднее артериальное давление.

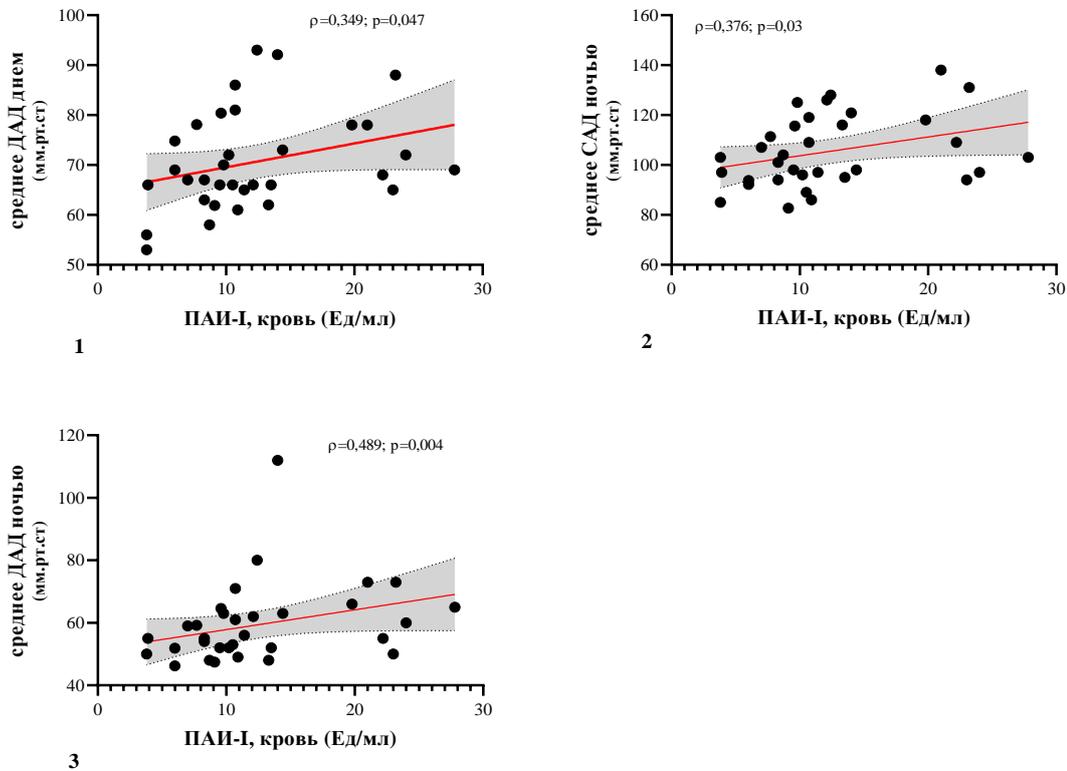
Таблица 3.15 – Медиана и межквартильные интервалы (Ме/Q1–Q3) коэффициентов ММП/ТИМП в моче у детей с АДПБП в зависимости от наличия артериальной гипертензии (САД \geq 95%)

Коэффициенты ММП/ТИМП	Артериальное давление (САД), %				p**
	<95 (n = 30 [81,1%])		\geq 95 (n = 7 [18,9%])		
	Ме	Q1–Q3	Ме	Q1–Q3	
ММП-2/ТИМП-1, моча	0,621	0,279–1,98	0,605	0,352–2,79	0,342
ММП-2/ТИМП-2, моча	0,096	0,044–0,150	0,140	0,053–0,216	0,401
ММП-2/ПАИ-I, моча	15,98	3,08–93,9	23,0	0,673–107	0,168
ММП-3/ТИМП-1, моча	0,216	0,0321–0,542	0,137	0,014–1,036	0,921
ММП-3/ТИМП-2, моча	0,047	0,0014–0,0622	0,026	0,002–0,0764	0,324
ММП-9/ТИМП-1, моча	0,958	0,204–2,48	0,025	0,001–0,826	0,032*
ММП-9/ТИМП-2, моча	0,129	0,026–0,470	0,003	0,001–0,025	0,226
ММП-9/ПАИ-I, моча	8,505	1,08–148,5	0,583	0,001–44,6	0,001*

Примечание – * различия показателей статистически значимы (p<0,05); ** оценка различий двух несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни; САД – среднее артериальное давление.

При сопоставлении матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови с показателями артериального давления по СМАД была выявлена статистически значимая прямая умеренной тесноты по шкале Чеддока корреляционная взаимосвязь ПАИ-I в крови со средним

ДАД днем ($p=0,047$; ρ Спирмена = 0,349), средним САД ночью ($p=0,031$; ρ Спирмена=0,376) и средним ДАД ночью ($p=0,004$; ρ Спирмена=0,489) (рисунок 3.3).



Примечание – * корреляционная связь между количественными показателями выявлялась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена ($p < 0,05$).

Рисунок 3.3 – Корреляционные связи ПАИ-1 в крови (ед/мл) у детей с АДПБП с средним ДАД днем (1), средним САД ночью (2) и средним ДАД ночью (3)

Таким образом, по результатам проведенного исследования факторов протеолиза в крови и моче у детей с АДПБП в зависимости от перцентиля систолического и/или диастолического АД (3 группы) установлены статистически значимые различия частоты снижения ММП-9 (нг/мл) в крови среди детей с АДПБП от уровня артериального давления ($p = 0,024$). Частота снижения ММП-9 в крови чаще встречалась среди детей с АДПБП с уровнем АД, соответствующим САД \geq 95% по сравнению с детьми с нормальным артериальным давлением с САД $<$ 90% (показатель составил 72,7 и 23,8% соответственно, $p=0,022$). При сравнении частоты изменения матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в моче в зависимости от характера артериальной гипертензии статистически значимых различий выявлено не было ($p\leq 0,05$).

Сывороточный уровень ТИМП-1 (нг/мл) статистически значимо был выше у детей с АДПБП с уровнем АД, соответствующим САД \geq 95%, по сравнению с детьми с нормальным артериальным давлением с САД $<$ 90% ($p=0,01$) и с высоким нормальным АД с САД $\geq 90 - < 95$ % ($p=0,03$).

Были получены статистические различия экскреции с мочой ММП-9 и ТИМП-1 у пациентов с АДПБП в зависимости от уровня АД ($p=0,03$ и $p=0,04$ соответственно). Согласно апостериорным сравнениям с помощью критерия Данна с поправкой Бонферрони, ММП-9 в моче был статистически ниже у детей с уровнем АД, соответствующим САД $\geq 95\%$, по сравнению с детьми с нормальным артериальным давлением с САД $< 90\%$ ($p=0,001$) и с высоким нормальным АД с САД $\geq 90 - < 95\%$ ($p=0,026$).

Уровень ТИМП-1 в моче статистически значимо выше у детей с уровнем АД, соответствующим САД $\geq 95\%$, по сравнению с детьми с нормальным артериальным давлением с САД $< 90\%$ ($p = 0,01$) и с высоким нормальным АД с САД $\geq 90 - < 95\%$ ($p=0,03$).

Проведенный анализ уровня факторов протеолиза у детей с АДПБП в зависимости от наличия артериальной гипертензии (САД $\geq 95\%$; 2 группы) показал статистически значимо низкий уровень частоты ММП-9 в крови ($p=0,008$) и ММП-9 в моче ($p=0,036$) у детей с артериальной гипертензией с САД $\geq 95\%$ по сравнению с пациентами с нормотонией (шансы выявления наличия артериальной гипертензии более 95% при низком уровне ММП-9 в крови увеличивались в 8,8 раза (95% ДИ: 1,77–44,4)), при низком уровне ММП-9 в моче – увеличивались в 6,13 раза (95% ДИ: 1,10–34,2).

Сывороточный уровень активности ПАИ-I в крови (ед/мл) статистически значимо был выше у детей с артериальной гипертензией по сравнению с детьми с нормотонией ($p = 0,03$). При проведении сравнительного анализа факторов протеолиза в моче установлено, что средний уровень ММП-9 в моче статистически значимо ниже у детей с САД $\geq 95\%$ по сравнению с детьми с САД $< 95\%$ ($p=0,006$).

При сопоставлении матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови с показателями артериального давления по СМАД была выявлена статистически значимая прямая умеренной тесноты по шкале Чеддока корреляционная взаимосвязь ПАИ-I в крови со средним ДАД днем ($p=0,047$; ρ Спирмена = 0,349), средним САД ночью ($p=0,031$; ρ Спирмена=0,376) и средним ДАД ночью ($p=0,004$; ρ Спирмена=0,489).

При проведении сравнительного анализа коэффициентов ММП/ТИМП в крови статистически значимых различий не получено ($p \geq 0,05$), а в моче установлено статистически значимое снижение коэффициентов ММП-9/ТИМП-1 ($p=0,032$) и ММП-9/ПАИ-I ($p=0,001$) у детей с АДПБП с САД $\geq 95\%$ по сравнению с детьми с САД $< 95\%$.

3.2.2 Уровень матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови и моче у детей с АДПБП в зависимости от суммарного объема почек, скорректированного на стандартную поверхность тела ($\text{см}^3/1,73 \text{ м}^2/ \%$)

Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек – заболевание, которое характеризуется прогрессирующим развитием и увеличением кист, заполненных жидкостью в почках и других органах. Продолжающийся рост кист ведет к прогрессирующему увеличению почек, тогда как функция почек остается стабильной в течение десятилетий в результате гиперфльтрации и компенсации фильтрационной функции почек сохраненными и функционирующими нефронами. Функция почек необратимо снижается только на поздних стадиях болезни, когда большая часть паренхимы заменяется кистозной и фиброзной тканью и начинает снижаться оставшаяся компенсаторная способность почек. Следовательно, обычные методы измерения функции почек, такие как скорость клубочковой фильтрации, не позволяют адекватно оценить прогрессирование заболевания при АДПБП, особенно на его ранних стадиях. Таким образом, в настоящее время перспективным и важным является определение биомаркеров, которые можно использовать для определения степени прогрессирования заболевания и оценки влияния терапевтических вмешательств на течение болезни. Так как цистогенез является основным фактором, который приводит к увеличению почек, объем почек является подходящим биомаркером и получает все более широкое признание в качестве биомаркера для прогрессирования заболевания.

Таким образом, основным маркером прогрессирования АДПБП на стадии сохранной функции почек является суммарный объем почек. Увеличение кист является следствием увеличения синтеза компонентов экстрацеллюлярного матрикса и прогрессированием тубуло-интерстициального фиброза. Так, в исследованиях *in vitro* было показано, что клетки почечных канальцев при АДПБП содержат большее количество компонентов экстрацеллюлярного матрикса по сравнению со здоровой почкой, а в регуляции синтеза ЭЦМ, как показали экспериментальные работы, участвует система ММП/ТИМП. В настоящее время нет работ по изучению взаимосвязей суммарного объема почек с матричными металлопротеиназами и их ингибиторами как дополнительного маркера прогрессирования заболевания у детей с АДПБП у детей.

Для установления взаимосвязи между суммарным объемом почек, скорректированным на поверхность тела, и матричными металлопротеиназами и их ингибиторами в сыворотке крови и моче в исследование включены 40 детей с АДПБП. Всем детям проводилось УЗИ почек с определением суммарного объема почек, для исключения влияния возраста и роста была проведена коррекция на стандартную поверхность тела с последующей оценкой по центильным

таблицам (Приложение А). У 30 детей (75%) с АДПБП суммарный объем почек, скорректированный на стандартную поверхность тела, был повышен и соответствовал более 97%, у 10 детей (25%) был в пределах нормы (менее 97%).

Клиническая характеристика детей с АДПБП в зависимости от суммарного объема почек, скорректированного на поверхность тела ($\text{см}^3/1,73\text{м}^2/\%$) представлена в таблице 3.16. Исследуемые группы были сопоставимы по половой принадлежности, росту, ИМТ, длительности катамнестического наблюдения и возрасту выявления кист ($p \geq 0,05$).

Таблица 3.16 – Характеристика клинических показателей пациентов с АДПБП в зависимости от суммарного объема почек, скорректированного на поверхность тела ($\text{см}^3/1,73 \text{ м}^2/\%$)

Показатели (n/%) [*] / (Me/ Q ₁ –Q ₃) [*]	Суммарный объем почек, % ^{****}		p ^{***}	ОШ (95% ДИ)
	<97 (n = 10 [25%])	>97 (n = 30 [75%])		
Пол (М/Ж, %) ^{**}	6/4 (60%/40%)	17/13 (56,7%/43,3%)	1,0	–
Возраст, годы	8,5 (4,75–14)	14 (9,0–15,0)	0,08	–
Рост, см	136 (112,5–166,2)	163 (139,7–171,5)	0,19	–
ИМТ, кг/м ²	17,7 (15,5–19,9)	18,4 (16,3–19,5)	0,63	–
Длительность наблюдения, полных месяцев	52,0 (23,0–68,0)	56,5 (36,0–71,5)	0,49	–
Возраст выявления кист, полных месяцев	54,0 (0–120)	60 (9,0–108,0)	0,89	–

Примечание – ^{*} категориальные переменные представлены как количество (%), а номинальные переменные представлены как медиана и межквартильные интервалы (Me и IQR); ^{**} сравнительный анализ качественных признаков был проведен с использованием точного критерия Фишера; ^{***} оценка различий двух несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни; ^{****} суммарный объем почек, скорректированный на стандартную поверхность тела, – $\text{см}^3/1,73\text{м}^2/\%$.

Нами была оценена частота изменений экоструктуры почек по данным УЗИ у детей с АДПБП. Частота изменения контура почек ((ровный/неровный); $p=1,0$), дифференцировка на корковый и медуллярный слои ((есть/нет); $p=0,704$), повышение эхогенности паренхимы ($p=0,464$), наличие кальцинатов в кистах ($p=0,200$), обеднение кровотока при ЦДК ($p=0,274$) были статистически сопоставимы у детей с АДПБП в зависимости от суммарного объема почек, скорректированного на поверхность тела. У больных с АДПБП с суммарным объемом почек, скорректированным на стандартную поверхность тела ($\text{см}^3/1,73 \text{ м}^2, \%$) более 97 % по сравнению с пациентами с нормальными размерами почек, выявлено статистически значимое увеличение частоты утолщения паренхимы почек: 93,3% и 60% ($p=0,026$). Шансы наличия утолщения паренхимы почек увеличивались у детей с суммарным объемом почек, скорректированным на стандартную поверхность тела более 97% в 9,3 раза (95% ДИ: 1,37–63,2). Между сопоставляемыми признаками отмечалась относительно сильная связь (V Крамера = 0,404)

(рисунок 3.4).

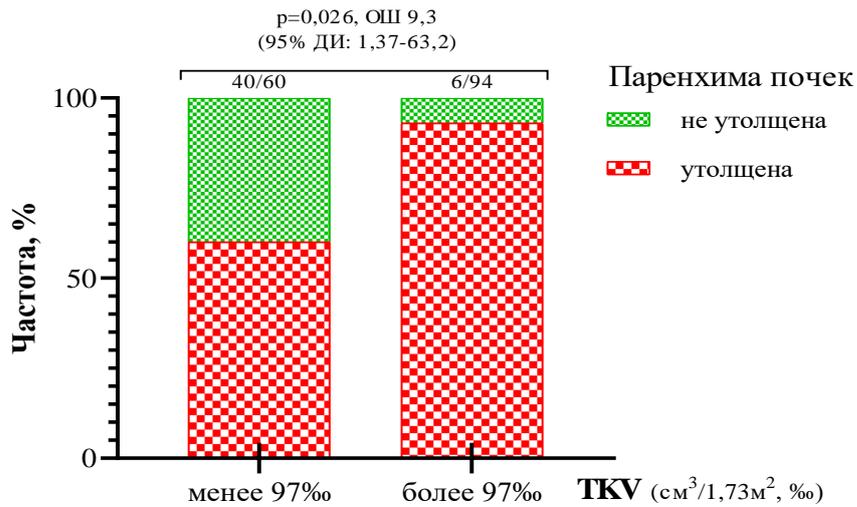


Рисунок 3.4 – Частота (%) утолщения паренхимы почек при УЗИ в зависимости от суммарного объема почек, скорректированного на стандартную поверхность тела ($\text{см}^3/1,73\text{м}^2/\%$), у детей с АДПБП ($n = 40$). Для анализа был использован точный критерий Фишера ($p < 0,05$). ТКВ – суммарный объем почек, скорректированный на поверхность тела

С целью выявления частоты изменений матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов, факторов протеолиза в крови и моче у детей с АДПБП в зависимости от суммарного объема почек, скорректированного на стандартную поверхность тела, проведен анализ данных с использованием точного критерия Фишера. В результате были получены следующие данные (таблица 3.17).

Согласно полученным данным, частота повышения ТИМП-1 в крови статистически значимо выше у детей с суммарным объемом почек, скорректированным на стандартную поверхность тела более 97% ($p = 0,007$). Шансы выявления суммарного объема почек, скорректированного на стандартную поверхность тела более 97% ($\text{см}^3/1,73 \text{ м}^2, \%$), увеличивались в 9,7 раз (95% ДИ: 1,8–50) у детей с АДПБП при наличии повышения ТИМП-1 в крови по сравнению с детьми с нормальным уровнем ТИМП-1 в крови. Теснота связи между сопоставляемыми признаками была относительно сильной (V Крамера = 0,467). При сравнении частоты изменений ММП-2, ММП-3, ТИМП-2 и ПАИ-1 в крови в зависимости от суммарного объема почек статистически значимых различий выявлено не было ($p \geq 0,05$).

В результате анализа частоты изменений факторов протеолиза в моче у детей с АДПБП в зависимости от суммарного объема почек, скорректированного на стандартную поверхность тела ($\text{см}^3/1,73 \text{ м}^2/\%$), были получены данные, представленные в таблице 3.18.

Таблица 3.17 – Частота (%) изменений матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови (нг/мл и Ед/мл для ПАИ-I, активность) в зависимости от суммарного объема почек, скорректированного на стандартную поверхность тела ($\text{см}^3/1,73 \text{ м}^2/\%$), у детей с АДПБП ($n = 40, \%$)

Факторы протеолиза	Суммарный объем почек, %***						p**	V Крамера	ОШ (95% ДИ)
	<97 (n = 10 [25%])			>97 (n = 30 [75%])					
	Абс.	%	q	Абс.	%	q			
ММП-2 (нг/мл), снижение	2	20	0,2	11	36,7	0,36	0,45	0,154	2,3 (0,41–12,9)
ММП-3 (нг/мл), снижение	4	40	0,4	11	36,7	0,36	0,85	0,30	0,86 (0,2–3,7)
ММП-9 (нг/мл), снижение	4	40	0,4	10	33,3	0,33	0,72	0,06	0,75 (0,17–3,2)
ТИМП-1 (нг/мл), повышение	4	40	0,4	26	86,7	0,86	0,007*	0,467	9,7 (1,8–50)
ТИМП-2 (нг/мл), повышение	2	20	0,2	18	60	0,6	0,065	0,346	6,0 (1,0–33,2)
ПАИ-I антиген (нг/мл), повышение	5	50	0,5	21	70	0,7	0,44	0,18	2,33 (0,53–10)
ПАИ-I активность (ед/мл), повышение	7	70	0,7	22	73,3	0,73	0,75	0,03	1,17 (0,24–5,7)

Таблица 3.18 – Частота (%) изменений матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в моче (нг/ммоль Cr и Ед/ммоль Cr для ПАИ-I) в зависимости от суммарного объема почек, скорректированного на стандартную поверхность тела ($\text{см}^3/1,73 \text{ м}^2/\%$), у детей с АДПБП ($n = 40, \%$)

Факторы протеолиза	Суммарный объем почек, %***						p**	V Крамера	ОШ (95% ДИ)
	<97 (n = 10 [25%])			>97 (n = 30 [75%])					
	Абс.	%	q	Абс.	%	q			
ММП-2/Cr (нг/ммоль Cr), снижение	2	20	0,2	19	63,3	0,63	0,017*	0,376	6,9 (1,23–38,5)
ММП-3/Cr (нг/ммоль Cr), снижение	6	60	0,6	17	56,7	0,56	0,83	0,033	0,87 (0,20–3,74)
ММП-9/Cr (нг/ммоль Cr), снижение	3	30	0,3	22	73,3	0,73	0,024*	0,388	6,4 (1,32–31,03)
ТИМП-1/Cr (нг/ммоль Cr), повышение	3	30	0,3	24	80	0,8	0,006*	0,462	9,3 (1,84–47)
ТИМП-2/Cr (нг/ммоль Cr), повышение	2	20	0,2	15	50	0,5	0,145	0,263	4,0 (0,7–22)
ПАИ-I количество/Cr (нг/ммоль Cr), повышение	8	80	0,8	16	53,3	0,53	0,26	0,236	–
ПАИ-I /Cr, активность (ед/ммоль Cr), повышение	4	40	0,4	23	76,7	0,76	0,052	0,339	4,9 (1,07–22,5)

Примечание – * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); ** сравнительный анализ качественных признаков был проведен с использованием точного критерия Фишера; *** суммарный объем почек, скорректированный на стандартную поверхность тела ($\text{см}^3/1,73 \text{ м}^2$); Абс. – абсолютное количество детей.

В результате проведенного анализа были установлены следующие статистически значимые различия частоты изменений факторов протеолиза в моче у детей с АДПБП в зависимости от суммарного объема почек, скорректированного на поверхность тела ($\text{см}^3/1,73 \text{ м}^2/\%$): частота снижения ММП-2 и ММП-9 в моче статистически значимо выше у детей с суммарным объемом почек, скорректированным на поверхность тела более 97% ($p=0,017$ и $p=0,024$ соответственно). Шансы выявления суммарного объема почек, скорректированного на поверхность тела более 97%, увеличивались в 6,9 раза (95% ДИ: 1,23–38,5) при наличии снижения ММП-2 в моче и в 6,4 (95% ДИ: 1,32–31,03) раза при снижении ММП-9 в моче. Теснота связи между сопоставляемыми признаками была средней (V Крамера = 0,376 и 0,388 соответственно).

Также частота повышенного уровня ТИМП-1 в моче была статистически значимо выше у детей с суммарным объемом почек, скорректированным на стандартную поверхность тела более 97% ($p=0,006$). Шансы выявления суммарного объема почек, скорректированного на поверхность тела, увеличивались в 9,3 (95% ДИ: 1,84–47). Теснота связи между сопоставляемыми признаками была относительно сильной для ТИМП-1 в моче (V Крамера = 0,462).

Уровень статистической значимости частоты повышения ПАИ-I в моче у детей с суммарным объемом почек, скорректированным на стандартную поверхность тела более 97%, приближался к критическому и составил $p=0,05$. Шансы повышенной частоты увеличивались в 4,9 раза (95% ДИ: 1,07–22,5). Теснота связи между сопоставляемыми признаками была средней (V Крамера = 0,339).

Полученные результаты при выполнении сравнения факторов протеолиза в крови и моче у детей с АДПБП в зависимости от суммарного объема почек, скорректированного на поверхность тела ($\text{см}^3/1,73 \text{ м}^2, \%$), приведены в Таблицах 3.19, 3.20.

Согласно полученным данным, у детей с суммарным объемом почек более 97% ($\text{см}^3/1,73 \text{ м}^2/\%$) отмечался статистически значимо повышенный уровень ТИМП-1 и ПАИ-I в крови ($p=0,02$ и $p=0,003$ соответственно). Также следует отметить определенную тенденцию к снижению ММП-9 в моче у детей в группе с суммарным объемом почек более 97% по УЗИ в связи с приближением уровня значимости различий к критическому ($p=0,06$). Остальные факторы протеолиза существенных статистически значимых различий в сравниваемых группах не имели ($p \geq 0,05$).

У детей с суммарным объемом почек, скорректированным на поверхность тела ($\text{см}^3/1,73 \text{ м}^2/\%$), отмечалось статистически значимое снижение ММП-2 в моче и ММП-9 в моче ($p=0,02$ и $p=0,04$ соответственно). Также выявлена определенная тенденция к повышению ТИМП-1 в моче и ПАИ-I в моче у детей в группе с суммарным объемом почек более 97% по УЗИ, так как уровень статистической значимости различий приближается к критическому ($p=0,08$ и $p=0,07$

соответственно). Остальные факторы протеолиза, исследованные в моче, существенных статистически значимых различий в сравниваемых группах не имели ($p \geq 0,05$).

Таблица 3.19 – Медиана и межквартильные интервалы (Me и IQR) ММП-2, ММП-3, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-2, ПАИ-I (антиген и активность) в крови у детей с АДПБП в зависимости от суммарного объема почек, скорректированного на стандартную поверхность тела ($\text{см}^3/1,73 \text{ м}^2/\%$)

Факторы протеолиза	Суммарный объем почек, %***				p**
	<97 (n=10 [25%])		>97 (n=30 [75%])		
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
ММП-2, нг/мл	262	228-294	261	236-289	0,94
ММП-3, нг/мл	6,36	1,9-10,4	2,97	0,06-5,54	0,07
ММП-9, нг/мл	278	131-448	231	143-280	0,06
ТИМП-1, нг/мл	432	244-949	800	331-1120	0,02*
ТИМП-2, нг/мл	96	83-119	107	96-136	0,16
ПАИ-I антиген, нг/мл	90,9	77,5-109	93,6	76,9-124	0,69
ПАИ-I активность, Ед/мл	8,3	6,3-9,1	11,4	9,6-13,7	0,003*

Таблица 3.20 – Медиана и межквартильные интервалы (Me и IQR) ММП-2, ММП-3, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-2, ПАИ-I (антиген и активность) в моче у детей с АДПБП в зависимости от суммарного объема почек, скорректированного на стандартную поверхность тела ($\text{см}^3/1,73 \text{ м}^2/\%$)

Факторы протеолиза	Суммарный объем почек, %**				p**
	<97 (n=10 (25%))		>97 (n=30 (75%))		
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
ММП-2/Сг в моче, нг/ммоль Сг	88,2	61-133	70,6	30-110	0,02*
ММП-3/Сг в моче, нг/ммоль Сг	22,2	2,2-67	14,0	0,8-42,6	0,17
ММП-9/Сг в моче, нг/ммоль Сг	97	10,3-273	13,5	3,4-36	0,04*
ТИМП-1/Сг в моче, нг/ммоль Сг	73	48-192	105	82-368	0,08
ТИМП-2/Сг в моче, нг/ммоль Сг	575	437-919	662	497-1431	0,77
ПАИ- I количество/Сг в моче, нг/ммоль Сг	2,22	0,9-15	7,25	2,1-51,7	0,07
ПАИ-I /Сг, Ед/ммоль Сг	2,3	1,5-7,0	2,56	0,9-6,85	0,9

Примечания - * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); ** - оценка различий двух несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни; *** - суммарный объем почек, скорректированный на стандартную поверхность тела ($\text{см}^3/1,73 \text{ м}^2$).

При проведении сравнительного анализа коэффициентов ММП/ТИМП в крови и моче у детей с АДПБП в зависимости от суммарного объема почек, скорректированного на стандартную поверхность тела ($\text{см}^3/1,73 \text{ м}^2/\%$), статистически значимых различий получено не было ($p \geq 0,05$) (таблицы 3.21–3.22).

Таблица 3.21 – Медиана и межквартильные интервалы (Me/Q1-Q3) коэффициентов ММП/ТИМП в крови у детей с АДПБП в зависимости от суммарного объема почек, скорректированного на стандартную поверхность тела ($\text{см}^3/1,73\text{м}^2/\%$)

Коэффициенты ММП/ТИМП	Суммарный объем почек, %**				p**
	<97 (n = 10 [25%])		>97 (n = 30 [75%])		
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
ММП-2/ТИМП-1, кровь	0,613	0,215–0,787	0,905	0,445–1,18	0,111
ММП-2/ТИМП-2, кровь	2,71	2,15–3,48	2,27	1,98–2,69	0,198
ММП-2/ПАИ-I, кровь	3,03	2,43–3,92	2,94	2,05–3,39	0,521
ММП-3/ТИМП-1, кровь	0,0045	0,0001–0,0129	0,0154	0,0024–0,031	0,190
ММП-3/ТИМП-2, кровь	0,027	0,0006–0,0603	0,052	0,014–0,103	0,110
ММП-9/ТИМП-1, кровь	0,393	0,223–0,644	0,693	0,344–1,13	0,171
ММП-9/ТИМП-2, кровь	3,28	1,85–3,65	1,81	1,27–2,68	0,152
ММП-9/ПАИ-I, кровь	2,76	1,506–5,0	2,25	1,394–4,097	0,523

Примечание – * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); ** оценка различий двух несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни.

Таблица 3.22 – Медиана и межквартильные интервалы (Me/Q1-Q3) коэффициентов ММП/ТИМП в моче у детей с АДПБП в зависимости от суммарного объема почек, скорректированного на стандартную поверхность тела ($\text{см}^3/1,73\text{м}^2/\%$)

Коэффициенты ММП/ТИМП	Суммарный объем почек, %**				p**
	<97 (n = 10 [25%])		>97 (n = 30 [75%])		
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
ММП-2/ТИМП-1, моча	1,85	0,244–2,206	0,588	0,295–1,596	0,499
ММП-2/ТИМП-2, моча	0,082	0,043–0,207	0,097	0,044–0,149	0,923
ММП-2/ПАИ-I, моча	6,73	1,303–45,0	23,0	2,59–95,5	0,440
ММП-3/ТИМП-1, моча	0,027	0,015–0,64	0,21	0,058–1,0	0,123
ММП-3/ТИМП-2, моча	0,0025	0,001–0,059	0,047	0,002–0,071	0,808
ММП-9/ТИМП-1, моча	1,47	0,137–5,423	0,211	0,032–0,502	0,077
ММП-9/ТИМП-2, моча	0,016	0,007–0,169	0,098	0,022–0,335	0,274
ММП-9/ПАИ-I, моча	18,0	3,78–24,1	7,2	1,23–4,8	0,076

Примечание – * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); ** оценка различий двух несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни.

Таким образом, проведенный анализ факторов протеолиза в крови и моче у детей в зависимости от суммарного объема почек, скорректированного на поверхность тела, выявил следующие результаты: частота повышенного уровня ТИМП-1 в крови статистически значимо чаще

у детей с суммарным объемом почек, скорректированным на стандартную поверхность тела более 97% ($p=0,007$; ОШ 9,7 раз (95% ДИ: 1,8–50); частота сниженного уровня ММП-2 и ММП-9 в моче статистически значимо чаще у детей с суммарным объемом почек, скорректированным на поверхность тела более 97% ($p=0,017$; ОШ 6,9 (95% ДИ: 1,23–38,5) для ММП-2 в моче и $p = 0,024$; ОШ 6,4 (95% ДИ: 1,32–31,03) для ММП-9 в моче); частота повышенного уровня ТИМП-1 была статистически значимо выше у детей с суммарным объемом почек, скорректированным на стандартную поверхность тела более 97% ($p=0,006$; ОШ 9,3 (95% ДИ: 1,84–47). Повышенный уровень ПАИ-I в моче чаще выявлялся у детей с суммарным объемом почек, скорректированным на стандартную поверхность тела более 97% ($p=0,05$; ОШ: 4,9 раза (95% ДИ: 1,07–22,5).

3.2.3 Определение связи матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови и моче у детей с АДПБП с показателем статической нефросцинтиграфии – индексом интегрального захвата

Прогрессирующий рост кист при АДПБП, вызванный пролиферацией канальцевых эпителиоцитов, выстилающих полость кисты, приводит, как к увеличению объема почек, так и к тубулярной дисфункции. Индекс интегрального захвата отражает степень канальцевой дисфункции, так как экскреция ДМСА происходит в большей степени за счет канальцевой секреции (65%) и в меньшей степени за счет клубочковой фильтрации (35%), что позволяет использовать индекс интегрального захвата как показателя, отражающего прежде всего канальцевые нарушения.

Статическая нефросцинтиграфия с внутривенным введением Тс-99м-Технемек (ДМСА) и последующим расчетом индекса интегрального захвата (ИИЗ) была проведена 26 детям с АДПБП. ИИЗ по результатам статической нефросцинтиграфии оценивался как показатель объема функционирующей паренхимы. Для установления взаимосвязи между индексом интегрального захвата и матриксными металлопротеиназами и их ингибиторами в сыворотке крови и моче дети с АДПБП были разделены на 2 группы: группа со сниженным ИИЗ – менее 92 и с нормальным ИИЗ – 92 и выше. Клиническая характеристика детей, включенных в исследование, представлена в таблице 3.23.

При проведении статистического анализа клинических данных исследуемых групп были получены следующие данные: группы статистически не различались по распределению гендерного признака, длительности наблюдения, ИМТ, рСКФ, осмолярности мочи, суточному диурезу ($p \geq 0,05$).

Таблица 3.23 – Характеристика пациентов в зависимости от индекса интегрального захвата по данным нефросцинтиграфии у детей с АДПБП

Показатели (n/%) / (Me/Q1–Q3)	Индекс интегрального захвата		p ^{***}	ОШ (95% ДИ)
	>92 (норма)	<92 (снижен)		
	n = 8 [30,7%]	n = 18 [69,3%]		
Пол (М/Ж, %)	4/4 (50%/50%)	11/7 (61,1%/39,8%)	0,68*	1,5 (0,29–8,4)
Возраст, годы	6,5 (4–13)	14 (11–15)	0,034*	–
Возраст (до 7 лет/ старше 7 лет)	4/4 (50%/50%)	1/17 (5,6% – 94,4%)	0,008*	16,9 (1,47–200)
Рост, см	127,5 (101–166)	165,0 (151–173)	0,048*	–
ИМТ, кг/м ²	17,5 (14,1–19,2)	18,9 (18,1–20,5)	0,09	–
Длительность наблюдения, мес.	48 (36–70)	48 (36–72)	0,833	–
pСКФ, мл/мин/1,73 м ²	120 (104–143)	134 (110–136)	0,470	–
Осмолярность мочи	701,5 (558–807)	559 (376–650)	0,09	–
Диурез, мл/м ² /24ч	655 (464–960)	944 (645–1055)	0,573	–
Суммарный объем почек, см ³ /1,73м ² , %**	173,6 (159,5–194,5)	216,0 (179,2–224,8)	0,035*	–
Сум. V почек >97%, Абс/ %				
< 97%	4 (50%)	4 (22,2%)	0,164	0,286
> 97%	4 (50%)	14 (77,8%)		(0,048–1,68)

Примечание – * различия показателей статистически значимы (p<0,05); ** количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка, а также показателей асимметрии и эксцесса; *** категориальные переменные представлены как количество (%), а номинальные переменные представлены как медиана и межквартильные интервалы (Me и IQR); **** сравнительный анализ качественных признаков был проведен с использованием точного критерия Фишера; ***** оценка различий двух несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни.

Суммарный объем почек, скорректированный на поверхность тела, был значительно больше у детей с АДПБП со сниженным ИИЗ (p=0,035), однако при проведении частотного анализа статистически значимых различий не получено (50% против 77,8%, p=0,164).

Возраст детей в группе детей со сниженным ИИЗ был статистически значимо старше, чем в группе с нормальным ИИЗ (p=0,034).

Частота снижения ИИЗ была статистически значимо чаще у детей старше 7 лет (p=0,008). Шансы частоты снижения ИИЗ у детей старше 7 лет увеличивались в 16,9 раз (95% ДИ: 1,47–200) по сравнению с детьми младшего возраста.

Рост статистически значимо был выше в группе детей со сниженным ИИЗ ($p=0,048$). Несмотря на различие роста и возраста в исследуемых группах, проведен анализ связи ИИЗ и факторов протеолиза в крови и моче, так как индекс интегрального захвата, рассчитанный при проведении статической нефросцинтиграфии с внутривенным введением ТС-99м-Технемек (ДМСА) стандартизирован по возрасту и росту [Фомин Д.К., 2009].

В результате проведенного анализа частоты изменения матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови в зависимости от ИИЗ статистически значимых различий не выявлено ($p \geq 0,05$).

В связи с приближением статистической значимости к критической, следует отметить определенную тенденцию к повышению частоты снижения ММП-9 в крови у детей с АДПБП со сниженным индексом интегрального захвата по сравнению с группой детей с нормальным ИИЗ ($p=0,07$) (таблица 3.24).

Частота повышения ТИМП-1 в моче была статистически значимо выше у детей с АДПБП со сниженным индексом интегрального захвата ($p=0,01$) по сравнению с детьми с нормальным ИИЗ.

Шансы повышения ТИМП-1 в моче у детей с АДПБП со сниженным ИИЗ увеличивались в 8,3 раза по сравнению с детьми с нормальным ИИЗ (таблица 3.25).

При проведении сравнительного анализа матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови у детей с АДПБП в зависимости от индекса интегрального захвата по данным статической нефросцинтиграфии статистически значимых различий получено не было ($p \geq 0,05$) (таблица 3.26).

При проведении сравнительного анализа матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в моче у детей с АДПБП в зависимости от индекса интегрального захвата было установлено, что ТИМП-1 в моче (нг/ммоль Cr) у детей со сниженным ИИЗ был статистически значимо выше, чем у детей с нормальным индексом интегрального захвата ($p=0,018$) (таблица 3.27).

Таблица 3.24 – Частота (%) изменения факторов протеолиза в крови (нг/мл и Ед/мл для ПАИ-I, активность) в зависимости от индекса интегрального захвата у детей с АДПБП (n = 40, %)

Факторы протеолиза (нг/мл)	Индекс интегрального захвата						p**	V Крамера	ОШ (95% ДИ)
	< 92 (снижен) (n = 18 [69,3%])			> 92 (норма) (n = 8 [30,7%])					
	Абс.	%	q	Абс.	%	q			
ММП-2, снижение	7	38,9	0,39	1	12,5	0,125	0,178	0,264	0,22 (0,023–2,23)
ММП-3, снижение	7	38,9	0,39	3	37,5	0,375	0,94	0,013	0,94 (0,16–5,2)
ММП-9, снижение	9	50	0,5	1	12,5	0,125	0,07	0,356	0,143 (0,014–1,41)
ТИМП-1, повышение	16	88,9	0,89	5	62,5	0,625	0,115	0,309	0,208 (0,027–1,62)
ТИМП-2, повышение	9	50	0,5	5	62,5	0,625	0,55	0,116	1,66 (0,3–9,1)
ПАИ-I антиген, повышение	11	61,1	0,61	1	12,5	0,125	0,178	0,264	4,45 (0,44–44,1)
ПАИ-I активность (ед/мл), повышение	13	72,2	0,72	7	87,5	0,875	0,393	0,167	2,69 (0,26–27,8)

Таблица 3.25 – Частота (%) изменений матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в моче (нг/ммоль Сг и Ед/ммоль Сг для ПАИ-I) в зависимости от индекса интегрального захвата у детей с АДПБП (n = 40, %)

Факторы протеолиза (нг/ммоль Сг)	Индекс интегрального захвата						p**	V Крамера	ОШ (95% ДИ)
	< 92 (снижен) (n = 18 [69,3%])			> 92 (норма) (n = 8 [30,7%])					
	Абс.	%	q	Абс.	%	q			
ММП-2/Сг, снижение	11	61,1	0,61	3	37,5	0,375	0,265	0,219	0,38 (0,069–2,12)
ММП-3/Сг, снижение	12	66,7	0,66	4	50	0,5	0,42	0,158	0,5 (0,09–2,73)
ММП-9/Сг, снижение	13	72,2	0,72	4	50	0,5	0,27	0,216	0,38 (0,06–2,16)
ТИМП-1/Сг, повышение	15	83,3	0,83	3	37,5	0,375	0,01*	0,458	0,120 (0,018–0,79) 8,33 (1,26–55)
ТИМП-2/Сг, повышение	12	66,7	0,66	2	25	0,25	0,09	0,386	0,167 (0,026–1,08)
ПАИ- I количество/Сг, повышение	12	66,7	0,66	6	75	0,75	0,67	0,083	1,5 (0,23–9,79)
ПАИ-I/Сг, активность (ед/ммоль Сг), повышение	15	83,3	0,83	4	50	0,5	0,14	0,347	0,2 (0,03–1,28)

Примечание – * различия показателей статистически значимы (p<0,05); ** сравнительный анализ качественных признаков был проведен с использованием точного критерия Фишера.

Таблица 3.26 – Сравнение средних уровней ММП-2, ММП-3, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-2, ПАИ-I (количество и активность) в крови у детей с АДПБП в зависимости от индекса интегрального захвата

Факторы протеолиза	Индекс интегрального захвата				p
	< 92 (снижен) (n = 18 [69,3%])		> 92 (норма) (n = 8 [30,7%])		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
ММП-2, нг/мл	262	243-283	261	227-279	0,92
ММП-3, нг/мл	6,5	4,08-8,9	1,52	0,04-7,12	0,32
ММП-9, нг/мл	243	149-347	235	144-395	0,60
ТИМП-1, нг/мл	401	284-574	904	331-1370	0,25
ТИМП-2, нг/мл	106	94,5-134	106	96,5-108	0,46
ПАИ-I антиген, нг/мл	102	79,7-119	102,45	86,3-133	0,64
ПАИ-I активность, Ед/мл	12,1	7,7-19,8	9,14	8,26-12,9	0,24

Примечание – * оценка различий двух несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни.

Таблица 3.27 – Медиана и межквартильные интервалы (Me и IQR) уровней ММП-2, ММП-3, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-2, ПАИ-I (антиген и активность) в моче у детей с АДПБП в зависимости от индекса интегрального захвата

Факторы протеолиза в моче (нг/ммоль Cr)	Индекс интегрального захвата				p**
	< 92 (снижен) (n = 18 [69,3%])		> 92 (норма) (n = 8 [30,7%])		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
ММП-2/Cr	70,05	48,9–100	75,3	22,5–118	0,95
ММП-3/Cr	24,07	0,98–47,8	2,39	0,5–59,36	0,96
ММП-9/Cr	10,3	6,7–226	67,2	27,3–192,2	0,27
ТИМП-1/Cr	108,3	32,2–215	72,5	51–104	0,018*
ТИМП-2/Cr	599	389–785	812	568–1133	0,13
ПАИ – I антиген/Cr	1,16	0,39–13,6	3,2	2,56–91,17	0,18
ПАИ-I /Cr, Ед/ммоль Cr	1,18	0,65–6,9	5,42	0,97–9,23	0,47

Примечание – * различия показателей статистически значимы (p<0,05); ** оценка различий двух несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни.

При проведении сравнительного анализа коэффициентов ММП/ТИМП в крови и моче у детей с АДПБП в зависимости от индекса интегрального захвата статистически значимых различий получено не было (p≥0,05) (таблицы 3.28–3.29).

Таблица 3.28 – Медиана и межквартильные интервалы (Ме/Q₁-Q₃) коэффициентов ММП/ТИМП в крови у детей с АДПБП в зависимости от индекса интегрального захвата

Коэффициенты ММП/ТИМП	Индекс интегрального захвата				p**
	<92 (снижен) (n = 18)		>92 (норма) (n = 8)		
	Ме	Q ₁ -Q ₃	Ме	Q ₁ -Q ₃	
ММП-2/ТИМП-1, кровь	0,678	0,460–0,970	0,363	0,166–0,792	0,294
ММП-2/ТИМП-2, кровь	2,28	2,14–2,69	2,43	2,21–2,79	0,465
ММП-2/ПАИ-I, кровь	3,00	2,08–3,39	3,03	1,99–3,49	0,874
ММП-3/ТИМП-1, кровь	0,129	0,0045–0,023	0,0052	0,0001–0,0137	0,193
ММП-3/ТИМП-2, кровь	0,059	0,034–0,084	0,0141	0,0005–0,097	0,449
ММП-9/ТИМП-1, кровь	0,513	0,354–0,901	0,344	0,214–0,390	0,120
ММП-9/ТИМП-2, кровь	2,22	1,42–3,13	1,64	1,34–3,29	0,861
ММП-9/ПАИ-I, кровь	2,29	1,52–4,59	1,54	1,376–3,36	0,382

Примечание – * различия показателей статистически значимы (p<0,05); ** оценка различий двух несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни.

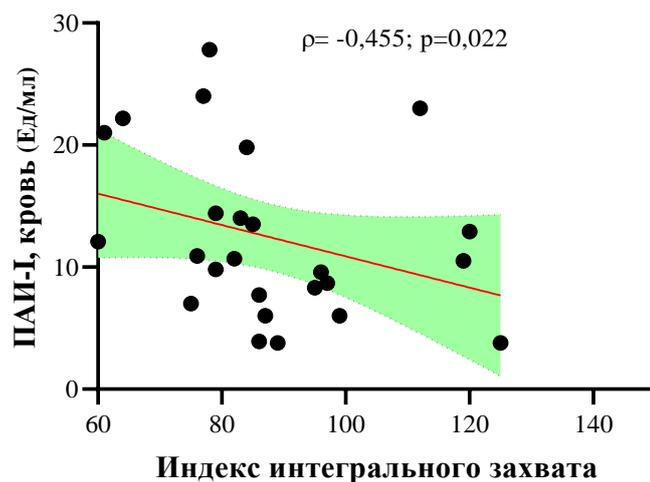
Таблица 3.29 – Медиана и межквартильные интервалы (Ме/Q₁-Q₃) коэффициентов ММП/ТИМП в моче у детей с АДПБП в зависимости от индекса интегрального захвата

Коэффициенты ММП/ТИМП	Индекс интегрального захвата				p**
	<92 (снижен) (n = 18)		>92 (норма) (n = 8)		
	Ме	Q ₁ -Q ₃	Ме	Q ₁ -Q ₃	
ММП-2/ТИМП-1, моча	0,836	0,264–2,206	1,32	0,407–2,563	0,579
ММП-2/ТИМП-2, моча	0,138	0,044–0,216	0,061	0,034–0,114	0,134
ММП-2/ПАИ-I, моча	23,0	4,61–103,4	11,98	1,303–40,3	0,213
ММП-3/ТИМП-1, моча	0,122	0,023–0,442	0,346	0,0135–1,19	0,890
ММП-3/ТИМП-2, моча	0,049	0,0015–0,068	0,0022	0,0014–0,817	0,739
ММП-9/ТИМП-1, моча	0,146	0,025–2,44	1,92	0,363–5,719	0,173
ММП-9/ТИМП-2, моча	0,026	0,013–0,335	0,093	0,028–0,237	0,522
ММП-9/ПАИ-I, моча	7,76	0,287–35,0	24,5	0,314–67,3	0,796

Примечание – * различия показателей статистически значимы (p<0,05); ** оценка различий двух несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни.

При проведении корреляционного анализа матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови с индексом интегрального захвата была выявлена статистически значимая, отрицательная, умеренной тесноты по шкале Чеддока взаимосвязь индекса интегрального захвата с ПАИ-I в крови (p=0,022; ρ Спирмена = -0,455) (рисунок 3.5).

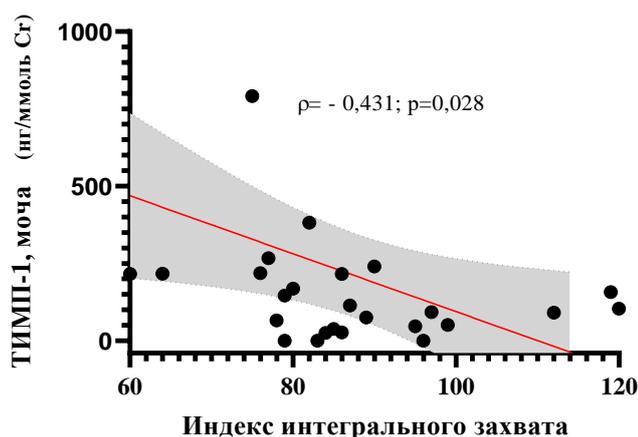
Остальные факторы протеолиза в крови с ИИЗ статистически значимых корреляционных связей не имели (p≥0,05).



Примечание – * корреляционная связь между количественными показателями выявлялась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена ($p < 0,05$).

Рисунок 3.5 – Корреляционная связь ПАИ-1 в крови (ед/мл) с индексом интегрального захвата у детей с АДПБП

Для поиска взаимосвязи матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в моче с индексом интегрального захвата был проведен корреляционный анализ, в результате которого выявлена статистически значимая, отрицательная, умеренной тесноты по шкале Чеддока взаимосвязь ТИМП-1 в моче (нг/ммоль Cr) с индексом интегрального захвата ($p = 0,028$; ρ Спирмена = $-0,431$) (рисунок 3.6). Остальные факторы протеолиза в моче с ИИЗ статистически значимых корреляционных связей не имели ($p \geq 0,05$).



Примечание – * корреляционная связь между количественными показателями выявлялась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена ($p < 0,05$).

Рисунок 3.6 – Корреляционная связь ТИМП-1 в моче (нг/ммоль Cr) с индексом интегрального захвата у детей с АДПБП

Таким образом, у 69,3% исследуемых детей с АДПБП индекс интегрального захвата по результатам статической нефросцинтиграфии с внутривенным введением Тс-99м-Технемск

(ДМСА) был снижен. Проведенный анализ уровня факторов протеолиза показал, что частота повышения ТИМП-1 в моче статистически значимо выше у детей со сниженным индексом интегрального захвата по сравнению с детьми с АДПБП с нормальным ИИЗ ($p=0,01$), ОШ 8,3 (95% ДИ: 12,6–55).

Сывороточный уровень факторов протеолиза был сопоставим у детей с АДПБП в зависимости от ИИЗ ($p \geq 0,05$), а мочевого уровень ТИМП-1 статистически значимо был более высоким у детей со сниженным ИИЗ по сравнению с детьми с нормальным ИИЗ ($p=0,018$).

Не выявлено зависимости уровня коэффициентов ММП/ТИМП в крови и моче у детей с АДПБП в зависимости от индекса интегрального захвата ($p \geq 0,05$).

При проведении корреляционного анализа матричных металлопротеиназ и их ингибиторов с индексом интегрального захвата была выявлена статистически значимая, отрицательная, умеренной тесноты по шкале Чеддока взаимосвязь индекса интегрального захвата с ПАИ-I в крови ($p=0,022$; ρ Спирмена = -0,455) и статистически значимая, отрицательная, умеренной тесноты по шкале Чеддока взаимосвязь ТИМП-1 в моче с индексом интегрального захвата ($p=0,028$; ρ Спирмена = -0,431).

3.3 Прогностическое значение определения матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови и моче у детей с АДПБП

3.3.1 Определение характера течения АДПБП

Для определения роли матричных металлопротеиназ, их ингибиторов и коэффициентов ММП/ТИМП в крови и моче в прогрессировании АДПБП у детей вначале были определены критерии прогрессирующего течения, далее проведен корреляционный анализ с функциональными критериями прогрессирования и проведен однофакторный линейный регрессионный анализ для выявления статистически значимых показателей прогрессирования, которые впоследствии были включены в дискриминантный анализ для определения независимых предикторов прогрессирования.

Для установления характера течения АДПБП была проанализирована скорость увеличения объема почек и снижение рСКФ в динамике наблюдения. В исследование было включено 36 детей с АДПБП (21 мальчик и 15 девочек), медиана возраста – 13,0 (8,5 – 15,0), медиана возраста девочек – 11,0 (8,0 – 14,0), медиана возраста мальчиков – 14,0 (9,0 – 16,0).

Всем детям, включенным в исследование, проводилось УЗИ почек и исследование креатинина крови с последующим расчетом СКФ при включении в исследование и при катamnестическом обследовании (медиана длительности наблюдения – 4 года (3,0 – 5,0)).

Медиана долженствующего увеличения объема почек – 6,81% (5,83 – 9,0) в год, у детей с АДПБП медиана увеличения объема почек составляла 14,0% (9,9 – 22,8), медиана отклонения от долженствующего увеличения в год у детей с АДПБП – 114% (56,8 – 186,9). Прогрессирующим течением АДПБП считалось отклонение увеличения объема почек более 100% от долженствующего и снижение рСКФ (медленно прогрессирующее течение АДПБП – при снижении рСКФ на менее 5 мл/мин/1,73м² за 1 год и/или на менее 2,5 мл/мин/1,73м² в год в течение 5 лет; прогрессирующее течение – на ≥ 5 мл/мин/1,73м² за 1 год и/или на $\geq 2,5$ мл/мин/1,73м² в год в течение 5 лет).

Для определения отклонения увеличения объема почек в год было оценено увеличение объема почек в год (% увеличения объема почек в год) и проведен сравнительный анализ с долженствующим увеличением объема почек у здоровых детей индивидуально в зависимости от возраста (согласно данным исследования, включавшим более 3 тысячи здоровых детей, в котором были получены референсные интервалы увеличения объема почек у детей разного возраста) [Leung V.Y. et al., 2007]. При включении в исследование медиана объема почек у всех детей, включенных в исследование, была статистически значимо больше, чем долженствующий объем и составляла 226,7 см³ (167,5–286,0), тогда как долженствующий объем почек был равен 188,0 см³ (130,4 – 215,0), то есть отклонение от долженствующей нормы составляло 27,7% (10,3 – 47,6). При катамнестическом обследовании медиана общего объема почек у детей с АДПБП была равна 361,2 см³ (255–469,8), а медиана долженствующего объема почек – 236,4 см³ (208,4 – 262,7), медиана отклонения от долженствующего объема почек составляла 52,5 см³ (20,8 – 92,1).

Прогрессирующее течение было у 26 детей с АДПБП (72,3%), медленно прогрессирующее – у 10 детей (27,7%).

Дети с АДПБП в зависимости от характера течения были статистически сопоставимы по полу, возрасту, росту, ИМТ, длительности наблюдения ($p \geq 0,05$) (таблица 3.30).

При проведении сравнительного анализа антропометрических данных периода новорожденности и структуры наследственной отягощенности в зависимости от характера течения АДПБП у детей статистически значимых различий не выявлено ($p \geq 0,05$), однако у детей с прогрессирующим течением заболевания отмечалась более низкая масса тела по сравнению с детьми с медленно прогрессирующим течением ($p=0,06$), также у 19,2% ($p=0,19$) детей с прогрессирующим течением масса тела при рождении была менее 2500 гр., тогда как при медленно прогрессирующем течении этого не наблюдалось (таблицы 3.31–3.32).

Таблица 3.30 – Характеристика возраста, показателей физического развития и гендерных различий при включении в исследование у пациентов с АДПБП в зависимости от прогрессирующего течения

Показатели (n/%) / (Me/Q ₁ –Q ₃)	Характер течения АДПБП		p ^{***} / ^{****}
	(1) (n = 10 [27,8%])	(2) (n = 26 [72,2%])	
Пол (М/Ж, %)	6/4 (60/40%)	16/10 (61,5/38,5%)	0,98
Возраст, годы	9,0 (4,0–16,0)	13,0 (9,5–14,0)	0,529
Рост, см	133,0 (105–171)	161,0 (145–172)	0,166
ИМТ, кг/м ²	17,7 (15,6–18,7)	18,5 (16,8–19,6)	0,130
Длительность наблюдения, годы	4,3 (3,0–5,0)	4,5 (3,0–5,1)	1,0

Примечание – * категориальные переменные представлены как количество (%), а номинальные переменные представлены как медиана и межквартильные интервалы (Me и IQR); ** сравнительный анализ качественных признаков был проведен с использованием точного критерия Фишера; *** оценка различий двух несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни; (1) медленно прогрессирующее течение АДПБП; (2) прогрессирующее течение АДПБП.

Таблица 3.31 – Показатели антропометрических данных периода новорожденности, структура наследственной отягощенности и возраст выявления кист в зависимости от характера течения АДПБП у детей

Показатели (n/%) / (Me/Q ₁ –Q ₃)	Характер течения АДПБП		p ^{***} / ^{****}	
	(1) (n = 10 [27,8%])	(2) (n = 26 [72,2%])		
Масса тела при рождении, гр.	3530 (3220–3920)	3225 (2750–3550)	0,064	
Масса тела при рождении <2500 гр.	0 (0%)	5 (19,2%)	0,293	
Рост при рождении, см	51 (51–54)	50,5 (49–52)	0,097	
Неблагоприятное течение беременности	4 (40%)	17 (65,4%)	0,260	
Преждевременное течение родов	0 (0%)	4 (15,4%)	0,310	
Наследствен ность в поколении	Не отягощена	1 (10%)	7 (26,9%)	0,278
	1	3 (30%)	3 (11,5%)	
	2	3 (30%)	7 (26,9%)	
	3	2 (20%)	9 (34,6%)	
	4	1 (10%)	0 (0%)	
Возраст выявления кист, мес.	54 (0–108)	60 (11–108)	0,339	
Возраст выявле ния	До 2х лет	4 (40%)	8 (30,8%)	0,898
	2–6 лет	3 (30%)	8 (30,8)	
	Старше 6 лет	3 (30%)	10 (38,5%)	

Примечание – * количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка, а также показателей асимметрии и эксцесса; ** категориальные переменные представлены как количество (%), а номинальные переменные представлены как медиана и межквартильные интервалы (Me и IQR); *** сравнительный анализ качественных признаков был проведен с использованием точного критерия Фишера; **** оценка различий двух несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни; (1) медленно прогрессирующее течение АДПБП; (2) прогрессирующее течение АДПБП.

При проведении сравнительного анализа размеров почек по данным УЗИ исследования при включении в исследование получены следующие данные: общий объем почек и объем правой почки ($p=0,229$ и $p=0,529$ соответственно), а также суммарный объем почек, скорректированный на поверхность тела ($\text{см}^3/1,73 \text{ м}^2/\%$), и процент отклонения от нормы общего объема почек ($p=0,172$ и $p=0,479$ соответственно) при включении в исследование статистически не различались у детей с АДПБП в зависимости от характера течения, однако отмечена тенденция к увеличению объема левой почки при включении в исследование в группе детей с прогрессирующим течением заболевания ($p=0,09$).

Таблица 3.32 – Характеристика параметров УЗИ почек при включении в исследование, динамика параметров УЗИ почек при катamnестическом обследовании, а также динамика процента отклонения от нормы у пациентов с АДПБП в зависимости от характера течения

Показатели (n/%) / (Me/Q ₁ –Q ₃)	Характер течения АДПБП		p****/ ****	
	(1) (n = 10 [27,8%])	(2) (n = 26 [72,2%])		
При включении в исследование				
Общий объем почек, см ³	190,0 (124,8–249,0)	234,4 (197,0–305,3)	0,229	
Объем правой почки, см ³	99,6 (69,2–118,6)	99,2 (91,3–140,2)	0,521	
Объем левой почки, см ³	93,6 (62,2–120,9)	125,5 (97,5–151,1)	0,09	
Суммарный объем почек, см ³ /1,73 м ² / %	181,0 (158,8–217,6)	205,0 (181,6–224,4)	0,172	
% отклонения от нормы общего объема почек	20,6 (10,6–14,2)	29,6 (10,9–14,8)	0,479	
При катamnестическом обследовании				
Общий объем почек, см ³	248,03 (188,6–358,8)	402,1 (345,5–539,2)	0,005*	
Объем правой почки, см ³	112,9 (92,3–174,6)	176,4 (154,4–221,6)	0,006*	
Объем левой почки, см ³	140,7 (94,2–191,2)	226,5 (183,2–307,7)	0,004*	
Суммарный объем почек, см ³ /1,73 м ² / %	183,1 (158,8–217,6)	244,0 (205–278,0)	0,007*	
% отклонения от нормы общего объема почек	22,0 (8,75–42,0)	81,9 (52,5–132,7)	0,002*	
Среднегодовой прирост объема почек, %	Общий	11,9 (8,6–12,8)	14,5 (11,5–23,4)	< 0,001*
	Мальчики	10,9 (8,60–11,1)	14,6 (12,3–26,6)	–
	Девочки	11,9 (8,5–12,0)	14,4 (9,75–21,15)	–
% отклонения от нормы (увеличение размеров в год)	21,2 (–31,0–66,8)	136,1 (115,0–305,9)	< 0,001*	
Примечание – * различия показателей статистически значимы ($p<0,05$); ** категориальные переменные представлены как количество (%), а номинальные переменные представлены как медиана и межквартильные интервалы (Me и IQR); *** сравнительный анализ качественных признаков был проведен с использованием точного критерия Фишера; **** оценка различий двух несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни; (1) медленно прогрессирующее течение АДПБП; (2) прогрессирующее течение АДПБП.				

Общий объем почек, объем правой почки, объем левой почки, суммарный объем почек, скорректированный на поверхность тела ($\text{см}^3/1,73 \text{ м}^2/\%$) и процент отклонения от нормы общего объема почек при катанестическом обследовании были статистически значимо увеличены у детей с АДПБП с прогрессирующим течением заболевания ($p=0,05$; $p=0,006$; $p=0,004$, $p=0,007$ и $p=0,002$ соответственно).

Процент увеличения размеров почек в год и процент скорости роста почек в год по сравнению с должествующей (% отклонения от нормы (увеличение размеров в год)) были статистически значимо выше в группе детей с АДПБП с прогрессирующим течением заболевания ($p = <0,001$ и $p = <0,001$ соответственно).

Среднегодовой прирост объема почек был статистически значимо выше в группе детей с прогрессирующим течением АДПБП ($p<0,001$).

Пациенты с АДПБП с прогрессирующим течением заболевания имели более частое изменение УЗИ параметров почек в виде утолщения паренхимы почек по сравнению с детьми с не прогрессирующим течением АДПБП ($p=0,039$). Шансы изменения паренхимы почек в виде утолщения паренхимы почек при УЗИ у детей с прогрессирующим течением АДПБП увеличивались в 8,0 раз (95% ДИ: 1,17–54,4) по сравнению с детьми с не прогрессирующим течением АДПБП. Теснота связи между сопоставляемыми признаками была средней (V Крамера = 0,388). Частота снижения дифференцировки паренхимы почек ($p=0,932$), повышения экзогенности паренхимы почек ($p=0,09$), наличия кальцинатов в кистах ($p=0,119$), снижения кровотока при ЦДК ($p=0,053$) статистически не различалась у детей с АДПБП в зависимости от характера течения.

График полученной кривой в результате сопоставления вероятности темпов увеличения суммарного объема почек, скорректированного на поверхность тела в (% в год), с вероятностью достижения суммарного объема почек, скорректированного на поверхность тела более 97% по УЗИ, то есть достижением прогрессирующего течения АДПБП у детей, с помощью ROC-кривых представлен на рисунке 3.7.

Площадь под ROC-кривой составила $0,747 \pm 0,09$ (95% ДИ: 0,554–0,940). Наблюдаемая зависимость была статистически значимой ($p<0,039$).

Пороговое значение темпов увеличения суммарного объема почек, скорректированного на поверхность тела в (% в год) в точке cut-off составило 7,15. При темпе увеличения суммарного объема почек, скорректированного на поверхность тела в (% в год) на 7,15%/год и больше, прогнозировалась высокая вероятность достижения суммарного объема почек, скорректированного на поверхность тела более 97% по УЗИ, то есть достижения прогрессирующего течения АДПБП у детей; при увеличении меньше 7,15%/год прогнозировался низкий риск.

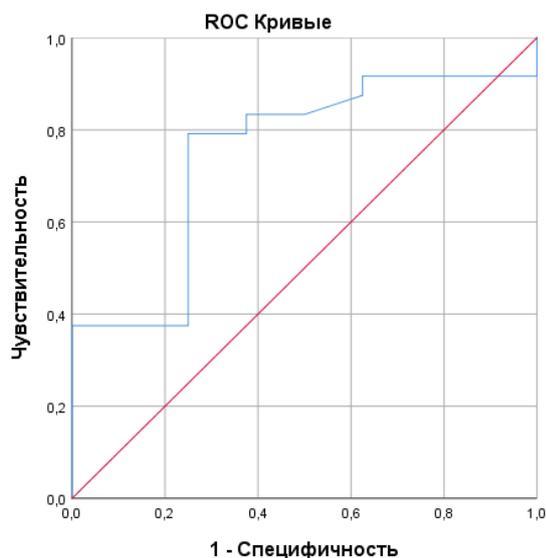


Рисунок 3.7 – ROC-кривая, характеризующая зависимость темпов увеличения суммарного объема почек, скорректированного на поверхность тела (% в год), с вероятностью достижения прогрессирующего течения

Чувствительность модели при выбранном значении темпов увеличения суммарного объема почек, скорректированного на поверхность тела (% в год) в точке cut-off, составила 79,2%, специфичность – 75%.

При проведении сравнительного анализа параметров гломерулярной и тубулярной функций почек у детей с АДПБП в зависимости от характера течения был установлен статистически значимо высокий уровень креатинина крови при катамнестическом исследовании ($p=0,047$) и статистически значимо низкий уровень рСКФ при катамнестическом исследовании ($p=0,041$) и более быстрые темпы снижения рСКФ ($p=0,006$) у детей с АДПБП с прогрессирующим течением заболевания, чем у детей с АДПБП с медленно прогрессирующим течением. Осмоляльность, аммиак, титруемая кислотность и объем суточной мочи были статистически значимо сопоставимы в исследуемых группах ($p \geq 0,05$) (таблица 3.33).

Таблица 3.33 – Характеристика функции почек у пациентов с АДПБП в зависимости от прогрессирующего течения

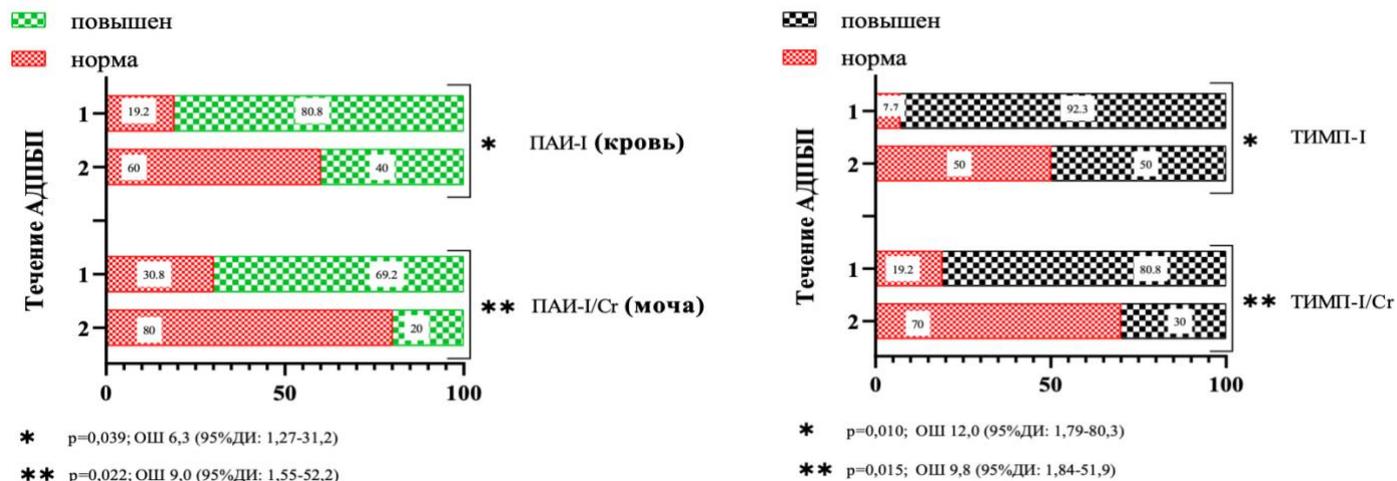
Показатели (n/%) / (Me/Q ₁ -Q ₃)	Характер течения АДПБП		p**
	(1) (n = 10 [27,8%])	(2) (n = 26 [72,2%])	
При включении в исследование			
Креатинин крови при включении в исследование, мкмоль/л	54,7 (46–69)	59,0 (52–65)	0,329
рСКФ при включении в исследование, мл/мин/1,73 м ²	123,7 (114–129,9)	119,8 (105,5–130,2)	0,120
Осмоляльность мочи, мОсм/кг	652 (510–823)	559 (426–668)	0,221
Аммиак мочи,	39,0 (30,0–48,0)	42,0 (29,0–74,0)	0,393
Титруемая кислотность мочи,	43,0 (29,0–74,0)	45,5 (28,0–67,0)	0,876
Объем мочи, мл/м ² /24 ч	823 (515–1137)	738 (491–1027)	0,350

Продолжение таблицы 3.33

При катamnестическом обследовании			
Креатинин крови при катamnестическом обследовании, мкмоль/л	61 (54–71)	80 (68–94)	0,047*
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	124 (108–136,6)	106 (103–120,5)	0,041*
Темпы снижения рСКФ в год, мл/мин/1,73 м ² /год	-0,57 (-0,2–1,80)	-3,17 (-1,99 – -6,96)	0,006*
Примечание – * различия показателей статистически значимы (p<0,05); ** оценка различий двух несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни; (1) медленно прогрессирующее течение АДПБП; (2) прогрессирующее течение АДПБП.			

3.3.2 Сравнительный анализ ММП, ТИМП и коэффициентов ММП/ТИМП в крови и моче в зависимости от характера течения АДПБП у детей

В результате анализа частоты изменений факторов протеолиза в крови и моче у детей с АДПБП в зависимости от характера течения (медленно прогрессирующее/прогрессирующее) были получены следующие данные: у детей с прогрессирующим течением АДПБП частота повышения ТИМП-I в крови (p=0,010; V Крамера = 0,479; ОШ = 12 (95% ДИ: 1,79–80,3)) и моче (p=0,015; V Крамера = 0,482; ОШ = 9,8 (95% ДИ: 1,84–51,9)) статистически значимо выше у детей с АДПБП с прогрессирующим течением заболевания. Также ПАИ-I в крови (p=0,039; V Крамера = 0,396) и моче (p=0,022; V Крамера = 0,444) статистически значимо выше у детей с АДПБП с прогрессирующим течением заболевания. Шансы прогрессирующего течения увеличивались в 6,3 раза (95% ДИ: 1,27–31,2) в крови и 9,0 раза (95% ДИ: 1,55–52,2) в моче по сравнению с медленно прогрессирующим течением АДПБП (рисунок 3.8).



А

Б

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 сравнительного анализа медиан ММП и их ингибиторов в крови у детей с АДПБП выявлены статистически значимые высокие уровни ТИМП-1, ТИМП-2, ПАИ-I в крови у детей с прогрессирующим течением заболевания по сравнению медленно прогрессирующим ($p=0,026$; $p=0,049$; $p=0,021$ соответственно) (таблица 3.34).

Мочевые уровни ММП-2 и ММП-9 (нг/ммоль Cr) были статически значимо ниже, а ПАИ-I (активность) – выше при сравнительном анализе у детей с прогрессирующим течением ($p=0,02$; $p=0,04$ и $p=0,02$ соответственно) по сравнению с детьми с АДПБП с медленно прогрессирующим течением (таблица 3.35).

Таблица 3.34 – Медиана и межквартильные интервалы (Me/Q₁–Q₃) матричных ММП-2, ММП-3, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-2 (нг/мл) и ПАИ-I (нг/мл и Ед/мл) в крови у детей с АДПБП в зависимости от характера течения

Факторы протеолиза (нг/мл)	Характер течения АДПБП				p**
	(1) (n=10 [27,8%])		(2) (n=26 [72,2%])		
	Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃	
ММП-2, нг/мл	262	229-279	261	239-285	0,903
ММП-3, нг/мл	3,0	0,1-4,3	3,5	2,3-5,9	0,32
ММП-9, нг/мл	278	132-444	231	144-280	0,343
ТИМП-1, нг/мл	331	222-574	432	331-1370	0,026*
ТИМП-2, нг/мл	96,5	91-108	107	97,5-135,5	0,049*
ПАИ-I антиген, нг/мл	90,9	79-109	93,6	76,9-124	0,550
ПАИ-I активность, Ед/мл	8,3	6,4-9,1	11,4	9,6-14,0	0,021*

Примечание – * различия показателей статистически значимы ($p<0,05$); ** - оценка различий двух несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни; (1) – медленно прогрессирующее течение АДПБП; (2) – прогрессирующее течение АДПБП.

Таблица 3.35 – Медиана и межквартильные интервалы (Me/Q₁–Q₃) матричных ММП-2, ММП-3, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-2 (нг/ммоль Cr) и ПАИ-I (нг/ммоль Cr и Ед/ммоль Cr) в моче у детей с АДПБП в зависимости от прогрессирующего течения

Факторы протеолиза (нг/ммоль Cr)	Характер течения АДПБП				p**
	(1) (n = 10 [27,8%])		(2) (n = 26 [72,2%])		
	Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃	
ММП-2/Cr	91,9	56–148	70,6	20–114	0,02*
ММП-3/Cr	22,2	2,2–67	14,0	0,8–42,6	0,170
ММП-9/Cr	105,9	13,5 –270	15	6,8–43,4	0,04*
ТИМП-1/Cr	104	46–218	117	82–368	0,08
ТИМП-2/Cr	575	437–919	662	497–1431	0,77
ПАИ- I количество/Cr в моче	2,2	0,9–15	7,25	2,1–51,7	0,07
ПАИ-I /Cr, Ед/ммоль Cr	1,07	1,5–7,3	2,5	0,43–5,71	0,024*

Примечание – * различия показателей статистически значимы ($p<0,05$); ** оценка различий двух несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни; (1) медленно прогрессирующее течение АДПБП; (2) прогрессирующее течение АДПБП.

При проведении сравнительного анализа коэффициентов ММП/ТИМП в крови и моче установлены следующие статистически значимые результаты: ММП-2/ТИМП-1, ММП-2/ТИМП-2, ММП-9/ПАИ-I в крови ($p=0,032$; $p=0,036$; $p=0,046$ соответственно) и ММП-9/ТИМП-1, ММП-9/ПАИ-I в моче ($p=0,015$; $p=0,014$ соответственно) статистически значимо ниже у детей с АДПБП с прогрессирующим течением по сравнению в медленно прогрессирующим (таблицы 3.36–3.37).

Таблица 3.36 – Медиана и межквартильные интервалы (Me/Q₁-Q₃) коэффициентов ММП/ТИМП в крови у детей с АДПБП в зависимости от характера течения

Коэффициенты ММП/ТИМП	Характер течения АДПБП				p**
	(1) (n = 10 [27,8%])		(2) (n = 26 [72,2%])		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
ММП-2/ТИМП-1, кровь	1,2	0,44–1,18	0,613	0,21–0,78	0,032*
ММП-2/ТИМП-2, кровь	2,71	2,1–3,4	1,27	0,9–2,6	0,036*
ММП-2/ПАИ-I, кровь	3,0	2,4–3,9	2,95	2,1–3,4	0,419
ММП-3/ТИМП-1, кровь	0,02	0,0006–0,06	0,05	0,01–0,10	0,322
ММП-3/ТИМП-2, кровь	0,03	0,007–0,006	0,07	0,01–0,11	0,36
ММП-9/ТИМП-1, кровь	0,4	0,2–0,6	0,7	0,3–1,1	0,111
ММП-9/ТИМП-2, кровь	3,3	1,9–3,7	1,85	1,3–2,7	0,046*
ММП-9/ПАИ-I, кровь	2,8	1,5–5,0	2,3	1,3–4,6	0,336

Примечание – * различия показателей статистически значимы ($p<0,05$); ** оценка различий двух несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни; (1) медленно прогрессирующее течение АДПБП; (2) прогрессирующее течение АДПБП.

Таблица 3.37 – Медиана и межквартильные интервалы (Me/Q₁-Q₃) коэффициентов ММП/ТИМП в моче у детей с АДПБП в зависимости от характера течения

Коэффициенты ММП/ТИМП	Характер течения АДПБП				p**
	(1) (n = 10 [27,8%])		(2) (n = 26 [72,2%])		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
ММП-2/ТИМП-1, моча	1,85	0,24–2,2	0,6	0,3–1,59	0,358
ММП-2/ТИМП-2, моча	0,09	0,44–0,14	0,08	0,04–0,20	0,864
ММП-2/ПАИ-I, моча	6,7	1,3–10,0	4,5	0,9–6,7	0,302
ММП-3/ТИМП-1, моча	0,21	0,05–1,0	0,02	0,01–0,64	0,22
ММП-3/ТИМП-2, моча	0,04	0,02–0,07	0,01	0,01–0,05	0,31
ММП-9/ТИМП-1, моча	1,4	0,13–5,4	0,211	0,03–0,5	0,015*
ММП-9/ТИМП-2, моча	0,09	0,07–0,33	0,01	0,02–0,33	0,172
ММП-9/ПАИ-I, моча	6,5	1,2–13,0	0,43	0,1–6,9	0,014*

Примечание – * различия показателей статистически значимы ($p<0,05$); ** оценка различий двух несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни; (1) медленно прогрессирующее течение АДПБП; (2) прогрессирующее течение АДПБП.

Таким образом, у 72,2% детей с АДПБП, включенных в исследование, было прогрессирующее течение заболевания. Проведенный анализ связи уровня факторов протеолиза в крови и моче в зависимости от характера течения показал, что частота повышенного уровня в крови ((ПАИ-I, $p=0,039$) и ТИМП-1, $p=0,010$) и в моче ((ПАИ-I, $p=0,022$) и ТИМП-1, $p=0,015$) статистически значимо чаще у детей с прогрессирующим течением АДПБП по сравнению с медленно прогрессирующим.

Сравнительный анализ коэффициентов ММП/ТИМП в зависимости от характера течения АДПБП у детей показал, что ММП-2/ТИМП-1, ММП-2/ТИМП-2, ММП-9/ПАИ-I в крови ($p=0,032$, $p=0,036$, $p=0,046$ соответственно) и ММП-9/ТИМП-1, ММП-9/ПАИ-I в моче ($p=0,015$, $p=0,014$ соответственно) статистически значимо ниже у детей с АДПБП с прогрессирующим течением по сравнению с медленно прогрессирующим.

3.3.3 Уровень факторов протеолиза у детей с АДПБП в зависимости от функциональных критериев прогрессирования

С целью определения связи матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови и моче с функциональными критериями прогрессирования АДПБП, нами были определены следующие функциональные критерии прогрессирования, которые разделены на 2 типа: базовые значения – это суммарный объем почек, скорректированный на стандартную поверхность тела ($\text{см}^3/1,73 \text{ м}^2/\%$) и рСКФ по Шварцу ($\text{мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$), а также изменение показателей в год: среднегодовой прирост объема почек (скорость изменения объема почек в год) ($\%/год$; $\text{см}^3/год$), процент увеличения размеров почек в год от должствующего ($\%$ отклонения от должствующего) и темпы снижения рСКФ в год ($\text{мл/мин}/1,73 \text{ м}^2/год$) (таблица 3.38).

Для определения наиболее значимых факторов прогрессирования был проведен корреляционный анализ и однофакторный линейный регрессионный анализ матриксных металлопротеиназ, их ингибиторов, а также их коэффициентов с функциональными критериями прогрессирования АДПБП для выявления статистически значимых факторов, которые будут включены в многофакторный анализ для выявления независимых предикторов прогрессирования.

Таблица 3.38 – Показатели прогрессирования заболевания у детей с АДПБП (n = 40)

Показатели	(Me/Q ₁ –Q ₃)
Базовые значения (при включении в исследование)	
(1) Суммарный объемом почек, скорректированный на стандартную поверхность тела (см ³ /1,73 м ² / %)	226,7 (167,5–286)
(2) рСКФ по Шварцу (мл/мин/1,73 м ²)	117,1 (104–137,7)
Изменение в год*	
(3) Среднегодовой прирост объема почек (скорость изменения объема почек в год) (Δ %/год)	14,0 (9,9–22,8)
Среднегодовой прирост объема почек (скорость изменения объема почек в год) (Δ см ³ /год)	31,9 (16,4–55,6)
(4) Процент увеличения объема почек в год от должествующего (Δ % отклонения от должествующего)	114,7 (56,8–186,9)
(5) Темпы снижения рСКФ в год (Δ мл/мин/1,73м ² /год)	2,63 (0,18–5,13)
Примечание – * медиана и межквартильные интервалы (Me/Q ₁ –Q ₃) рассчитаны за 4,0 (3,0–5,0) года наблюдения.	

(1) Согласно результатам проведенного корреляционного анализа **суммарного объема почек, скорректированного на поверхность тела (см³/1,73м²/%)** с матриксными металлопротеиназами, их ингибиторами в крови у детей с АДПБП, получены следующие результаты: были установлены статистически значимые прямые корреляционные взаимосвязи умеренной тесноты с ТИМП-2 и ПАИ-I в крови ($r_{xy} = 0,268$; $p=0,009$ и $r_{xy} = 0,443$; $p<0,001$ соответственно).

Выявлена статистически значимая, высокой тесноты по шкале Чеддока прямая корреляционная связь суммарного объема почек, скорректированного на поверхность тела с ПАИ-I /Cr в моче (ρ Спирмена = 0,767; $p=0,016$).

При оценке корреляционной связи между соотношением ММП/ТИМП в крови с суммарным объемом почек, скорректированным на поверхность тела, была получена статистически значимая, обратная, заметной силы по шкале Чеддока корреляционная связь суммарного объема почек, скорректированного на поверхность тела, и ММП-2/ТИМП-2 крови ($r_{xy} = -0,477$; $p=0,003$), однофакторный регрессионный анализ показал следующие результаты: $\beta = -42,7$; $SE = 23,8$, коэффициент детерминации $R^2 = 0,091$.

Исходя из значения коэффициента регрессии, при уменьшении коэффициента МП-2/ТИМП-2 в крови на 1 единицу следует ожидать увеличение скорости роста почек в год на 42,7%. Согласно коэффициенту детерминации R^2 , учтено 9,1% факторов, оказывающих влияние на процент увеличения скорости роста почек в год по сравнению с должествующей.

При оценке корреляционной связи между коэффициентами матриксных

металлопротеиназ к их ингибиторам в крови с суммарным объемом почек, скорректированным на поверхность тела, при включении в исследование была установлена статистически значимая обратная связь заметной тесноты по шкале Чеддока с ММП-2/ТИМП-2 в крови (ρ Спирмена = -0,477; $p=0,003$).

При выполнении линейного регрессионного анализа была построена регрессионная модель, позволяющая оценить зависимость суммарного объема почек, скорректированного на поверхность тела, от ММП-2/ТИМП-2 в крови:

$$Y_{\text{Сум.В.почек}} = 207,7 - 12,1 * X_{\text{ММП-2/ТИМП-2}},$$

где $Y_{\text{Сум.В.почек}}$ – суммарный объем почек, скорректированный на поверхность тела, в $\text{см}^3/1,73 \text{ м}^2/\%$;

$X_{\text{ММП-2/ТИМП-2}}$ – коэффициент ММП-2/ТИМП-2 в крови в абсолютных значениях (единица).

Исходя из значения коэффициента регрессии, при уменьшении коэффициента ММП-2/ТИМП-2 в крови на 1 единицу следует ожидать увеличение суммарного объема почек, скорректированного на поверхность тела на $12,1 \text{ см}^3/1,73 \text{ м}^2/\%$. Согласно коэффициенту детерминации R^2 , учтено 9% факторов, оказывающих влияние на суммарный объем почек, скорректированный на поверхность тела.

При оценке корреляционной связи между коэффициентами матриксных металлопротеиназ к их ингибиторам в моче с суммарным объемом почек, скорректированным на поверхность тела, была установлена статистически значимая обратная связь умеренной тесноты по шкале Чеддока с ММП-2/ТИМП-1 в моче (ρ Спирмена = -0,363; $p=0,032$). Однако построенная при выполнении линейного регрессионного анализа регрессионная модель была статистически незначимой ($p=0,476$), вероятно, из-за недостаточной тесноты связи между изучаемыми признаками.

При оценке корреляционной связи между коэффициентами матриксных металлопротеиназ к их ингибиторам в моче с суммарным объемом почек, скорректированным на поверхность тела, при включении в исследование была установлена статистически значимая обратная связь умеренной тесноты по шкале Чеддока с ММП-2/ТИМП-1 в моче (ρ Спирмена = -0,363; $p=0,032$). Однако построенная при выполнении линейного регрессионного анализа регрессионная модель была статистически незначимой ($p=0,476$), вероятно, из-за недостаточной тесноты связи между изучаемыми признаками.

(2) Был проведен корреляционный анализ **рСКФ по Шварцу ($\text{мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$)** с матриксными металлопротеиназами, их ингибиторами и коэффициентами ММП/ТИМП у детей с АДПП. При сопоставлении рСКФ с матриксными металлопротеиназами, их ингибиторами в крови статистически значимых корреляционных взаимосвязей выявлено не было ($p \geq 0,05$).

При оценке корреляционной связи между матриксными металлопротеиназами и их

ингибиторами в моче с рСКФ по Шварцу была установлена статистически значимая, положительная, заметной силы корреляционная связь с ММП-2 в моче ($r_{xy} = 0,496$; $p=0,001$). При проведении однофакторного регрессионного анализа значимость статистической модели составляет $p=0,01$ ($\beta = 0,121$; $SE = 0,03$; $R^2 = 0,246$ критерий автокорреляций Дурбина–Уотсона = 1,9).

Статистически значимых корреляционных связей между коэффициентами ММП/ТИМП в крови и рСКФ по Шварцу не выявлено ($p \geq 0,05$) (таблица 3.39).

Таблица 3.39 – Корреляционная связь коэффициентов матричных металлопротеиназ к их ингибиторам в крови с рСКФ в год по Шварцу (мл/мин/1,73 м²) у детей с АДПБП

Коэффициент факторов протеолиза	Характеристика корреляционного анализа		
	ρ Спирмена, r_{xy}	p value**	Сила связи
ММП-2/ТИМП-1, кровь	0,228	0,08	–
ММП-2/ТИМП-2, кровь	0,713	0,438	–
ММП-2/ПАИ-I, кровь	0,175	0,379	–
ММП-3/ТИМП-1, кровь	0,253	0,641	–
ММП-3/ТИМП-2, кровь	0,294	0,413	–
ММП-9/ТИМП-1, кровь	0,142	0,198	–
ММП-9/ТИМП-2, кровь	0,201	0,110	–
ММП-9/ПАИ-I, кровь	0,140	0,208	–

Примечание – * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); ** корреляционная связь между количественными показателями выявлялась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

В результате изучения корреляционных связей между коэффициентами ММП/ТИМП в моче и рСКФ по Шварцу у детей с АДПБП была получена статистически значимая, положительная, заметная по шкале Чеддока корреляционная связь с ММП-2/ТИМП-2 в моче ($r_{xy} = 0,482$; $p=0,002$) и положительная, умеренной тесноты, статистически значимая корреляционная связь рСКФ и ММП-9/ТИМП-2 в моче (ρ Спирмена = 0,324; $p=0,044$) (таблица 3.40).

(3) Был проведен корреляционный анализ **среднегодового прироста объема почек (%/год)** с матричными металлопротеиназами, их ингибиторами и коэффициентами ММП/ТИМП у детей с АДПБП.

При корреляционном анализе среднегодового прироста объема почек (%/год) с матричными металлопротеиназами, их ингибиторами были установлены статистически значимые обратные связи умеренной тесноты с ММП-2 в крови (ρ Спирмена = -0,353; $p=0,04$) и прямые слабой тесноты связи с ТИМП-2 и умеренной тесноты с ПАИ-I в крови (ρ Спирмена = 0,247; $p=0,001$ и ρ Спирмена = 0,493; $p=0,004$).

Таблица 3.40 – Корреляционная связь коэффициентов матричных металлопротеиназ к их ингибиторам в моче с рСКФ в год по Шварцу (мл/мин/1,73 м²) у детей с АДПБП

Коэффициент факторов протеолиза	Характеристика корреляционного анализа		
	ρ Спирмена, r_{xy}	p value**	Сила связи
ММП-2/ТИМП-1, моча	0,152	0,357	–
ММП-2/ТИМП-2, моча	0,482	0,002*	заметная
ММП-2/ПАИ-I, моча	0,147	0,998	–
ММП-3/ТИМП-1, моча	0,312	0,483	–
ММП-3/ТИМП-2, моча	0,129	0,436	–
ММП-9/ТИМП-1, моча	0,177	0,280	–
ММП-9/ТИМП-2, моча	0,324	0,044*	умеренная
ММП-9/ПАИ-I, моча	0,579	0,781	–

Примечание – * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); ** корреляционная связь между количественными показателями выявлялась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

При оценке корреляционной связи между матричными металлопротеиназами и их ингибиторами в моче со среднегодовым приростом объема почек (%/год) была установлена статистически значимая, обратная, слабой силы корреляционная связь с ММП-9 в моче (ρ Спирмена = -0,264; $p = 0,006$), положительная высокой тесноты связь с ПАИ-I в моче (ρ Спирмена = 0,790; $p = < 0,001$) и ТИМП-1 в моче (ρ Спирмена = 0,422; $p = 0,001$).

При оценке корреляционной связи между соотношением ММП/ТИМП в крови со среднегодовым приростом объема почек (%/год) была установлена статистически значимая, обратная, умеренной силы по шкале Чеддока корреляционная связь с ММП-2/ТИМП-2 в крови ($r_{xy} = -0,355$; $p = 0,04$), однофакторный регрессионный анализ показал следующие результаты: $\beta = -2,4$, $SE = 1,4$, коэффициент детерминации $R^2 = 0,09$. Исходя из значения коэффициента регрессии при уменьшении коэффициента МП-2/ТИМП-2 в крови на 1 единицу следует ожидать увеличение среднегодового прироста объема почек на (%/год) 22,47%. Согласно коэффициенту детерминации R^2 , учтено 9,0% факторов, оказывающих влияние на среднегодовой прирост объема почек.

По результатам проведенного корреляционного анализа между соотношением ММП/ТИМП в моче со среднегодовым приростом объема почек (%/год) была установлена статистически значимая, обратная, слабой силы по шкале Чеддока корреляционная связь с ММП-2/ТИМП-2 в моче (ρ Спирмена = -0,216; $p = 0,025$) и ММП-9/ТИМП-1, ММП-9/ТИМП-2, ММП-9/ПАИ-I мочи ($r_{xy} = -0,400$; $r_{xy} = -0,197$; $r_{xy} = -0,276$ и $p = < 0,001$; $p = 0,041$; $p = 0,008$ соответственно).

(4) Был проведен корреляционный анализ **процента отклонения скорости роста почек в год по сравнению с долженствующей** с матричными металлопротеиназами, их ингибиторами и коэффициентами ММП/ТИМП у детей с АДПБП.

При сопоставлении процента отклонения скорости роста почек в год по сравнению с должествующей с матриксными металлопротеиназами, их ингибиторами были установлены статистически значимые прямые корреляционные взаимосвязи умеренной тесноты с ТИМП-2 и ПАИ-1 в крови ($r_{xy} = 0,385$; $p = 0,001$ и $r_{xy} = 0,361$; $p = 0,003$ соответственно). Выявленные корреляционные связи подтверждены проведением многофакторного регрессионного анализа и была построена регрессионная модель, позволяющая оценить зависимость процента отклонения скорости роста почек от ПАИ-1 и ТИМП-2 в крови ($R^2 = 0,155$, $p = 0,006$, $\beta = 7,8$, $SE = 3,07$ и $\beta = 1,13$, $SE = 0,8$ соответственно; критерий автокорреляций Дарбина-Уотсона = 1,5, согласно коэффициенту детерминации R^2 в полученной модели учтено 15,5% факторов, оказывающих влияние на процент отклонения скорости роста почек в год по сравнению с должествующей).

При оценке корреляционной связи между матриксными металлопротеиназами и их ингибиторами в моче с процентом отклонения скорости роста почек в год была установлена статистически значимая, обратная, умеренной силы корреляционная связь процента отклонения скорости роста почек в год и ММП-9 в моче ($r_{xy} = -0,365$; $p = 0,002$) и положительная слабой тесноты связь с ПАИ-1 в моче (ρ Спирмена = 0,257; $p = 0,044$). При проведении однофакторного регрессионного анализа значимость статистической модели составляет $p = 0,054$, $\beta = 0,48$, $SE = 0,24$, $R^2 = 0,052$, критерий автокорреляций Дурбина-Уотсона = 1,4).

При оценке корреляционной связи между соотношением ММП/ТИМП в крови с процентом отклонения скорости роста почек в год была установлена статистически значимая, обратная, умеренной силы по шкале Чеддока корреляционная связь процента отклонения скорости роста почек в год и ММП-2/ТИМП-2 в крови ($r_{xy} = -0,316$; $p = 0,012$), однофакторный регрессионный анализ показал следующие результаты: $\beta = -42,7$, $SE = 23,8$, коэффициент детерминации $R^2 = 0,091$.

Исходя из значения коэффициента регрессии при уменьшении коэффициента МП-2/ТИМП-2 в крови на 1 единицу следует ожидать увеличение скорости роста почек в год на 42,7%. Согласно коэффициенту детерминации R^2 , учтено 9,1% факторов, оказывающих влияние на процент увеличения скорости роста почек в год по сравнению с должествующей. Регрессионная модель может быть использована только у детей с АДПБП в возрасте до 17 лет.

Согласно результатам проведенного корреляционного анализа, между соотношением ММП/ТИМП в моче с процентом отклонения скорости роста почек в год были установлены статистически значимые, обратные, умеренной силы по шкале Чеддока корреляционные связи процента отклонения скорости роста почек в год и ММП-9/ТИМП-1, ММП-9/ТИМП-2, ММП-9/ПАИ-1 мочи ($r_{xy} = -0,439$; $r_{xy} = -0,291$; $r_{xy} = -0,394$ и $p = 0,007$; $p = 0,043$; $p = 0,002$ соответственно).

При оценке корреляционной связи между коэффициентами матриксных

металлопротеиназ к их ингибиторам в моче и с процентом скорости роста почек в год по сравнению с должествующей была установлена статистически значимая обратная связь умеренной тесноты по шкале Чеддока с ММП-9/ТИМП-1 в моче (ρ Спирмена = -0,439; $p=0,007$) с ММП-9/ТИМП-2 в моче (ρ Спирмена = -0,291; $p=0,043$) и ММП-9/ПАИ-I в моче (ρ Спирмена = -0,394; $p=0,002$).

(5) Проведен корреляционный анализ матричных металлопротеиназ и их ингибиторов с темпами снижения рСКФ в год (мл/мин/1,73 м²/год) у детей с АДПБП.

При сопоставлении темпов снижения рСКФ в год с матричными металлопротеиназами, их ингибиторами были установлены статистически значимые прямые корреляционные взаимосвязи умеренной тесноты с ТИМП-2 и ПАИ-I в крови (ρ Спирмена = 0,258; $p = 0,001$ и ρ Спирмена = 0,312; $p=0,016$ и $p=0,006$ соответственно).

При оценке корреляционной связи между матричными металлопротеиназами и их ингибиторами в моче с темпами снижения рСКФ в год была установлена статистически значимая, обратная, слабой силы по шкале Чеддока корреляционная связь с ММП-2 в моче (ρ Спирмена = -0,252; $p=0,016$) и ММП-9 в моче (ρ Спирмена = -0,260; $p=0,014$) и положительная слабой тесноты связь с ПАИ- I в моче (ρ Спирмена = 0,240; $p=0,003$).

При оценке корреляционной связи между коэффициентами матричных металлопротеиназ к их ингибиторам в крови с темпами снижения рСКФ в год (мл/мин/1,73 м²/год) была установлена статистически значимая прямая связь слабой тесноты, оцененной по шкале Чеддока с ММП-2/ТИМП-2 в крови (ρ Спирмена = 0,260; $p=0,016$) и ММП-2/ ПАИ-I в крови (ρ Спирмена = -0,259; $p=0,021$).

Корреляционный анализ коэффициентов ММП/ТИМП в моче у детей с АДПБП и темпами снижения рСКФ в год (мл/мин/1,73 м²/год) установил статически значимую, обратную, слабой тесноты по шкале Чеддока корреляционная связь с ММП-2/ТИМП-1 в моче (ρ Спирмена = -0,287; $p=0,007$).

Согласно результатам проведенного корреляционного анализа, матричных металлопротеиназ и их ингибиторов, а также их коэффициентов в крови и моче с функциональными критериями прогрессирования АДПБП получены следующие результаты:

(1) Суммарный объем почек, скорректированный на поверхность тела (см³/1,73 м²/%), имел заметные положительные корреляционные связи с ПАИ-I в крови и моче, отрицательно – с ММП-2/ТИМП-2 в крови.

(2) При проведении корреляционного анализа факторов протеолиза в крови и моче с рСКФ по Шварцу (мл/мин/1,73 м²) заметные отрицательные связи выявлены с ММП-2 и ММП-2/ТИМП-2 в моче.

(3) Проведенный корреляционный анализ среднегодового прироста объема почек

(%/год) с матричными металлопротеиназами, их ингибиторами и коэффициентами ММП/ТИМП выявил следующие заметные связи: положительные с ПАИ-I в крови и моче и ТИМП-1 в моче, отрицательные с ММП-2/ТИМП-2 и ММП-2/ПАИ-I в крови и ММП-9/ТИМП-1 в моче.

(4) Результаты корреляционного анализа процента отклонения скорости роста почек в год по сравнению с должествующей с матричными металлопротеиназами, их ингибиторами и коэффициентами ММП/ТИМП выявил следующие заметные связи: ТИМП-2 и ПАИ-I в крови, отрицательные – ММП2/ТИМП-2 в крови и ММП-9/ТИМП-1 в моче.

(5) Проведенный корреляционный анализ матричных металлопротеиназ и их ингибиторов с темпами снижения рСКФ в год ($\text{мл/мин}/1,73\text{м}^2/\text{год}$) выявил заметные положительные корреляционные связи с ПАИ-I в крови.

Таким образом, анализ связи факторов протеолиза в крови и моче с функциональными критериями прогрессирования АДПБП, такими как суммарный объем почек, скорректированный на поверхность тела, фильтрационная функция почек, среднегодовой пророст объема почек, процент увеличения объема почек в год от должествующего, а также темпы снижения рСКФ в год установил наиболее сильные корреляционные связи (выше градации «заметная» по шкале Чеддока), подтвержденные проведением линейного регрессионного анализа, с ПАИ-I в крови и моче, ТИМП-1 в моче, а также с коэффициентом ММП-2/ТИМП-2 в крови, что свидетельствует о наличии тесной взаимосвязи данных факторов протеолиза с функциональными критериями прогрессирования и возможности их использования в качестве маркеров неблагоприятного исхода заболевания у детей с АДПБП.

3.4 Прогностические критерии неблагоприятного течения заболевания у детей с АДПБП

Прогноз больных с АДПБП – актуальная задача современной нефрологии для выявления пациентов с высоким риском быстрого прогрессирования на ранней стадии заболевания.

Значимость изучаемых факторов системы протеолиза, а также их коэффициентов в крови и в моче для прогноза прогрессирования АДПБП оценивали в группе детей с АДПБП. В качестве анализа чувствительности при оценке значимости изучаемых параметров в прогнозе АДПБП была обозначена клинически значимая точка – прогрессирующее течение.

С целью разработки прогностической модели, объединяющей как возможность предсказания на основании факторов протеолиза в крови и моче, так и коэффициентов ММП/ТИМП, также суммарный объем почек, скорректированный на поверхность тела как общепризнанный предиктор прогрессирования на этапе сохранной фильтрационной функции почек, нами был использован метод дискриминантного анализа. В качестве зависимой

переменной был выбран факт быстро прогрессирующего (относительно течения АДПБП, так как АДПБП – прогрессирующее заболевание в принципе) течения АДПБП у детей, в качестве независимых переменных – факторы протеолиза в крови и моче.

Нами была разработана прогностическая модель, позволяющая классифицировать исследуемых по прогрессирующему течению АДПБП, 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 были определены методом однофакторного линейного регрессионного анализа (таблица 3.41).

Таблица 3.41 – 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 должествующего и снижение рСКФ в год). Прогрессирующее течение – отклонение увеличения объема почек в год более 100% от должествующего 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 была разработана прогностическая модель, позволяющая классифицировать исследуемых по риску прогрессирующего течения АДПБП, с помощью метода дискриминантного анализа с пошаговым отбором факторов. Полученная функция представлена ниже:

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

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.).

Исходя из коэффициентов дискриминантной функции, отмечалось увеличение вероятности прогрессирующего течения АДПБП при увеличении значений ПАИ-I 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.

Значение константы дискриминации было 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.)

Таким образом, 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. Чувствительность разработанной модели составила 73,1%, а специфичность – 88,9%, 77,1% исходных показателей классифицировано верно.

Данная модель показала высокую точность прогноза, что было подтверждено проведением ROC-анализа (рисунок 3.9, таблица 3.42).

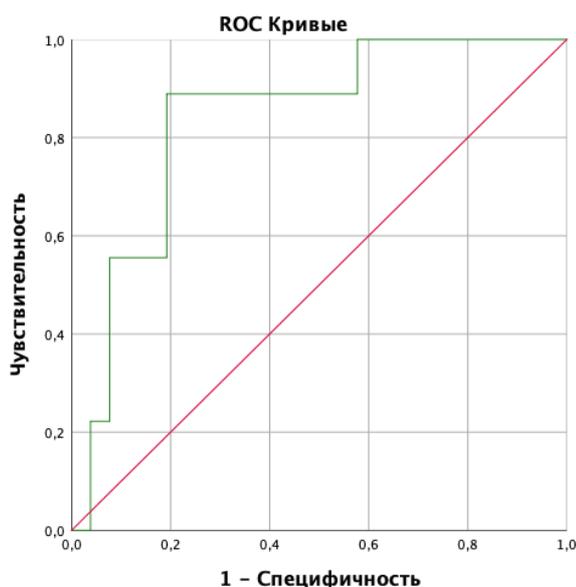


Рисунок 3.9 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности прогрессирующего течения АДПБП у детей

AUC (площадь под ROC-кривой) составила $0,838 \pm 0,074$ (95% ДИ: 0,693-0,982). Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,003$). Качество модели – очень хорошее ($>0,8$).

Таким образом, можно заключить, что ПАИ-I (активность) в крови, коэффициент ММП-2/ТИМП-2 (в крови), суммарный объем почек, скорректированный на стандартную поверхность тела ($\text{см}^3/1,73 \text{ м}^2/\%$), – это три фактора, связанные с более быстрым прогрессированием АДПБП у детей. Эти три переменные, которые легко измерить, позволяют нам выявлять пациентов с

высокой вероятностью более быстрого прогрессирования в тех случаях, когда нет возможности доступа к генетическому анализу, или в перспективе для отбора пациентов в качестве кандидатов для возможных будущих методов лечения, которые демонстрируют долгосрочные преимущества в замедлении прогрессирования ХБП (когда необходимо сопоставлять риски от побочных эффектов и замедления прогрессирования, например, в настоящее время это лечение толваптаном, который разрешен к применению в некоторых странах, кроме РФ).

Таблица 3.42 – Проверка модели прогнозирования течения АДПБП на пациентах, включенных в исследование

Исходные данные		Предикторы прогрессирования			Константа дискриминации/сравнение	
Пациент, Имя Ф.	Прогр. течение* (нет/да)	ПАИ-1, кровь (ед/мл)	ММП-2/ТИМП-2, кровь	Сумм. объем почек***	У****	«У» vs const.d»**
(1) Фидан О., 6 лет	да	11,4	1,3	205	0,352	0,352 > -0,416
(2) Любовь К., 14 лет	да	19,8	2,1	219,5	0,2245	0,2245 > -0,416
(3) Надежда У., 14 лет	нет	6,0	3,9	157,2	-1,014	-1,014 < -0,416

Примечание – * Прогр. течение – отклонение увеличения объема почек более 100% от должествующего 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; ** const.d – константа дискриминации; *** сумм. объем почек – суммарный объем почек, скорректированный на поверхность тела (см³/1,73 м²/ %); **** У – значение дискриминантной функции.

Клинический пример № 1 $(-1,067+0,003*19,8+0,009*219,5-0,354*2,1 = 0,2245)$

Клинический пример № 2 $(-1,067+0,003*11,4+0,009*205-0,354*1,3 = 0,352)$

Клинический пример № 3 $(-1,067+0,003*6,0+0,009*157,2-0,354*3,9 = -1,014)$.

Клинический пример № 1

Фидан О., 6 лет на момент включения в исследование, история болезни №1312/2013, 99/2014, 695/2016, 1112/2016, 392/2017, 413/2018, 417/2019, 182/2020.

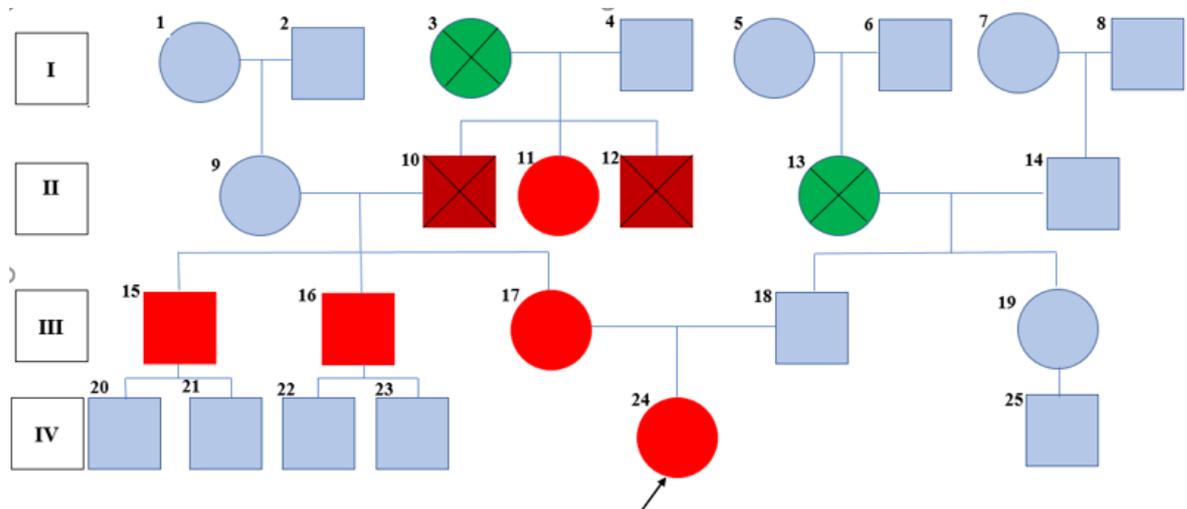
Диагноз основной: аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек. ХБП 1 ст.

Осложнение: артериальная гипертензия, нефрогенная, медикаментозно скорректированная.

Диагноз сопутствующий: ОУ – миопия слабой степени. Синдром слабости синусового узла, I вариант (брадикардия, предсердный ритм).

Anamnesis vitae: ребенок от близкородственного брака (троюродные брат с сестрой), из семьи с отягощенным анамнезом по патологии почек: по линии матери (у отца матери и его сибсов, у братьев матери и их детей АДПБП, с ранним началом ХПН, у отца АГ с 27 лет,

начальная стадия ХПН с 39 лет. У матери МКБ, возвратный уролитиаз, коралловидный камень в единственной почке (одна почка удалена в связи с деструктивным пиелонефритом, обструкцией выводящей системы левой почки), также в 44 года выявлена сенсоневральная тугоухость 2 степени на фоне ХПН (рисунок 3.10).



Примечание – I³, II¹³ – Артериальная гипертензия; II¹⁰, II¹² – тХПН, АДПБП; II¹¹, III¹⁵, III¹⁶, III¹⁷, IV²⁴ – АДПБП

Рисунок 3.10 – Фрагмент родословной Фидан О.

Ребенок от 1 беременности, протекавшей на фоне нефропатии, от 1 физиологических родов на 40 неделе гестации, масса при рождении – 3380 г (50–75%), длина тела – 52 см (90–95%), оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов. Раннее развитие без особенностей.

Anamnesis morbi: 03.2012, в возрасте 5 лет, по данным УЗИ почек выявлен поликистоз почек, ребенок обследован в ДРКБ: в биохимическом анализе крови креатинин – 70 мкмоль/л (рост, референсные значения неизвестны), мочевого синдрома нет. Терапия не назначена.

В отделение наследственных и приобретенных болезней почек Института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева девочка впервые была госпитализирована в 02.2013 г., в возрасте 6 лет, для первичного нефрологического обследования, уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики ведения. При поступлении жалобы матери на изменения по данным УЗИ почек в виде наличия кист; со стороны девочки активных жалоб нет. При осмотре физическое развитие среднее, гармоничное (рост – 114 см (25%), масса тела – 20 кг (25–50%), S поверхности тела – 0,78), кожные покровы чистые, сухие, пигментные пятен не визуализируются, слизистые чистые. Периферических отеков нет. Катаральных явлений нет. Аускультативно – в легких дыхание проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД при разовых измерениях методом Короткова – 90/60 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Стул регулярный. Диурез адекватный по

отношению к выпитой жидкости. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Дизурических явлений нет. Моча светлая прозрачная.

По результатам обследования: клинический анализ крови и КОС – показатели в пределах референсных значений. Фильтрационная функция почек сохранна (креатинин – 49 мкмоль/л, рСКФ по Шварцу – 113 мл/мин/1,73м²), в биохимическом анализе мочи экскреция солей в норме, суточный диурез – 400 мл (512 мл/м²). По данным СМАД выявлена стабильная диастолическая АД ночью с индексом времени гипертензии ДАД 100% со средним пульсовым АД 35 мм рт. ст. (N <46), степень ночного снижения САД: 13% (диппер), степень ночного снижения ДАД: 9% (нондиппер). По данным ЭХО-КГ: Эхо-КГ признаков пороков сердца не выявлено. Умеренная (тоногенная?) дилатация полости левого желудочка, без признаков снижения сократительной способности миокарда. Дисфункция хорд митрального клапана с минимальной непостоянной регургитацией 0-1+. Фальшхорды в полости левого желудочка. ИММЛЖ соответствовал 75–90% с учетом возраста и пола (ИММЛЖ = 35,59 г/м^{2,7}).

Холтеровское мониторирование: основной уровень функционирования синусового узла в пределах нормы. Функция разброса ритма повышена. Функция концентрации ритма снижена. Уровень парасимпатических влияний на ритм сердца снижен.

По данным УЗИ выявлено увеличение объема обеих почек: объем правой, скорректированный на стандартную поверхность тела (103 см³/1,73 м² - на 9,5% превышает 97%), левой (98,7 см³/1,73 м² - на 5% превышает 97%). Паренхима обычной эхогенности, дифференцирована, утолщена. В паренхиме обеих почек – множественные кисты, максимальными размерами: справа – 1,8 x 2,2 см, слева – 1,8 x 2,7 см, многие – с пристеночными кальцинатами до 0,3 см (рисунок 3.11). УЗИ печени: размеры не увеличены, КВР правой доли – 10,3 см, нижний край выступает из-под реберной дуги по правой срединно-ключичной линии на 1,5–2,0 см. Эхогенность паренхимы обычная. Эхоструктура паренхимы однородная. Сосуды: воротная вена не расширена – 0,8 см. Усилены сигналы от перипортальных зон. Протоки не расширены. Заключение: реактивные изменения печени. Аномалия формы желчного пузыря. Реактивные изменения поджелудочной железы. Спленомегалия. Кальцинат селезенки. УЗ-картина поликистоза почек по аутосомно-доминантному типу.

Статистическая нефросцинтиграфия не проведена.

При проведении МРТ головного мозга очаговых изменений мозга не выявлено. Нестабильность кранио-цервикального сегмента. МРТ сосудов головного мозга: Велизиев круг замкнут. Сонные артерии равномерного диаметра. Базилярная артерия не изменена. Позвоночные артерии симметричны, ход их не изменен. Отклонений базилярной и позвоночных артерий влево. Обеднение кровотока мелких ветвлений бассейна передних, средних, задних мозговых артерий. Мальформаций нет.



Рисунок 3.11 – Ультразвуковое исследование почек Фидан О., 6 лет

Факторы протеолиза:

Кровь: ММП-2 **192** нг/мл (N = 161–305), ММП-3 **2,3** нг/мл (N = 2,0–28,8), ММП-9 **198** нг/мл (N = 291,0–405), ТИМП-1 **1050** нг/мл (N = 56,0–128), ТИМП-2 **147** нг/мл (N = 48,0–250), ПАИ-I антиген **59,3** нг/мл (N = 3,9–52,6), ПАИ-I активность **11,4** Ед/мл (N = 1,0–7,0)

Моча: ММП-2 **184** нг/ммоль Cr (N = 108–356), ММП-3 **1,59** нг/ммоль Cr (N = 11,0–29,4), ММП-9 **169** нг/ммоль Cr (N = 165–234), ТИМП-1 **144** нг/ммоль Cr (N = 30,0–85,0), ТИМП-2 **750** нг/ммоль Cr (N = 250–627), ПАИ-I антиген **21,6** нг/ммоль Cr (N = 1,25–5,43), ПАИ-I активность **5,71** Ед/ммоль Cr (N = 1,50–2,42).

Коэффициенты (кровь): ММП-2/ТИМП-1 **0,19** (N = 2,17–4,5), ММП-2/ТИМП-2 **1,31** (N = 3,3–4,9), ММП-2/ПАИ-I **3,24** (N = 4,6–11,7), ММП-3/ТИМП-1 **0,01** (N = 0,01–0,05), ММП-3/ТИМП-2 **0,02** (N = 0,01–0,05), ММП-9/ТИМП-1 **0,19** (N = 1,35–4,93), ММП-9/ТИМП-2 **1,35** (N = 1,7–8,6), ММП-9/ПАИ-I **3,34** (N = 4,8–19).

Коэффициенты (моча): ММП-2/ТИМП-1 **1,28** (N = 1,2–31), ММП-2/ТИМП-2 **0,25** (N = 0,1–0,59), ММП-2/ПАИ-I **8,52** (N = 3,34–99), ММП-3/ТИМП-1 **0,02** (N = 0,03–0,06), ММП-3/ТИМП-2 **0,01** (N = 0,01–0,05), ММП-9/ТИМП-1 **1,18** (N = 1,33–5,78), ММП-9/ТИМП-2 **0,23** (N = 0,38–0,66), ММП-9/ПАИ-I **7,83** (N = 10,9–43,1).

Заключение: у ребенка из семьи с отягощенным анамнезом по линии матери по поликистозу почек с множественными кистами по результатам УЗИ установлен диагноз: аутомно-доминантная поликистозная болезнь почек (мутация в 40 экзоне гена *PKD1*). ХБП, 1 стадия. Осложнение: артериальная гипертензия, нефрогенная, медикаментозно скорректированная. Диагноз сопутствующий: OU – миопия слабой степени. Синдром слабости синусового узла, I вариант (брадикардия, предсердный ритм). С нефропротективной, кардиопротективной и гипотензивной целью получает ингибиторы АПФ – энап в дозе 2,5 мг/24 ч (0,125 мг/кг/24 ч; 3,2 мг/м²/24 ч).

Течение заболевания – прогрессирующее (% отклонения от долженствующего увеличения в год – «123,58%» ($N < 100\%$); темпы снижения рСКФ в год – «-2,0» мл/мин/1,73 м²/год).

Установлены следующие изменения факторов протеолиза: ТИМП-1 в крови (нг/мл), ПАИ-I антиген (нг/мл) в крови, ПАИ-I активность (ед/мл) в крови, ТИМП-1 в моче (нг/ммоль Cr), ТИМП-2 в моче (нг/ммоль Cr), ПАИ-I антиген мочи (нг/ммоль Cr), ПАИ-I активность мочи (ед/ммоль Cr) выше рефересных значений, а ММП-2/ТИМП-1 крови, ММП-2/ТИМП-2 крови, ММП-9/ТИМП-2 крови, ММП-9/ТИМП-1 и ММП-9/ПАИ-I в моче – ниже рефересных значений, что соответствует установленным выше, статистически значимым связям.

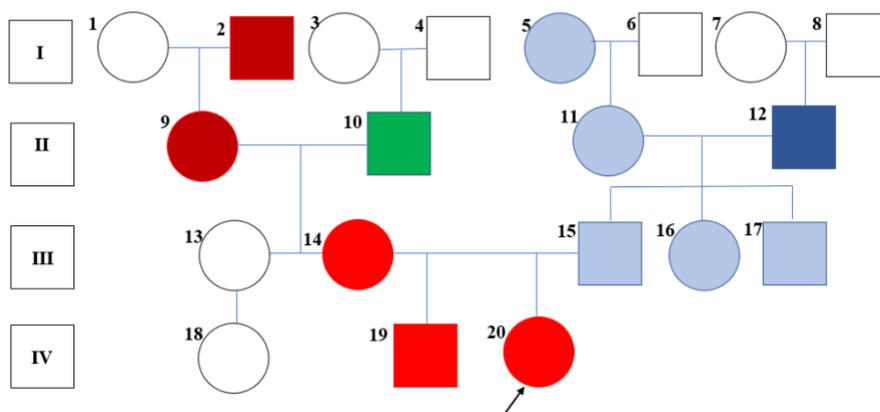
Клинический пример № 2

Любовь К., 14 лет на момент включения в исследование, история болезни № 1274/2013, 927/2014, 1421/2015, 3489/2016.

Диагноз основной: аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек. ХБП 1 ст.

Осложнение: Нефрогенная артериальная гипертензия, медикаментозно скорректированная.

Anamnesis vitae: ребенок из семьи с отягощенным анамнезом в отношении патологии почек по линии матери: у бабушки, прадеда по линии матери – поликистоз почек, ХПН, у матери, родного сибса – поликистоз почек (рисунок 3.12).



Примечание – I², II⁹ – ХПН, АДПБП; II¹⁰ – Язвенная болезнь желудка; II¹² – Ишемическая болезнь сердца; III¹⁴, IV¹⁹, IV²⁰ – АДПБП; I⁵, II¹¹, III¹⁵, III¹⁶, III¹⁷ – Миопия

Рисунок 3.12 – Фрагмент родословной Любви К.

Ребенок от 1 беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания на 20-й неделе гестации, артериальной гипертензии, нефропатии. От 1-х физиологических родов на 39 неделе гестации, масса при рождении – 2555 г (5–10%), длина тела – 49 см (25–50%), оценка по шкале – Апгар 8/8 баллов. Раннее развитие: до года отставала в физическом развитии (весе), нервно-психическое развитие соответствовало возрасту.

Anamnesis morbi: по данным УЗИ почек в возрасте 11 месяцев, проведенного в связи с

отягощенной наследственностью и на фоне отсутствия жалоб со стороны ребенка, выявлены кисты почек. С 1 года эпизоды дизурии и лейкоцитурии. 2000–2001 гг. наблюдалась в ДКБ Св. Владимира г. Москвы, получала антибактериальную, общеукрепляющую терапию.

06.10.2004 года, в возрасте 6 лет, с целью дообследования и коррекции терапии поступила в отделение наследственных и приобретенных болезней почек НИКИ Педиатрии имени Ю.Е. Вельтищева. При осмотре при первичной госпитализации обращало на себя внимание наличие малых аномалии развития (МАР)>7 (добавочный сосок слева, гипертелоризм сосков, нарушение пигментации кожи (гипопигментное пятно на левой стопе)).

При поступлении жалоб активных со стороны ребенка нет, жалобы матери на изменения по данным УЗИ почек в виде поликистоза. При включении в исследование в возрасте 14 лет физическое развитие ниже среднего, дисгармоничное за счет низкого роста (рост – 149 см (3–10%), масса тела – 51,5 кг (25–50%), S поверхности тела – 1,45), кожные покровы чистые, сухие, гипопигментное пятно на левой стопе, слизистые чистые. Периферических отеков нет. Катаральных явлений нет. Аускультативно – в легких дыхание проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД при разовых измерениях методом Короткова – 125/65 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Стул регулярный. Диурез адекватный по отношению к выпитой жидкости. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Дизурических явлений нет. Моча светлая прозрачная.

По результатам обследования: клинический анализ крови и КОС – норма. Фильтрационная функция почек сохранна (креатинин – 69 мкмоль/л, рСКФ по Шварцу – 105 мл/мин/1,73 м²); в общем анализе мочи микропротеинурия – 0,024 г/л, рН = 5,0, удельный вес – 1027; в анализе мочи по Зимницкому удельный вес мочи – 1006–1023; в биохимическом анализе мочи экскреция солей в норме, суточная потеря белка – 115 мг/24 ч (2,23 мг/кг/24 ч; 79,3 мг/м²/24 ч), суточный диурез – 1500 мл (1034 мл/м²).

По данным СМАД (на фоне терапии энапом в дозе 10 мг/24 ч (0,19 мг/кг/24 ч; 6,89 мг/м²/24 ч): выявлена стабильная систолическая артериальная гипертензия в течение суток, лабильная диастолическая артериальная гипертензия в течение суток (день: ср.САД 135 мм рт. ст. (N до 129), ср.ДАД 82 мм рт. ст. (N 79–84), ИВГ САД 67% (N <30), ИВГ ДАД 32% (N <30); ночь: ср.САД 121 мм рт. ст. (N до 112), ср.ДАД 66 мм рт. ст. (N 61–66), ИВГ САД 93% (N <30), ИВГ ДАД 31% (N <30)); среднее пульсовое АД 54 мм рт. ст. (N<53), СИ САД 11 (диппер); СИ ДАД 20% (диппер).

ЭХО-КГ: ЭХО-КГ признаков не выявлено, полости сердца не расширены, клапаны интактны, сократительная способность удовлетворительная, фальшхорды в полости левого желудочка. ТМЖП = 7,4 мм, ТЗЛЖ = 7,5 мм, КДР = 44,9 мм, ММЛЖ = 103,2 г, ИММЛЖ = 35,16 г/м^{2,7} (соответствовал 90–95% с учетом возраста и пола).

УЗИ органов брюшной полости: печень не увеличена, КВР правой доли 13,2 см, воротная вена не расширена – 0,9 см, печеночные вены I порядка не расширены – 0,8 см. Желчный пузырь – без особенностей, поджелудочная железа – не увеличена, эхоструктура неоднородная.

УЗИ почек: повышение подвижности правой почки до 2,1% (норма до 1,8%), почки увеличены в размерах (правая почка – 142,8 см³ (98 см³/1,73 м² (>97%)), левая почка – 156,8 см³ (108,1 см³/1,73 м² (>97%)), в паренхиме обеих почек множественные кисты, простые, с перегородками, с кальцинатами до 0,4 см; максимальные размеры справа – 2,3×1,5 см, слева – 1,5×1,4 см (рисунок 3.13).

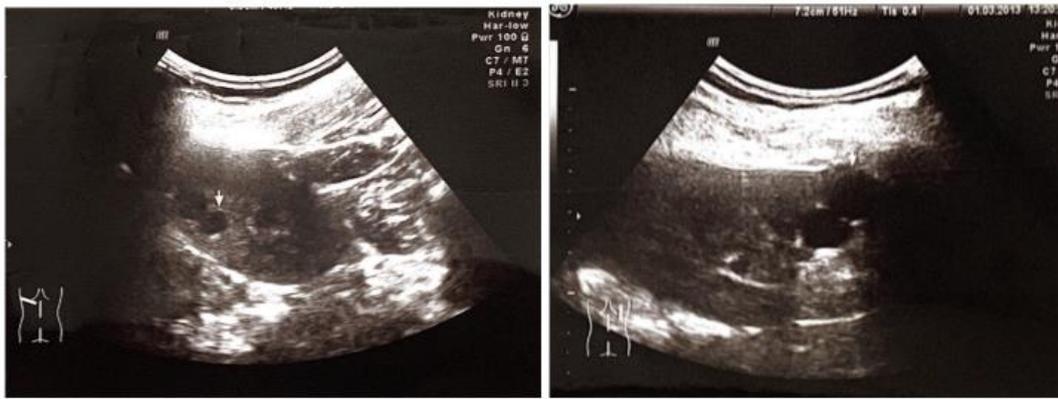


Рисунок 3.13 – Ультразвуковое исследование почек Любви К., 14 лет

Заключение: реактивные изменения поджелудочной железы. Повышение подвижности правой почки. УЗ-признаки поликистоза почек по аутосомно-доминантному типу. Утолщение почечной паренхимы. Обеднение почечного кровотока при ЦДК.

При проведении статической нефросцинтиграфии: левая почка правильной формы, с неровными контурами, расположена типично. Сегменты дифференцируются четко. Размеры функционирующей паренхимы: вертикальный размер – 107 мм, поперечный в верхнем сегменте – 56 мм, в среднем – 50 мм, в нижнем – 46 мм. Накопление РФП снижено на 20% в проекции верхней группы чашечек и у верхнего полюса, на 23% в проекции лоханки, на 18% в проекции нижней группы чашечек и у нижнего полюса. По латеральной поверхности верхнего сегмента определяется очаг снижения накопления РФП на 21% размерами 34x13 мм, среднего сегмента – очаг снижения накопления РФП на 23% размерами 28x11 мм, нижнего сегмента – очаг снижения накопления РФП на 19% размерами 20x12 мм.

Правая почка правильной формы, с ровными контурами, расположена типично. Сегменты дифференцируются четко. Размеры функционирующей паренхимы: вертикальный размер – 109 мм, поперечный в верхнем сегменте – 46 мм, в среднем – 47 мм, в нижнем – 46 мм. Накопление РФП снижено на 17% в проекции верхней группы чашечек и у верхнего полюса, на 16% в проекции лоханки, на 28% в проекции нижней группы чашечек у нижнего полюса.

Распределение: слева – 100%, справа – 93%. Удельное распределение: слева – 100%, справа – 92%. Индекс интегрального захвата (две проекции с коррекцией на фон и введенную «активность»): общий – 84 (норма – 92–140), слева – 43 (норма – 46–70), справа – 41 (норма – 46–70).

Заключение: очаговые изменения обеих почек средней степени выраженности. Общий объем функционирующей паренхимы умеренно снижен (рисунок 3.14).

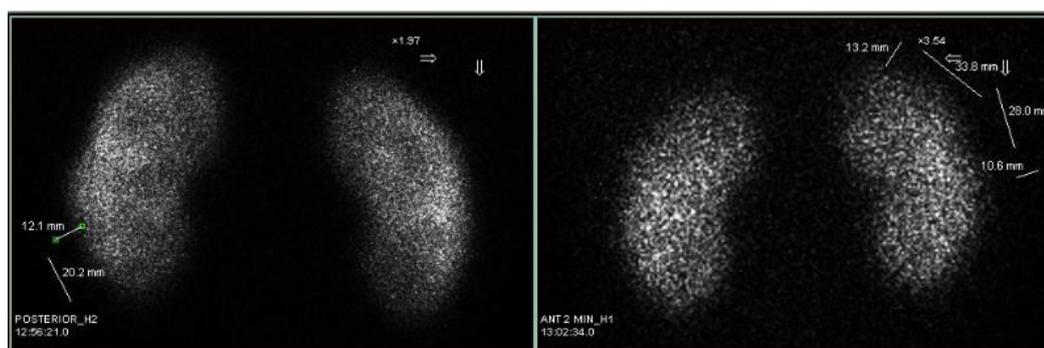


Рисунок 3.14 – Статическая нефросцинтиграфия Любови К., 14 лет

Учитывая наличие артериальной гипертензии и отягощенную наследственность по миопии, консультирована офтальмологом: миопия слабой степени ОУ, ангиопатии сетчатки нет.

Учитывая наличие гипопигментного пятна на левой стопе – консультирована неврологом для исключения туберозного склероза – исключен.

Факторы протеолиза:

Кровь: ММП-2 **294** нг/мл (N = 161–305), ММП-3 **4,7** нг/мл (N = 2,0–28,8), ММП-9 **347** нг/мл (N = 291,0–405), ТИМП-1 **401** нг/мл (N = 56,0–128), ТИМП-2 **137,5** нг/мл (N = 48,0–250), ПАИ-I антиген **96,5** нг/мл (N = 3,9–52,6), ПАИ-I активность **19,8** Ед/мл (N = 1,0–7,0)

Моча: ММП-2 **40,9** нг/ммоль Cr (N = 108–356), ММП-3 **22,5** нг/ммоль Cr (N = 11,0–29,4), ММП-9 **76,5** нг/ммоль Cr (N = 165–234), ТИМП-1 **104** нг/ммоль Cr (N = 30,0–85,0), ТИМП-2 **771** нг/ммоль Cr (N = 250–627), ПАИ-I антиген **15** нг/ммоль Cr (N = 1,25–5,43), ПАИ-I активность **2,31** Ед/ммоль Cr (N = 1,50–2,42)

Коэффициенты (кровь): ММП-2/ТИМП-1 **0,74** (N = 2,17–4,5), ММП-2/ТИМП-2 **2,1** (N = 3,3–4,9), ММП-2/ПАИ-I **3,05** (N = 4,6–11,7), ММП-3/ТИМП-1 **0,02** (N = 0,01–0,05), ММП-3/ТИМП-2 **0,04** (N = 0,01–0,05), ММП-9/ТИМП-1 **0,87** (N = 1,35–4,93), ММП-9/ТИМП-2 **2,53** (N = 1,7–8,6), ММП-9/ПАИ-I **3,6** (N = 4,8–19)

Коэффициенты (моча): ММП-2/ТИМП-1 **0,4** (N = 1,2–31), ММП-2/ТИМП-2 **0,06** (N = 0,1–0,59), ММП-2/ПАИ-I **2,73** (N = 3,34–99), ММП-3/ТИМП-1 **0,22** (N = 0,03–0,06), ММП-3/ТИМП-2 **0,03** (N = 0,01–0,05), ММП-9/ТИМП-1 **0,74** (N = 1,33–5,78), ММП-9/ТИМП-2 **0,10** (N = 0,38–0,66), ММП-9/ПАИ-I **5,10** (N = 10,9–43,1)

Заключение: ребенку из семьи с отягощенным анамнезом по линии матери по поликистозу почек, с множественными кистами по результатам УЗИ, исключенным туберозным склерозом поставлен диагноз: аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек. ХБП, 1 стадия. Осложнение: артериальная гипертензия, нефрогенная. Сопутствующий диагноз: миопия слабой степени ОУ. С нефропротективной и гипотензивной целью получает ингибиторы АПФ-Энап с коррекцией дозы – 12,5 мг/24 ч (0,24 мг/кг/24 ч; 8,62 мг/м²/24 ч).

Течение заболевания – прогрессирующее (% отклонения от должствующего увеличения в год – «323%» (N<100%); темпы снижения рСКФ в год «-5,0» мл/мин/1,73 м²/год).

Установлены следующие изменения факторов протеолиза: ТИМП-1 в крови (нг/мл), ПАИ-I антиген (нг/мл) в крови, ПАИ-I активность (ед/мл) в крови, ТИМП-1 в моче (нг/ммоль Cr), ТИМП-2 в моче (нг/ммоль Cr), ПАИ-I антиген мочи (нг/ммоль Cr) выше рефересных значений, а ММП-2/ТИМП-1 крови, ММП-2/ТИМП-2, ММП-9/ТИМП-1 крови, ММП-9/ТИМП-1 и ММП-9/ПАИ-I в крови, ММП-9/ТИМП-1 и ММП-9/ПАИ-I в моче – ниже референсных значений.

Клинический пример № 3

Надежда У., 14 лет на момент включения в исследование, история болезни № 6316/2007, 6461/2008, 219/2010, 300/2011, 45/2012.

Диагноз основной: аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек. ХБП 1 ст.

Сопутствующий диагноз: правосторонний нефроптоз II ст., левосторонний нефроптоз I ст. Миопия слабой степени. Папулопустулезные акне. Хронический генерализованный гингивит. Аномалия прикуса. Хронический компенсированный тонзиллит.

Anamnesis vitae: девочка из семьи с отягощенной наследственностью по поликистозной болезни почек по отцовской линии и по CR почки – со стороны матери.

Ребенок от 3-й беременности, протекавшей физиологически. От 3-х срочных родов, протекавших физиологически (1 роды – мертворожденный ребенок), масса при рождении – 2555 г (<3%), длина тела – 49 см (3%), оценка по шкале Апгар – 8/8 баллов. Раннее развитие по возрасту.

Anamnesis morbi: поликистоз почек выявлен случайно при диспансеризации (УЗИ) в 2004 году (в возрасте 6 лет) на фоне отсутствия жалоб. Наблюдалась по месту жительства. Мочевое синдрома не было. Впервые обследована в МНИИ Педиатрии и ДХ в декабре 2007 г., выставлен вышеуказанный диагноз. В последующем ежегодно госпитализируется в отдел нефрологии для катamnестического обследования. При поступлении жалоб активных со стороны ребенка нет.

При включении в исследование в возрасте 14 лет физическое развитие ниже среднего, дисгармоничное за счет недостаточной массы тела (рост – 166 см (75–90%), масса тела – 43 кг (10%), S поверхности тела – 1,446), кожные покровы чистые, сухие. Периферических отеков нет.

Катаральных явлений нет. Аускультативно – в легких дыхание проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД при разовых измерениях методом Короткова – 115/65 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Стул регулярный. Диурез адекватный по отношению к выпитой жидкости. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Дизурических явлений нет. Моча светлая прозрачная.

По результатам обследования: клинический анализ крови и КОС – норма. Фильтрационная функция почек сохранна (креатинин – 73 мкмоль/л, рСКФ по Шварцу – 110,5 мл/мин/1,73 м²); в общем анализе мочи – норма, рН = 5,0–6,0, удельный вес – 1021; в анализе мочи по Зимницкому удельный вес мочи – 1008–1020; в биохимическом анализе мочи экскреция солей в норме, суточная потеря белка – авс, суточный диурез 850 мл (587 мл/м²).

По данным СМАД (терапии АПФ не получает): признаков артериальной гипертензии и гипотензии не выявлено. Средние показатели АД в дневное и ночное время в пределах нормы: ср.САД 106,4 мм рт. ст. (N до 129), ср.ДАД 69 мм рт. ст. (N 79–84), ИВГ САД 0% (N <30), ИВГ ДАД 0% (N <30); ночь: ср.САД 92,2 мм рт. ст. (N до 112), ср.ДАД 51,9 мм рт. ст. (N 61–66), ИВГ САД 1,0% (N <30), ИВГ ДАД 7,4% (N <30)).

УЗИ органов брюшной полости: печень не увеличена, КВР правой доли – 12,6 см, воротная вена не расширена – 0,9 см. Желчный пузырь без особенностей, поджелудочная железа не увеличена, эхоструктура неоднородная, селезенка не увеличена, селезеночная вена не расширена.

УЗИ почек: повышение подвижности правой почки до 5,8% (норма до 1,8%), левой почки – 3,9%; отмечается ротация почек в ортостазе; почки не увеличены в размерах (правая почка – 112,2 см³ (77,9 см³/1,73 м² (75%), левая почка – 115,1 см³ (79,5 см³/1,73 м² (75%)). Паренхима обычной эхогенности, утолщена, дифференцирована, в паренхиме обеих почек множественные кисты, простые и единичные – многокамерные, максимальные размеры справа 1,8×2,1 см, слева – 1,2×1,8 см, в отдельных кистах – кальцинаты до 0,2 см. Заключение: реактивные изменения поджелудочной железы. Двусторонний нефроптоз (справа выраженный).

Консультация ЛОР-врача, диагноз: хронический компенсированный тонзиллит.

Консультация дерматолога, диагноз: папулопустулезные акне.

Факторы протеолиза:

Кровь: ММП-2 **312** нг/мл (N = 161–305), ММП-3 **3,0** нг/мл (N = 2,0–28,8), ММП-9 **395** нг/мл (N = 291,0–405), ТИМП-1 **222** нг/мл (N = 56,0–128), ТИМП-2 **80** нг/мл (N = 48,0–250), ПАИ-I антиген **23,2** нг/мл (N = 3,9–52,6), ПАИ-I активность **6,0** Ед/мл (N = 1,0–7,0).

Моча: ММП-2 **118** нг/ммоль Cr (N = 108–356), ММП-3 **14,5** нг/ммоль Cr (N = 11,0–29,4), ММП-9 **170** нг/ммоль Cr (N = 165–234), ТИМП-1 **51** нг/ммоль Cr (N = 30,0–85,0), ТИМП-2 **575** нг/ммоль Cr (N = 250–627), ПАИ-I антиген **4,0** нг/ммоль Cr (N = 1,25–5,43), ПАИ-I активность

1,15 Ед/ммоль Сг (N = 1,50–2,42).

Коэффициенты (кровь): ММП-2/ТИМП-1 **1,41** (N = 2,17–4,5), ММП-2/ТИМП-2 **3,9** (N = 3,3–4,9), ММП-2/ПАИ-I **13,4** (N = 4,6–11,7), ММП-3/ТИМП-1 **0,02** (N = 0,01–0,05), ММП-3/ТИМП-2 **0,04** (N = 0,01–0,05), ММП-9/ТИМП-1 **1,78** (N = 1,35–4,93), ММП-9/ТИМП-2 **4,94** (N = 1,7–8,6), ММП-9/ПАИ-I **17** (N = 4,8–19).

Коэффициенты (моча): ММП-2/ТИМП-1 **2,32** (N = 1,2–31), ММП-2/ТИМП-2 **0,21** (N = 0,1–0,59), ММП-2/ПАИ-I **29,5** (N = 3,34–99), ММП-3/ТИМП-1 **0,29** (N = 0,03–0,06), ММП-3/ТИМП-2 **0,03** (N = 0,01–0,05), ММП-9/ТИМП-1 **3,34** (N = 1,33–5,78), ММП-9/ТИМП-2 **0,30** (N = 0,38–0,66), ММП-9/ПАИ-I **42,5** (N = 10,9–43,1)

Заключение: девочке из семьи с отягощенной наследственностью по поликистозной болезни почек по отцовской линии, с множественными кистами по результатам УЗИ, с сохранной фильтрационной функцией почек установлен диагноз: аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек. ХБП, 1 стадия. Нефрогенной артериальной гипертензии нет. Терапии иАПФ не получает. Течение заболевания – медленно прогрессирующее (% отклонения от должествующего увеличения в год – «-12,78%» (N<100%); темпы снижения рСКФ в год «0» мл/мин/1,73 м²/год). Факторы протеолиза в крови и в моче в пределах референсных значений.

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ ИНГИБИТОРОВ В КРОВИ И МОЧЕ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ АЛЬПОРТА

4.1 Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы в сыворотке крови и моче у детей с синдромом Альпорта в зависимости от гендерных различий

Исследование матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови и моче проведено 32 детям с синдромом Альпорта (медиана возраста – 10,5 (7,5–15,0)).

С целью определения различий в зависимости от гендерного признака дети были разделены на 2 группы: 15 мальчиков и 17 девочек.

Дети были сопоставимы по возрасту, росту, ИМТ и возрасту исхода в терминальную ХПН в родословной ($p \geq 0,05$) (таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Клиническая характеристика детей с синдромом Альпорта в зависимости от гендерного признака (n = 32)

Показатели (n/%) / (Me/Q ₁ –Q ₃)	Мальчики	Девочки	p	ОШ (95% ДИ)
n [%]	15 [46,9%]	17 [53,1%]	–	–
Возраст, полных лет	10,0 (8,0–14,5)	11,0 (6,0–15,0)	0,747	–
Возраст (до 7 лет/старше 7 лет)	2/13 (13,3%/86,7%)	5/12 (29,4%/70,6)	0,402	0,369 (0,06–2,27)
Рост, см	142 (127–166)	142 (118–160)	0,664	–
ИМТ, кг/м ²	16,9 (16,5–21,0)	17,3 (15,1–19,7)	0,375	–
Возраст исхода в тХПН в родословной, полных лет (до 30 лет/после 30 лет)	5/10 (33,3%/66,7%)	7/10 (41,2%/58,8%)	0,726	0,209 (0,33–5,93)

Примечание – * количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка, а также показателей асимметрии и эксцесса; ** категориальные переменные представлены как количество (%), а номинальные переменные представлены как медиана и межквартильные интервалы (Me и IQR); *** сравнительный анализ качественных признаков был проведен с использованием точного критерия Фишера; **** оценка различий двух несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни.

В результате сравнения уровня матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови и моче у детей с синдромом Альпорта зависимости от гендерных различий не получено статистически значимых различий ($p \geq 0,05$) (таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Медиана и межквартильные интервалы (Me и IQR) в крови (нг/мл) ММП-2, ММП-3, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-2, ПАИ-I (нг/мл и Ед/мл) и моче (нг/ммоль Сг и Ед/ммоль Сг для ПАИ-I /Сг) у детей с синдромом Альпорта в зависимости от гендерного признака

Факторы протеолиза в крови	Мальчики (n = 15)	Девочки (n = 17)	p*	Факторы протеолиза в моче	Мальчики (n = 15)	Девочки (n = 17)	p*
	Me (Q ₁ –Q ₃)	Me (Q ₁ –Q ₃)			Me (Q ₁ –Q ₃)	Me (Q ₁ –Q ₃)	
ММП-2, нг/мл	345 (315–373)	307 (293–331)	0,186	ММП-2/Сг в моче, нг/ммоль Сг	135,8 (47,2–232)	64,1 (32,5–188)	0,299
ММП-3, нг/мл	2,60 (1,33–3,90)	2,95 (1,65–5,76)	0,817	ММП-3/Сг в моче, нг/ммоль Сг	3,0 (1,04–3,5)	4,0 (1,08–6,0)	0,702
ММП-9, нг/мл	267 (167–293)	209 (134–274)	0,531	ММП-9/Сг в моче, нг/ммоль Сг	44,4 (34,7–58,1)	52,9 (29,5–300)	0,461
ТИМП-1, нг/мл	119,5 (79,8–132)	92,6 (73,8–110)	0,336	ТИМП-1/Сг в моче, нг/ммоль Сг	390 (146–1111)	295 (107–531)	0,631
ТИМП-2, нг/мл	85,2 (82,2–129)	98,5 (79,5–113)	0,691	ТИМП-2/Сг в моче, нг/ммоль Сг	999 (881–1361)	948 (731–1638)	0,600
ПАИ-I антиген, нг/мл	97,8 (83,7–115)	109 (83,7– 123,5)	0,900	ПАИ-I антиген/Сг в моче, нг/ммоль Сг	11,7 (1,38–49,3)	2,56 (1,70–55,4)	0,861
ПАИ-I активность, Ед/мл	10,6 (8,0–13,5)	9,61 (7,26–16,2)	0,860	ПАИ-I /Сг, Ед/ммоль Сг	9,52 (1,56–16,1)	8,90 (1,70–14,1)	0,541
Примечание – * оценка различий двух несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни.							

4.1.1 Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторов в сыворотке крови и моче у детей с синдромом Альпорта в зависимости от отягощенной наследственности по ранней терминальной хронической почечной недостаточности (тХПН до 30 лет)

Исследование матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови и моче у детей с синдромом Альпорта было проведено в зависимости от отягощенной наследственности по ранней терминальной ХПН (до 30 лет), дети с синдромом Альпорта были разделены на 2 группы: у 12 детей наследственность по ранней терминальной ХПН была отягощена, у 20 детей – не отягощена. Группы статистически были сопоставимы по полу, возрасту и росту ($p \geq 0,05$) (таблица 4.3).

Таблица 4.3 – Характеристика пациентов с синдромом Альпорта в зависимости от отягощенной наследственности по ранней (до 30 лет) тХПН

Показатели (n/%) / (Me/Q ₁ –Q ₃)	Наследственность по ранней тХПН		p	ОШ (95% ДИ)
	не отягощена (n = 20 [62,5%])	отягощена (n = 12 [37,5%])		
Пол (М/Ж, %)	10/10 (50%/50%)	5/7 (41,7%/58,3%)	0,647	–
Возраст, годы	12,0 (9–12)	13,5 (10–15)	0,090	–
Рост, см	145 (125–152)	159 (142–170)	0,230	–
ИМТ, кг/м ²	16,8 (15,5–19,5)	19,3 (16,5–22)	0,102	–

Примечание – * категориальные переменные представлены как количество (%), а номинальные переменные представлены как медиана и межквартильные интервалы (Me и IQR); ** сравнительный анализ качественных признаков был проведен с использованием точного критерия Фишера; ***оценка различий двух несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни.

В результате сравнения уровня матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови и моче у детей с синдромом Альпорта в зависимости от отягощенной наследственности по ранней (до 30 лет) тХПН статистически значимых различий получено не было ($p \geq 0,05$), однако следует отметить тенденцию к более низким уровням ММП-9 в крови и ММП-2 в моче у детей с синдромом Альпорта с отягощенной наследственностью по ранней тХПН в связи с приближением уровня значимости к критической ($p=0,079$ и $p=0,073$ соответственно) (таблица 4.4).

Таблица 4.4 – Медиана и межквартильные интервалы (Me и IQR) в крови (нг/мл) показателей системы MMPs (ММП-2, ММП-3, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-2, ПАИ-I) (нг/мл и Ед/мл) и моче (нг/ммоль Cr и Ед/ммоль Cr для ПАИ-I /Cr) у детей с синдромом Альпорта в зависимости от отягощенной наследственности по ранней (до 30 лет) тХПН

Факторы протеолиза в крови	Наследственность по ранней тХПН		p*	Факторы протеолиза в моче	Наследственность по ранней тХПН		p*
	не отягощена (n = 20 [62,5%])	отягощена (n = 12 [37,5%])			не отягощена (n = 20 [62,5%])	отягощена (n = 12 [37,5%])	
	Me (Q ₁ –Q ₃)	Me (Q ₁ –Q ₃)			Me (Q ₁ –Q ₃)	Me (Q ₁ –Q ₃)	
ММП-2, нг/мл	317 (295–373)	327 (296–449)	0,660	ММП-2/Cr, нг/ммоль Cr	108,9 (50,2–215,7)	49,2 (19,6–212,5)	0,073
ММП-3, нг/мл	2,60 (1,65–4,96)	3,88 (1,67–6,92)	0,536	ММП-3/Cr, нг/ммоль Cr	3,0 (1,08–5,0)	2,0 (1,08–7,0)	0,431
ММП-9, нг/мл	270 (198–322)	172 (134–262)	0,079	ММП-9/Cr, нг/ммоль Cr	43,5 (33,6–114,6)	52,9 (36–133)	0,744
ТИМП-1, нг/мл	92,6 (84,2–129)	110 (91,1–119)	0,860	ТИМП-1/Cr, нг/ммоль Cr	315,2 (146–565)	390,1 (107–786)	0,983
ТИМП-2, нг/мл	105 (77–128)	95,0 (81–112)	0,752	ТИМП-2/Cr, нг/ммоль Cr	948,2 (881–1478)	1005,9 (657–1639)	1,0
ПАИ-I антиген, нг/мл	97,8 (73,2–123)	113 (81,9–124,5)	0,689	ПАИ-I антиген/Cr, нг/ммоль Cr	2,5 (2,0–28,6)	11,5 (3,0–68,0)	0,471
ПАИ-I активность, Ед/мл	9,5 (7,0–10,6)	15,1 (7,32–18,6)	0,328	ПАИ-I /Cr, Ед/ммоль Cr	9,23 (2,0–12,6)	12,2 (2,2–26,6)	0,735
Примечание – * оценка различий двух несвязанных групп проводилась непараметрическим методом Манна–Уитни.							

Таким образом, по результатам проведенного анализа факторов протеолиза в крови и моче у детей с синдромом Альпорта в возрасте от 2 до 17 лет в зависимости от гендерного признака и отягощенности наследственного анамнеза по ранней, до 30 лет терминальной ХПН не получено статистически значимых различий при сравнении уровня матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови и моче у детей с АДПБП зависимости от гендерных различий, отягощенности по ранней тХПН ($p \geq 0,05$).

4.2 Матриксные металлопротеиназы (ММП-2, ММП-3, ММП-9) и их ингибиторы (ТИМП-1, ТИМП-2 и ПАИ-1) в зависимости от выраженности клинических проявлений у детей с синдромом Альпорта

4.2.1 Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы в сыворотке крови и моче у детей с синдромом Альпорта в зависимости от артериального давления

Частота АГ у пациентов с прогрессирующими заболеваниями почек значительно превышает частоту в популяции. ХБП, независимо от этиологии и артериальная гипертензия тесно связаны причинно-следственными отношениями. Снижение функции почек обычно связано с повышением артериального давления, а устойчивое повышение АД ускоряет прогрессирование снижения функции почек [Judd E. et al., 2015].

АГ является основным осложнением ХБП и модифицируемым фактором риска прогрессирования ХБП как у взрослых, так и у детей, в том числе и синдрома Альпорта. АГ при синдроме Альпорта коррелирует с морфологическими изменениями почек, такими как формирование ФСГС на фоне изменений ГБМ и, как следствие, повышенное образование межклеточного матрикса, воспаление и фиброз почечной паренхимы [Pierides A. et al., 2009; Gross O. et al., 2003; Gross O. et al., 2004].

Учитывая, что АГ является осложнением и фактором прогрессирования синдрома Альпорта, была проанализирована связь показателей артериального давления с матриксными металлопротеиназами и их ингибиторов в крови и моче у детей с синдромом Альпорта. В исследование включено 32 ребенка с синдромом Альпорта, которым было проведено СМАД. С целью выполнения поставленной задачи дети с синдромом Альпорта были разделены на 3 группы в зависимости от перцентиля систолического и/или диастолического АД (таблица 4.5).

Таблица 4.5 – Распределение детей с синдромом Альпорта по уровню АД в зависимости от перцентиля систолического и/или диастолического АД (n = 32)

Артериальное давление	Дети с синдромом Альпорта	
	Абс.	%
Нормальное АД: <90 %	12	37,5
Высокое нормальное АД: от ≥ 90 % до <95 %	13	40,5
АГ: ≥ 95 %*	7	21,9

Примечание – * дети с АГ 1 и 2 степени объединены в 1 группу в связи с малочисленностью групп для проведения дальнейшего анализа (АГ).

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. При проведении статистического анализа клинических данных исследуемых групп детей с синдромом Альпорта в зависимости от **перцентиля систолического и/или диастолического АД** были получены следующие данные: группы статистически не различались по распределению гендерного признака, росту, суммарному объему почек, скорректированному на поверхность тела, уровню глюкозы крови ($p \geq 0,05$).

Учитывая потенциальный, дополнительный вклад избыточной массы тела и ожирения в формирование артериальной гипертензии был проведен сравнительный анализ у детей с синдромом Альпорта в исследуемых группах: отмечался повышенный ИМТ у детей с СА по мере повышения среднего артериального давления ($p=0,011$ и $p=0,014$ соответственно).

Выявлены статистически значимо высокие уровни СПБ с мочой, триглицеридов крови, ЛПНП у детей в группе 3 по сравнению с группой 1 и 2 (таблица 4.6).

Также установлены статистически значимые различия в уровнях рСКФ ($p=0,035$) у детей с синдромом Альпорта в зависимости от среднего АД: апостериорные сравнения с помощью критерия Данна с поправкой Бонферрони показали, что рСКФ у детей с артериальной гипертензией, соответствующей САД ≥ 95 %, был ниже по сравнению с детьми с нормальным артериальным давлением САД <90% ($p=0,008$) и с группой детей с АДПБП с высоким нормальным АД с САД ≥ 90 % до <95 % ($p=0,011$).

Выявлена тенденция увеличения мочевой кислоты в крови по мере повышения САД, уровень статистической значимости различий приближается к критическому ($p=0,054$).

Таблица 4.6 – Характеристика клинических показателей пациентов с синдромом Альпорта в зависимости от перцентиля (%) систолического и/или диастолического АД

Показатели (Me/Q ₁ -Q ₃) / (n/%)	Артериальное давление (САД), %			p	p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃
	<90 (1) (n = 12 [37,5%])	≥90 – <95 (2) (n = 13 [40,6%])	≥95 (3) (n = 7 [21,9%])				
Возраст, полных лет	10,0 (7,5–14,0)	10,5 (9,0–14,0)	12,5 (10,5–14,5)	0,03*	0,76	0,04*	0,04*
Пол (м/ж)	6/6 (50/50%)	6/7 (46,2/53,8%)	3/4 (42,9/53,1%)	0,953	–	–	–
Рост, см (Me/Q ₁ -Q ₃)	142 (131–157,5)	142 (129,5–154,0)	167,0 (161,5–171)	0,075	–	–	–
ИМТ, кг/м ²	16,7 (15,9–17,3)	18,3 (16,3–19,6)	21,8 (20,1–23,3)	0,022*	0,965	0,011*	0,014*
СПБ, мг/м ² /24ч	63,0 (32,3–223,7)	203,0 (71,6–570,8)	819,6 (117,1–1197)	0,032*	0,05	0,048*	0,046*
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	118,0(108,3–137,5)	127,8 (111,5–141,5)	113,4 (105,9–116,8)	0,035*	0,05	0,01*	0,008*
Мочевая кислота, ммоль/л	0,18 (0,13–0,23)	0,21 (0,18–0,30)	0,25 (0,22–0,37)	0,054	–	–	–
Холестерин крови, ммоль/л	4,8 (4,7–5,4)	4,8(4,65–6,1)	6,7(5,45–7,4)	0,052	–	–	–
Триглицериды крови, ммоль/л	1,0 (0,65–1,45)	2,28 (1,33–2,59)	2,53 (1,44–4,27)	0,023*	0,058	0,490	0,01*
ЛПНП, ммоль/л	1,48 (1,24–1,73)	1,92 (1,8–2,7)	2,48 (2,15–2,68)	0,018*	0,113	0,181	0,005*
ЛПВП, ммоль/л	1,53 (1,15–2,03)	1,51 (1,26–1,76)	1,87 (1,78–2,09)	0,368	-	-	-
Глюкоза, ммоль/л	5,0 (4,75-5,3)	5,3 (5,1-5,65)	5,5 (5,2-5,85)	0,198	-	-	-
Суммарный объем почек, см ³ /1,73м ² / %	190,6(166,4-200,2)	200 (182,5-239,8)	217,0 (181-242,8)	0,362	-	-	-

Примечание – * различия показателей статистически значимы (p<0,05); ** количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка, а также показателей асимметрии и эксцесса; *** категориальные переменные представлены как количество (%), а номинальные переменные представлены как медиана и межквартильные интервалы (Me и IQR); **** сравнительный анализ качественных признаков был проведен с использованием точного критерия Фишера; ***** оценка различий 3 несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Краскела–Уоллиса; САД – среднее артериальное давление.

При сравнении частоты изменения факторов протеолиза в крови у детей с синдромом Альпорта в зависимости от перцентиля систолического и/или диастолического АД статистически значимых различий выявлено не было ($p \leq 0,05$) (таблица 4.7).

Проведенный анализ частоты изменения факторов протеолиза в моче у детей с синдромом Альпорта в зависимости от перцентиля систолического и/или диастолического АД установил статистически значимые различия частоты повышения ТИМП-1 (нг/ммоль Cr) в моче среди детей с синдромом Альпорта от уровня артериального давления ($p=0,030$).

Теснота выявленной связи была относительно сильной (V Крамера = 0,476).

При апостериорных сравнениях частоты повышения ТИМП-1 в моче в зависимости от перцентиля систолического и/или диастолического АД (%) было установлено, что данное изменение существенно чаще встречалась среди детей с синдромом Альпорта с высоким нормальным АД (показатель составил 85,7 и 23,1%, соответственно, $p=0,02$) (таблица 4.8).

При сравнении средних уровней матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови у детей с синдромом Альпорта в зависимости от перцентиля систолического и/или диастолического АД (%) выявлены статистические различия ММП-9 в крови у пациентов разных групп ($p=0,04$).

Апостериорные сравнения с помощью критерия Данна с поправкой Бонферрони показали, что ММП-9 (нг/мл) в крови статистически ниже у детей с уровнем АД, соответствующим САД $\geq 95\%$, по сравнению с детьми с нормальным артериальным давлением с САД $< 90\%$ ($p=0,01$) и с высоким нормальным АД с САД $\geq 90 - < 95$ ($p=0,02$).

Также выявлено статистически значимое различие ПАИ-1 (активность) в крови (ед/мл): у пациентов с САД $\geq 95\%$ по сравнению с пациентами с синдромом Альпорта с нормальным артериальным давлением с САД $< 90\%$ ($p=0,03$) и с высоким нормальным АД с САД $\geq 90 - < 95$ ($p=0,01$) (таблица 4.9).

По результатам проведенного анализа мочевых уровней факторов протеолиза в зависимости от перцентиля систолического и/или диастолического АД (%) были выявлены статистически значимые различия мочевого уровня ТИМП-1 (нг/ммоль Cr): апостериорные сравнения с помощью критерия Данна с поправкой Бонферрони показали, что ТИМП-1 статистически выше у детей с САД $\geq 95\%$ по сравнению с детьми с синдромом Альпорта высоким нормальным АД ($p=0,026$) (таблица 4.10).

Таблица 4.7 – Частота (%) изменений матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови (нг/мл и Ед/мл для ПАИ-I, активность) у детей с синдромом Альпорта в зависимости от перцентиля систолического и/или диастолического АД (%) (n = 32, %)

Факторы протеолиза в крови (нг/мл)	Артериальное давление (САД), %									p**	V Крамера
	<90 (n = 12 [37,5%])			≥90 – <95 (n = 13 [40,6%])			≥95 (n = 7 [21,9%])				
	Абс.	%	q	Абс.	%	q	Абс.	%	q		
ММП-2, снижение	9	75,0	0,75	5	38,5	0,39	1	14,3	0,15	0,609	0,210
ММП-3, снижение	4	33,3	0,34	3	23,1	0,23	0	0	0	0,312	0,301
ММП-9, снижение	4	33,3	0,34	8	61,5	0,62	6	85,7	0,86	0,08	0,402
ТИМП-1, повышение	4	33,3	0,34	4	30,8	0,31	4	57,1	0,58	0,520	0,216
ТИМП-2, повышение	2	16,7	0,17	1	7,7	0,08	0	0	0	0,591	0,218
ПАИ-I антиген, повышение	7	58,3	0,59	6	46,2	0,47	5	71,4	0,72	0,538	0,195
ПАИ-I активность (ед/мл), повышение	5	41,7	0,42	3	23,1	0,23	4	57,1	0,58	0,301	0,274

Таблица 4.8 – Частота (%) изменений матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в моче (нг/ммоль Cr и Ед/ммоль Cr для ПАИ-I, активность) у детей с синдромом Альпорта в зависимости от перцентиля систолического и/или диастолического АД (%) (n = 32, %)

Факторы протеолиза в моче (нг/ммоль Cr)	Артериальное давление (САД), %									p**	V Крамера
	<90 (n = 12 [37,5%]) (1)			≥90 – <95 (n = 13 [40,6%]) (2)			≥95 (n = 7 [21,9%]) (3)				
	Абс.	%	q	Абс.	%	q	Абс.	%	q		
ММП-2/Cr, снижение	4	33,3	0,34	5	38,5	0,39	2	28,6	0,29	0,901	0,080
ММП-3/Cr, снижение	4	33,3	0,34	0	0	0	1	14,3	0,15	0,057	0,406
ММП-9/Cr, снижение	6	50,0	0,50	8	61,5	0,62	6	85,7	0,86	0,338	0,275
ТИМП-1/Cr, повышение	6	50,0	0,50	3	23,1	0,23	6	85,7	0,86	0,030* p ₂₋₃ =0,02	0,476
ТИМП-2/Cr, повышение	2	16,7	0,17	1	7,7	0,08	0	0	0	0,591	0,218
ПАИ-I количество/Cr, повышение	6	50,0	0,50	6	46,2	0,47	3	42,9	0,43	1,0	0,055
ПАИ-I /Cr, активность (ед/ммоль Cr), повышение	3	25,0	0,25	3	23,1	0,23	3	42,9	0,43	0,688	0,174

Примечание – * различия показателей статистически значимы (p<0,05); ** сравнительный анализ качественных признаков был проведен с использованием точного критерия Фишера; САД – среднее артериальное давление.

Таблица 4.9 – Медиана и межквартильные интервалы (Me и IQR) уровней ММП-2, ММП-3, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-2, ПАИ-I (антиген и активность) в крови (нг/мл и Ед/мл для ПАИ-I активность) у детей с синдромом Альпорта в зависимости от перцентиля систолического и/или диастолического АД (%)

Факторы протеолиза	Артериальное давление (САД), %						p**	
	<90 (n = 12 [37,5%]) (1)		≥90 – <95 (n = 13 [40,6%]) (2)		≥95 (n = 7 [21,9%]) (3)			
	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3		
ММП-2, нг/мл	324	296–396	307	281–352	321	315–345	0,790	–
ММП-3, нг/мл	2,32	0,72–3,41	2,60	2,54–6,65	2,92	2,3–4,4	0,353	–
ММП-9, нг/мл	264	209–276	208	145–310	183	134–311	0,04*	p1-2 = 0,75 p2-3 = 0,02* p1-3 = 0,01*
ТИМП-1, нг/мл	88,5	69,1–99,2	115	77,6–130	118	72,2–133	0,559	–
ТИМП-2, нг/мл	93,7	85,0–112	83,7	77,0–128	103	83,5–127	0,795	–
ПАИ-I антиген, нг/мл	71,8	55,6–83,0	109	97,8–113	112	72,9–125	0,108	–
ПАИ-I активность, Ед/мл	9,61	6,01–12,4	7,10	5,93–9,09	16,0	9,54–19,0	0,04*	p1-2 = 0,7 p2-3 = 0,01* p1-3 = 0,03*

Примечание – * различия показателей статистически значимы (p<0,05); ** оценка различий 3 несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Краскела–Уоллиса; САД – среднее артериальное давление.

Таблица 4.10 – Медиана и межквартильные интервалы (Me и IQR) уровней ММП-2, ММП-3, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-2, ПАИ-I (антиген и активность) в моче (нг/ммоль Сг и Ед/ммоль Сг для ПАИ-I, активность) у детей с синдромом Альпорта в зависимости от уровня систолического и/или диастолического артериального давления (%)

Факторы протеолиза	Артериальное давление (САД), %						p**
	<90 (n = 12 [37,5%]) (1)		≥ 90 – <95 (n = 13 [40,6%]) (2)		≥95 (n = 7 [21,9%]) (3)		
	Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃	
ММП-2/Сг в моче, нг/ммоль Сг	115,9	35,4–215,7	62,1	44,3–91,9	236,9	85,9–355	0,161
ММП-3/Сг в моче, нг/ммоль Сг	3,0	1,08–6,0	3,0	1,0–5,5	2,96	1,54–3,5	0,634
ММП-9/Сг в моче, нг/ммоль Сг	58,1	37,6–165	52,9	34,7–84,2	40,3	33,2–41,5	0,05
ТИМП-1/Сг в моче, нг/ммоль Сг	370	151–878	252	115–878	566	295–977	p ₂₋₃ = 0,026*
ТИМП-2/Сг в моче, нг/ммоль Сг	881	597–928	795	657–2136	1039	926–1202	0,252
ПАИ- I количество/Сг в моче, нг/ммоль Сг	2,0	1,17–24,0	1,13	0,9–17,2	17,8	2,4–61,8	0,260
ПАИ-I /Сг, Ед/ммоль Сг	3,75	1,13–10,5	9,32	4,88–11,0	12,6	1,78–26,7	0,394
Примечание – * различия показателей статистически значимы (p<0,05); ** оценка различий 3 несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Краскела–Уоллиса; САД – среднее артериальное давление.							

Также проведено исследование связи матриксных металлопротеиназ их ингибиторов у детей с синдромом Альпорта в зависимости от наличия артериальной гипертензии. 32 ребенка с синдромом Альпорта, включенные в исследование, были разделены на 2 группы с целью выполнения поставленной задачи: с САД <95% (25 человек; медиана возраста – 9 (8,0–13,0) лет; 12 мальчиков и 13 девочек) и с САД ≥95% (7 человек; медиана возраста – 12,5 (10,5–13,5) лет; 3 мальчика и 4 девочки).

Группы были статистически сопоставимы по полу ($p=0,86$), возрасту ($p=0,229$), росту ($p=0,251$) (таблица 4.11).

Таблица 4.11 – Характеристика пациентов с синдромом Альпорта в зависимости от наличия артериальной гипертензии

Показатели* (n/%) / (Ме/Q ₁ -Q ₃)	Артериальное давление (САД), %		p**/***	ОШ (95% ДИ)
	<95	≥95		
	n = 25 [78,1%]	n = 7 [21,9%]		
Пол (М/Ж, %)	12/13 (48%/52%)	3/4 (42,9%/57,1%)	0,86	–
Возраст, годы	9 (8–13)	12,5 (10,5–14,5)	0,229	–
Рост, см	140 (127–158)	161 (133–167)	0,251	–

Примечание – * категориальные переменные представлены как количество (%), а номинальные переменные представлены как медиана и межквартильные интервалы (Ме и IQR); ** сравнительный анализ качественных признаков был проведен с использованием точного критерия Фишера; *** оценка различий двух несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни; САД – среднее артериальное давление.

При проведении оценки частоты изменений факторов протеолиза в крови у детей с синдромом Альпорта в зависимости от наличия артериальной гипертензии (≥95%) статистически значимых различий получено не было ($p \geq 0,05$) (таблица 4.12).

При проведении статистического анализа частоты изменений факторов протеолиза в моче у детей с синдромом Альпорта выявлено, что частота повышения ТИМП-1 в моче (нг/ммоль Cr) у детей с САД ≥95% была статистически значимо выше по сравнению с пациентами с САД <95% ($p=0,033$).

Шансы выявления артериальной гипертензии более 95% при повышении ТИМП-1 в моче увеличивались в 10,6 раз (95% ДИ: 1,10–103) по сравнению с пациентами с САД <95%.

Теснота связи между сопоставляемыми признаками была относительно сильная (V Крамера = 0,412) (таблица 4.13).

Таблица 4.12 – Частота (%) изменения факторов протеолиза в крови (нг/мл и Ед/мл для ПАИ-I, активность) в зависимости от наличия артериальной гипертензии (САД $\geq 95\%$) у детей с синдромом Альпорта ($n = 32$, %)

Факторы протеолиза (нг/мл)	Артериальное давление (САД), %						p**	V Крамера	ОШ (95% ДИ)
	<95 (n = 25 [78,1%])			≥ 95 (n = 7 [21,9%])					
	Абс.	%	q	Абс.	%	q			
ММП-2, снижение	8	32	0,32	1	14,3	0,15	0,640	–	–
ММП-3, снижение	7	28	0,28	0	0	0	0,169	–	–
ММП-9, снижение	12	48	0,48	6	85,7	0,86	0,104	–	–
ТИМП-1, повышение	9	36	0,36	4	57,1	0,58	0,401	–	–
ТИМП-2, повышение	3	12	0,12	0	0	0	0,577	–	–
ПАИ-I антиген, повышение	13	52	0,52	5	71,4	0,72	0,426	–	–
ПАИ-I активность (ед/мл), повышение	8	32	0,32	4	57,1	0,58	0,379	–	–

Примечание – * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); ** сравнительный анализ качественных признаков был проведен с использованием точного критерия Фишера; САД – среднее артериальное давление.

Таблица 4.13 – Частота (%) изменения факторов протеолиза в моче (нг/ммоль Cr и Ед/ммоль Cr для ПАИ-I нг/мл) в зависимости от наличия артериальной гипертензии (САД $\geq 95\%$) у детей с синдромом Альпорта ($n = 32$, %)

Факторы протеолиза (нг/ммоль Cr)	Артериальное давление (САД), %						p**	V Крамера	ОШ (95% ДИ)
	<95 (n = 25 [78,1%])			≥ 95 (n = 7 [21,9%])					
	Абс.	%	q	Абс.	%	q			
ММП-2/Cr, снижение	9	36,0	0,36	2	28,6	0,29	1,0	–	–
ММП-3/Cr, снижение	4	16	0,16	1	14,3	0,15	1,0	–	–
ММП-9/Cr, снижение	14	56,0	0,56	6	85,7	0,86	0,212	–	–
ТИМП-1/Cr, повышение	9	36,0	0,36	6	85,7	0,86	0,033*	0,412	10,6 (1,1–103,1)
ТИМП-2/Cr, повышение	3	12,0	0,12	0	0	0	0,577	–	–
ПАИ-I количество/Cr, повышение	12	48,0	0,48	3	42,9	0,43	1,0	–	–
ПАИ-I /Cr, активность (ед/ммоль Cr), повышение	6	24,0	0,24	3	42,9	0,43	0,370	–	–

Примечание – * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); ** сравнительный анализ качественных признаков был проведен с использованием точного критерия Фишера; САД – среднее артериальное давление.

При проведении сравнительного анализа факторов протеолиза в крови в группе детей с синдромом Альпорта в зависимости от наличия артериальной гипертензии было установлено статистически значимое повышение уровня активности ПАИ-I в крови (ед/мл) у детей с артериальной гипертензией по сравнению с детьми с нормотонией ($p=0,044$) (таблица 4.14).

Таблица 4.14 – Сравнение средних уровней ММП-2, ММП-3, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-2, ПАИ-I (количество и активность) в крови у детей с синдромом Альпорта в зависимости от наличия артериальной гипертензии (САД \geq 95%)

Факторы протеолиза (нг/мл)	Артериальное давление (САД), %				p**
	<95 (n = 25 [78,1%])		\geq 95 (n = 7 [21,9%])		
	Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃	
ММП-2, нг/мл	327	295–373	321	315–345	0,424
ММП-3, нг/мл	2,95	2,4–4,96	2,92	2,3–4,4	0,614
ММП-9, нг/мл	254	169–276	183	134–311	0,956
ТИМП-1, нг/мл	95	72,2–115	118	72,2–133	0,296
ТИМП-2, нг/мл	79	78–82	103	83,5–127	0,624
ПАИ-I антиген, нг/мл	98	72–113	112	72,9–125	0,412
ПАИ-I активность, Ед/мл	9,6	6,6–11,0	16,0	9,54–19,0	0,044

Примечание – * различия показателей статистически значимы ($p<0,05$); ** оценка различий двух несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни; САД – среднее артериальное давление.

При проведении сравнительного анализа факторов протеолиза в моче установлено, что средний уровень ММП-9 в моче (нг/ммоль Cr) статистически значимо ниже, а ТИМП-1 в моче (нг/ммоль Cr) статистически значимо выше у детей с САД \geq 95% по сравнению с детьми с САД <95% ($p=0,006$). Остальные факторы протеолиза, исследованные в моче, в зависимости от наличия артериальной гипертензии статистически значимых различий не имели ($p<0,05$) (таблица 4.15).

Таблица 4.15 – Сравнение средних уровней ММП-2, ММП-3, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-2, ПАИ-I (количество и активность) в моче у детей с синдромом Альпорта в зависимости от наличия артериальной гипертензии (САД \geq 95%)

Факторы протеолиза (нг/ммоль Cr)	Артериальное давление (САД), %				p**
	<95 (n = 25 [78,1%])		\geq 95 (n = 7 [21,9%])		
	Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃	
ММП-2/Cr в моче	140	46–232	236,9	85,9–227	0,956
ММП-3/Cr в моче	2,96	1,08–4,0	2,96	1,54–3,5	0,296
ММП-9/Cr в моче	53,3	34,7–170,2	40,3	33,2–41,5	0,006*
ТИМП-1/Cr в моче	251	129–475	566	295–977	0,04*
ТИМП-2/Cr в моче	954	835–1253	1039	926–1202	0,320
ПАИ-I количество/Cr в моче	10,5	1,09–51,4	17,8	2,4–61,8	0,198
ПАИ-I /Cr, Ед/ммоль Cr	9,24	1,56–12,6	12,6	1,78–26,7	0,464

Примечание – * различия показателей статистически значимы ($p<0,05$); ** оценка различий двух несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни; САД – среднее артериальное давление.

При проведении сравнительного анализа коэффициентов ММП/ТИМП в крови и моче у детей с синдромом Альпорта в зависимости от наличия артериальной гипертензии статистически значимых различий получено не было ($p \geq 0,05$) (таблицы 4.16–4.17).

Таблица 4.16 – Медиана и межквартильные интервалы (Me/Q₁–Q₃) коэффициентов ММП/ТИМП в крови у детей с синдромом Альпорта в зависимости от наличия артериальной гипертензии (САД \geq 95%)

Коэффициенты ММП/ТИМП	Артериальное давление (САД), %				p*
	<95 (n = 25 [78,1%])		\geq 95 (n = 7 [21,9%])		
	Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃	
ММП-2/ТИМП-1, кровь	3,31	2,92–4,87	2,55	2,34–3,155	0,162
ММП-2/ТИМП-2, кровь	3,67	2,70–4,18	3,57	2,88–4,05	0,947
ММП-2/ПАИ-I, кровь	3,88	2,93–4,32	2,93	2,42–3,33	0,349
ММП-3/ТИМП-1, кровь	0,021	0,011–0,037	0,080	0,042–0,176	0,180
ММП-3/ТИМП-2, кровь	0,019	0,009–0,032	0,079	0,04–0,24	0,074
ММП-9/ТИМП-1, кровь	1,89	1,51–4,0	1,48	1,13–3,32	0,689
ММП-9/ТИМП-2, кровь	2,19	1,30–3,46	1,92	1,61–3,64	1,00
ММП-9/ПАИ-I, кровь	2,11	1,70–3,04	1,68	1,22–2,63	0,301

Примечание – * оценка различий двух несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни; САД – среднее артериальное давление.

Таблица 4.17 – Медиана и межквартильные интервалы (Me/Q₁–Q₃) коэффициентов ММП/ТИМП в моче у детей с синдромом Альпорта в зависимости от наличия артериальной гипертензии (САД \geq 95%)

Коэффициенты ММП/ТИМП	Артериальное давление (САД), %				p*
	<95 (n = 25 [78,1%])		\geq 95 (n = 7 [21,9%])		
	Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃	
ММП-2/ТИМП-1, моча	0,221	0,105–0,653	0,387	0,112–0,658	0,671
ММП-2/ТИМП-2, моча	0,062	0,028–0,168	0,153	0,045–0,322	0,299
ММП-2/ПАИ-I, моча	6,09	0,64–52,8	6,17	1,28–213	0,604
ММП-3/ТИМП-1, моча	0,0037	0,0008–0,0127	0,0019	0,0011–0,005	0,508
ММП-3/ТИМП-2, моча	0,0011	0,0007–0,0017	0,0014	0,0005–0,0017	0,802
ММП-9/ТИМП-1, моча	0,259	0,08–1,440	0,069	0,047–0,082	0,073
ММП-9/ТИМП-2, моча	0,056	0,037–0,161	0,026	0,02–0,046	0,065
ММП-9/ПАИ-I, моча	14,5	1,367–42,8	6,59	1,17–24,0	0,568

Примечание – * оценка различий двух несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни; САД – среднее артериальное давление.

При сопоставлении матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови с показателями артериального давления по СМАД у детей с синдромом Альпорта была выявлена статистически значимая прямая слабой тесноты по шкале Чеддока корреляционная взаимосвязь ММП-3 в крови со средним САД ночью ($p = 0,01$; ρ Спирмена = 0,311), средним ДАД ночью ($p = 0,021$; ρ Спирмена = 0,309) и индексом времени гипертензии ночью ($p = 0,022$; ρ Спирмена = 0,344) (таблица 4.18).

Однако при проведении линейного регрессионного анализа статистически значимой модели получено не было ($p \geq 0,05$).

При сопоставлении матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в моче с показателями артериального давления по СМАД была выявлена статистически значимая прямая заметной тесноты по шкале Чеддока корреляционная взаимосвязь ТИМП-1 в моче (нг/ммоль Cr) со средним ДАД днем ($p = 0,012$; ρ Спирмена = 0,507), средним ДАД ночью ($p = 0,013$; ρ Спирмена = 0,500), индексом времени гипертензии ДАД днем ($p = 0,006$; ρ Спирмена = 0,54) и индексом времени гипертензии ДАД ночью ($p = 0,002$; ρ Спирмена = 0,59), аналогичные взаимосвязи показателей СМАД выявлены с ТИМП-2 в моче (нг/ммоль Cr) ($p = 0,01$; ρ Спирмена = 0,513; $p = 0,015$; ρ Спирмена = 0,491; $p = 0,005$; ρ Спирмена = 0,555; $p = 0,003$; ρ Спирмена = 0,582 соответственно) (таблица 4.19).

Выявленные корреляционные связи с ТИМП-1 в моче (нг/ммоль Cr) с показателями СМАД у детей с синдромом Альпорта подтверждены в ходе однофакторного линейного регрессионного анализа: со средним ДАД днем ($p = 0,012$; $r_{xy} = 0,507$; $R^2 = 0,257$; $\beta = 313$, $SE = 113,8$); средним ДАД ночью ($p = 0,013$; $r_{xy} = 0,5$; $R^2 = 0,25$; $\beta = 351$; $SE = 129$); индексом времени гипертензии ДАД днем ($p = 0,006$; $r_{xy} = 0,540$; $R^2 = 0,292$; $\beta = 116,6$; $SE = 38,7$) и индексом времени гипертензии ДАД ночью ($p = 0,006$; $r_{xy} = 0,590$; $R^2 = 0,348$; $\beta = 112,8,6$; $SE = 32,9$).

Связь ТИМП-2 в моче (нг/ммоль Cr) при проведении однофакторного линейного регрессионного анализа подтверждена со средним ДАД днем ($p = 0,010$; $r_{xy} = 0,513$; $R^2 = 0,263$; $\beta = 502$, $SE = 179$); индексом времени гипертензии ДАД днем ($p = 0,005$; $r_{xy} = 0,555$; $R^2 = 0,308$; $\beta = 189,6$; $SE = 60,5$) и индексом времени гипертензии ДАД ночью ($p = 0,003$; $r_{xy} = 0,582$; $R^2 = 0,339$; $\beta = 175,9$; $SE = 52,4$).

Таблица 4.18 – Корреляционные связи матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови с показателями артериального давления по СМАД у детей с синдромом Альпорта

Факторы протеолиза	Корреляция	СрСАДд	СрДАДд	СрСАДн	СрДАДн	ИВГ САДд	ИВГ ДАДд	ИВГ САДн	ИВГ ДАДн
ММП-2, нг/мл	ρ Спирмена	-0,346	0,061	-0,042	-0,058	0,039	0,149	-0,402	-0,225
	p value	0,135	0,799	0,861	0,808	0,87	0,53	0,079	0,34
	Сила связи	–	–	–	–	–	–	–	–
ММП-3, нг/мл	ρ Спирмена	0,247	0,078	0,311	0,309	0,041	0,435	0,344	0,414
	p value	0,375	0,783	0,01	0,021	0,884	0,105	0,022	0,125
	Сила связи	–	–	слабая	слабая	–	–	слабая	–
ММП-9, нг/мл	ρ Спирмена	-0,71	-0,143	-0,015	-0,102	0,038	0,157	0,061	-0,332
	p value	0,767	0,548	0,951	0,669	0,875	0,509	0,799	0,153
ТИМП-1, нг/мл	ρ Спирмена	0,088	-0,329	-0,11	-0,032	0,044	-0,252	0,232	0,147
	p value	0,745	0,213	0,686	0,907	0,873	0,347	0,387	0,588
ТИМП-2, нг/мл	ρ Спирмена	0,19	0,292	-0,157	-0,035	0,083	0,26	-0,237	0,076
	p value	0,423	0,211	0,508	0,884	0,728	0,268	0,313	0,749
ПАИ-I антиген, нг/мл	ρ Спирмена	-0,22	-0,193	0,219	0,117	-0,347	-0,24	0,095	-0,195
	p value	0,412	0,473	0,415	0,667	0,187	0,371	0,725	0,468
ПАИ-I активность, Ед/мл	ρ Спирмена	-0,018	0,337	0,393	0,322	-0,03	0,204	0,094	-0,022
	p value	0,948	0,202	0,132	0,223	0,914	0,449	0,73	0,935

Примечание – * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); ** корреляционная связь между количественными показателями выявлялась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена; Ср САДд – среднее систолическое АД днем; Ср ДАДд – среднее диастолическое АД днем; Ср САДн – среднее систолическое АД ночью; Ср ДАДн – среднее диастолическое АД ночью; ИВГ САДд – индекс времени гипертензии САД днем; ИВГ ДАДд – индекс времени гипертензии ДАД днем; ИВГ САДн – индекс времени гипертензии САД ночью; ИВГ ДАДн – индекс времени гипертензии ДАД ночью.

Таблица 4.19 – Корреляционные связи матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в моче с показателями артериального давления по СМАД у детей с синдромом Альпорта

Факторы протеолиза	Корреляция	СрСАДд	СрДАДд	СрСАДн	СрДАДн	ИВГ САДд	ИВГ ДАДд	ИВГ САДн	ИВГ ДАДн
ММП-2/Сг в моче, нг/ммоль Сг	ρ Спирмена	0,284	0,392	0,029	0,012	0,425	0,431	0,263	-0,094
	p value	0,168	0,053	0,891	0,953	0,48	0,032	0,204	0,654
ММП-3/Сг в моче, нг/ммоль Сг	ρ Спирмена	-0,064	-0,224	-0,068	0,138	-0,259	-0,225	0,06	0,09
	p value	0,763	0,283	0,748	0,509	0,21	0,279	0,776	0,668
ММП-9/Сг в моче, нг/ммоль Сг	ρ Спирмена	0,024	-0,216	-0,189	-0,241	-0,076	-0,158	-0,232	-0,433
	p value	0,909	0,299	0,366	0,246	0,718	0,45	0,263	0,031
ТИМП-1/Сг в моче, нг/ммоль Сг	ρ Спирмена	0,166	0,507	0,124	0,5	0,178	0,54	-0,126	0,59
	p value	0,439	0,012	0,563	0,013	0,405	0,006	0,557	0,002
	Сила связи	–	заметная	–	заметная	–	заметная	–	заметная
ТИМП-2/Сг в моче, нг/ммоль Сг	ρ Спирмена	0,195	0,513	-0,156	0,491	0,156	0,555	-0,295	0,582
	p value	0,36	0,01	0,467	0,015	0,466	0,005	0,162	0,003
	Сила связи	–	заметная	–	заметная	–	заметная	–	заметная
ПАИ- I количество/Сг в моче, нг/ммоль Сг	ρ Спирмена	-0,006	-0,066	0,113	0,067	0,084	-0,071	-0,018	-0,047
	p value	0,979	0,758	0,598	0,756	0,696	0,741	0,934	0,827
ПАИ-I активность /Сг, Ед/ммоль Сг	ρ Спирмена	-0,139	0,076	-0,228	0,095	-0,238	0,153	0,353	0,195
	p value	0,517	0,723	0,284	0,659	0,263	0,474	0,09	0,36

Примечание – * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); ** корреляционная связь между количественными показателями выявлялась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена; Ср САДд – среднее систолическое АД днем; Ср ДАДд – среднее диастолическое АД днем; Ср САДн – среднее систолическое АД ночью; Ср ДАДн – среднее диастолическое АД ночью; ИВГ САДд – индекс времени гипертензии САД днем; ИВГ ДАДд – индекс времени гипертензии ДАД днем; ИВГ САДн – индекс времени гипертензии САД ночью; ИВГ ДАДн – индекс времени гипертензии ДАД ночь.

Таким образом, по результатам проведенного исследования факторов протеолиза в крови и моче у детей с синдромом Альпорта в зависимости от перцентиля систолического и/или диастолического АД установлены статистически значимые различия частоты повышенного уровня ТИМП-1 в моче (нг/ммоль Cr) у детей с синдромом Альпорта от уровня артериального давления ($p = 0,030$). Частота повышения ТИМП-1 в моче чаще встречалась среди детей с синдромом Альпорта с высоким нормальным АД (показатель составил 85,7 и 23,1% соответственно, $p = 0,02$). Однако следует отметить ограничение данного анализа, так как все дети находились на терапии иАПФ с нефропротективной и гипотензивной целью, которая в настоящее время является единственно возможной терапией в РФ для попытки задержки прогрессирования синдрома Альпорта.

Сывороточный уровень ММП-9 (нг/мл) статистически значимо ниже у детей с уровнем АД, соответствующим САД $\geq 95\%$, по сравнению с детьми с нормальным артериальным давлением с САД $< 90\%$ ($p=0,01$) и с высоким нормальным АД с САД $\geq 90 - < 95$ ($p=0,02$). Также выявлено статистически значимое различие ПАИ-I (активность) в крови (ед/мл): у пациентов с САД $\geq 95\%$ по сравнению с пациентами с синдромом Альпорта с нормальным артериальным давлением с САД $< 90\%$ ($p=0,03$) и с высоким нормальным АД с САД $\geq 90 - < 95$ ($p=0,01$).

Мочевой уровень ТИМП-1 (нг/ммоль Cr) был статистически значимо выше у детей с синдромом Альпорта с САД $\geq 95\%$ по сравнению с детьми с высоким нормальным АД ($p=0,026$).

Для выявления факторов риска выявления АГ проведен анализ уровня факторов протеолиза у детей с синдромом Альпорта в зависимости от наличия артериальной гипертензии. Частота изменений уровня факторов протеолиза в крови у детей с синдромом Альпорта в зависимости от наличия артериальной гипертензии ($\geq 95\%$) статистически была сопоставима ($p \geq 0,05$).

Частота повышения ТИМП-1 в моче у детей с САД $\geq 95\%$ была статистически значимо выше по сравнению с пациентами с САД $< 95\%$ ($p=0,033$).

Сывороточный уровень активности ПАИ-I в крови (ед/мл) у детей с артериальной гипертензией по сравнению с детьми с нормотонией ($p=0,044$) был статистически значимо выше. Мочевой уровень ММП-9 в моче (нг/ммоль Cr) статистически значимо ниже, а мочевой уровень ТИМП-1 в моче (нг/ммоль Cr) статистически значимо выше у детей с САД $\geq 95\%$ по сравнению с детьми с САД $< 95\%$ ($p=0,006$). Соотношение ММП/ТИМП в крови и моче у детей с синдромом Альпорта в зависимости от наличия артериальной гипертензии статистически значимых различий не имели ($p \geq 0,05$).

При сопоставлении матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в моче с показателями артериального давления по СМАД была выявлена статистически значимая прямая заметной тесноты по шкале Чеддока корреляционная взаимосвязь ТИМП-1 в моче (нг/ммоль Cr),

подтвержденная проведением однофакторного линейного регрессионного анализа со средним ДАД днем ($p=0,012$; ρ Спирмена = 0,507), средним ДАД ночью ($p=0,013$; ρ Спирмена = 0,500), индексом времени гипертензии ДАД днем ($p=0,006$; ρ Спирмена = 0,54) и индексом времени гипертензии ДАД ночью ($p=0,002$; ρ Спирмена = 0,59), аналогичные взаимосвязи показателей СМАД выявлены с ТИМП-2 в моче (нг/ммоль Сг).

4.2.2 Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы в сыворотке крови и моче в зависимости от выраженности суточной потери белка с мочой у детей с синдромом Альпорта

Известно, что протеинурия не только является маркером повреждения почек, но также ответственна за прогрессирующее повреждение почек.

Увеличение количества белка в моче либо за счет повреждения стенки капилляров клубочков, либо за счет уменьшения канальцевой реабсорбции белка вызывает повреждение клеток почечных канальцев.

Воздействие белков мочи на канальцы вызывает интерстициальное воспаление и последующий фиброз [Eddy A.A., 2005], а также апоптоз в клетках проксимальных канальцев [Erkan E. et al., 2007].

Исследования как у взрослых, так и у детей показывают, что повышенный общий белок мочи является независимым фактором риска для прогрессирующего снижения функции почек [Gonzalez Celedon C. et al., 2007; Liu D., 2019; Shen W., 2021; Chan E.Y.-H., 2021].

Учитывая, что протеинурия является фактором риска прогрессирования и показателем тяжести синдрома Альпорта, нами было проведено исследование связи суточной потери белка с мочой ($\text{мг}/\text{м}^2/24\text{ч}$) с матриксными металлопротеиназами и их ингибиторами.

В исследование оценки связи суточной протеинурии с матриксными металлопротеиназами и их ингибиторами в сыворотке крови и моче включено 32 ребенка с синдромом Альпорта. Суточная потеря белка с мочой была стандартизирована на поверхность тела для исключения влияния роста и веса.

У детей нормальное выведение белка – это экскреция белка с мочой менее $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ в день, протеинурией принято считать протеинурию $>100 \text{ мг}/\text{м}^2$ в день или $\geq 4 \text{ мг}/\text{м}^2$ в час или положительный результат на индикаторной полоске мочи [Leung, A.K. et al., 2017].

Согласно рекомендациям IPNA 2020 года, нефротическим уровнем суточной экскреции с мочой считается протеинурия $>40 \text{ мг}/\text{ч}/\text{м}^2$ или $\geq 1000 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{день}$ [Trautmann A. et al., 2020].

С целью выполнения поставленной задачи в зависимости от уровня суточной протеинурии ($\text{мг}/\text{м}^2/24\text{ч}$), дети с синдромом Альпорта были разделены на 3 группы:

1) 1-я группа – дети с нормальной экскрецией белка с мочой (менее 100 мг/м²/24 ч) – 14 человек (медиана возраста – 10 лет [6,0–13,0]);

2) 2-я группа – дети с суточной потерей белка более 100 мг/м²/24 ч и менее 1000 мг/м²/24 ч – 11 человек (медиана возраста – 9 лет [6,5–10,5]);

3) 3-я группа – дети с СПБ нефротического уровня (более или равно 1000 мг/м²/24 ч) – 7 детей (медиана возраста – 15 лет [12,5–15,0]). Все дети получали иАПФ с нефропротективной и/или гипотензивной целью.

Анализ клинических показателей в зависимости от уровня СПБ с мочой показал, что дети с синдромом Альпорта были сопоставимы по возрасту ($p=0,052$), гендерному признаку ($p=0,165$), уровню ЛПНП ($p=0,492$), ЛПВП ($p=0,466$). Были статистически различимы по росту ($p=0,013$), ИМТ ($p=0,011$), СПБ ($p=0,001$), уровню мочевой кислоты ($p=0,002$), холестерина ($p=0,019$), триглицеридов ($p=0,021$), суммарному объему почек, скорректированному на поверхность тела ($p=0,032$). Значения апостериорного сравнения с помощью критерия Данна с поправкой Бонферрони описаны в таблице 4.20.

При проведении оценки частоты изменений факторов протеолиза в крови у детей с синдромом Альпорта в зависимости от СПБ с мочой (мг/м²/24 ч) (3 группы) статистически значимых различий получено не было ($p \geq 0,05$) (таблица 4.21).

При проведении оценки частоты изменений факторов протеолиза в моче у детей с синдромом Альпорта в зависимости от суточной потери белка с мочой (мг/м²/24ч) были установлены статистически значимые различия частоты повышения ТИМП-1 в моче (нг/ммоль Cr) ($p=0,005$). Теснота выявленных связей была относительно сильной (V Крамера = 0,567). При апостериорных сравнениях частоты повышенного уровня в зависимости от суточной экскреции белка с мочой было установлено, что данное изменение существенно чаще встречалось среди детей с синдромом Альпорта с СПБ нефротического уровня (показатель составил 100%, против 28,6% и 36,4%). Post hoc анализ частоты повышения ТИМП-1 в моче с разными уровнями СПБ с мочой показал, что при СПБ нефротического уровня повышение было существенно чаще, чем при отсутствии протеинурии ($p=0,004$) и СПБ $\geq 100 - < 1000$ мг/м²/24ч ($p=0,013$) (таблица 4.22).

При сравнении средних уровней ММП и их ингибиторов в крови у детей с синдромом Альпорта в зависимости от суточной потери белка с мочой (мг/м²/24ч) статистически значимых различий выявлено не было ($p \geq 0,05$), однако считаем возможным отметить определенную тенденцию к увеличению ТИМП-1 в крови (нг/мл) по мере увеличения СПБ с мочой в связи с приближением уровня значимости различий к критическому ($p=0,063$) (таблица 4.23).

По результатам проведенного анализа мочевых уровней факторов протеолиза в зависимости от СПБ с мочой (мг/м²/24ч) были выявлены статистически значимые различия мочевого уровня ТИМП-1 (нг/ммоль Cr) ($p=0,021$). Апостериорные сравнения с помощью

критерия Данна с поправкой Бонферрони показали, что ТИМП-1 в моче (нг/ммоль Cr) статистически значимо выше у детей с СПБ нефротического уровня по сравнению с детьми с СПБ $\geq 100 - < 1000$ (мг/м²/24ч) ($p=0,008$) и с детьми с отсутствием протеинурии ($p=0,024$) (таблица 4.24).

Таблица 4.20 – Характеристика клинических показателей пациентов с синдромом Альпорта в зависимости от суточной экскреции белка с мочой (мг/м²/24ч)

Показатели (Me/Q ₁ -Q ₃) / (n/%)	Суточная потеря белка, мг/м ² /24ч			p*	p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃
	<100 (1)	≥100 – <1000 (2)	≥1000 (3)				
	n = 14 [43,8%]	n = 11 [34,4%]	n = 7 [21,9%]				
Возраст, полных лет	10,0 (6,0–13)	9,0 (6,5–10,5)	15,0 (12,5–15)	0,052	–	–	–
Пол мужской (абс. (%)) женский (абс. (%))	4/10 (28,6/71,4%)	6/5 (54,5/45,5%)	5/2 (71,4%/28,6%)	0,165	–	–	–
Рост, см	142 (115–163)	130 (123,5–142)	169 (152,5–171)	0,013*	0,430	0,004*	0,022*
ИМТ, кг/м ²	16,9 (16,6–18,8)	16,4 (15,2–18,5)	22,1 (18,8–23,6)	0,011*	0,648	0,004*	0,011*
СПБ, мг/м ² /24 ч	46,8 (18,0–68,7)	203 (172–257)	1165 (743–1700)	<0,001*	0,001*	0,002*	<0,001*
Мочевая кислота, ммоль/л	0,22 (0,19–0,25)	0,18 (0,15–0,19)	0,34 (0,25–0,37)	0,002*	0,122	0,001*	0,054
Холестерин крови, ммоль/л	4,8 (4,6–5,7)	5,4 (4,8–6,2)	6,8 (5,7–9,4)	0,019*	0,394	0,047*	0,005*
Триглицериды крови, ммоль/л	0,93 (0,72–1,74)	1,17 (0,75–1,52)	2,91 (1,7–3,8)	0,021*	0,867	0,016*	0,01*
ЛПНП, ммоль/л	1,89 (1,58–2,86)	2,44 (1,77–2,82)	2,48 (2,05–3,58)	0,492	–	–	–
ЛПВП, ммоль/л	1,63 (1,30–1,86)	1,98 (1,69–2,39)	1,78 (1,39–2,0)	0,466	–	–	–
Суммарный объем почек, см ³ /1,73м ² / %	179,1 (165–191,5)	192,1 (180–210,4)	257,3 (213,9–296,8)	0,032*	0,292	0,09	0,009*

Примечание – * различия показателей статистически значимы (p<0,05); ** количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка, а также показателей асимметрии и эксцесса; *** категориальные переменные представлены как количество (%), а номинальные переменные представлены как медиана и межквартильные интервалы (Me и IQR); **** сравнительный анализ качественных признаков был проведен с использованием точного критерия Фишера; ***** оценка различий 3 несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Краскела – Уоллиса.

Таблица 4.21 – Частота (%) изменений матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови (нг/мл и Ед/мл для ПАИ-I, активность) у детей с синдромом Альпорта в зависимости от суточной экскреции белка с мочой (мг/м²/24ч) (n = 32, %)

Факторы протеолиза в крови	Суточная потеря белка, мг/м ² /24ч									p**	V Крамера
	<100 (n = 14 [43,8%])			≥100 – <1000 (n = 11 [34,4%])			≥1000 (n = 7 [21,9%])				
	Абс.	%	q	Абс.	%	q	Абс.	%	q		
ММП-2 (нг/мл), снижение	4	28,6	0,29	5	45,5	0,46	0	0	0	0,106	–
ММП-3 (нг/мл), снижение	3	21,4	0,22	4	36,4	0,37	0	0	0	0,222	–
ММП-9 (нг/мл), снижение	7	50,0	0,50	6	54,5	0,55	5	71,4	0,72	0,739	–
ТИМП-1 (нг/мл), повышение	2	14,3	0,15	6	54,5	0,55	4	57,1	0,58	0,063	–
ТИМП-2 (нг/мл), повышение	0	0	0	1	9,1	0,09	2	28,6	0,29	0,087	–
ПАИ-I антиген (нг/мл), повышение	6	42,9	0,43	6	54,5	0,55	6	85,7	0,86	0,183	–
ПАИ-I активность (ед/мл), повышение	6	42,9	0,43	3	27,3	0,28	3	42,9	0,43	0,110	–

Таблица 4.22 – Частота (%) изменений матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в моче (нг/ммоль Cr и Ед/ммоль Cr для ПАИ-I, активность) у детей с синдромом Альпорта в зависимости от суточной экскреции белка с мочой (мг/м²/24ч) (n = 32, %)

Факторы протеолиза в моче (нг/ммоль Cr)	Суточная потеря белка, мг/м ² /24ч									p**	
	<100 (n = 14 [43,8%]) (1)			≥100 – <1000 (n = 11 [34,4%]) (2)			≥1000 (n = 7 [21,9%]) (3)				
	Абс.	%	q	Абс.	%	q	Абс.	%	q		
ММП-2/Cr, снижение	4	28,6	0,29	5	45,5	0,46	2	28,6	0,29	0,633	–
ММП-3/Cr, снижение	3	21,4	0,22	1	9,1	0,09	1	14,3	0,15	0,826	–
ММП-9/Cr, снижение	7	50	0,50	7	63,6	0,64	6	85,7	0,86	0,330	–
ТИМП-1/Cr, повышение	4	28,6	0,29	4	36,4	0,37	7	100	1,0	0,005*	p1-2 = 1,0 p2-3 = 0,013* p1-3 = 0,004*
ТИМП-2/Cr, повышение	0	0	0	1	9,1	0,09	2	28,6	0,29	0,087	–
ПАИ-I количество/Cr, повышение	6	42,9	0,43	5	45,5	0,46	4	57,1	0,58	0,902	–
ПАИ-I /Cr, активность (ед/ммоль Cr), повышение	4	28,6	0,29	1	9,1	0,09	4	57,1	0,58	0,090	–

Примечание – * различия показателей статистически значимы (p<0,05); ** сравнительный анализ качественных признаков был проведен с использованием точного критерия Фишера.

Таблица 4.23 – Медиана и межквартильные интервалы (Me и IQR) уровней ММП-2, ММП-3, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-2, ПАИ-I (антиген и активность) в крови (нг/мл и Ед/мл для ПАИ-I активность) у детей с синдромом Альпорта в зависимости от суточной экскреции белка с мочой (мг/м²/24 ч)

Факторы протеолиза (нг/мл)	Суточная потеря белка, мг/м ² /24ч						p**
	<100 (n = 14 [43,8%])		≥100 – <1000 (n = 11 [34,4%])		≥1000 (n = 7 [21,9%])		
	Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃	
ММП-2	328,5	296–389	310	293–331	370,5	332–422	0,186
ММП-3	2,09	0,86–4,82	2,6	1,73–5,36	3,9	2,84–4,96	0,226
ММП-9	235,5	169–275	232,5	145–322	249	205–281	0,750
ТИМП-1	92,6	66,2–114	103,0	84,3–119,5	131	65,5–134,5	0,065
ТИМП-2	92,75	80,5–112,5	84,2	74,25–128,5	109,2	93,5–134,7	0,726
ПАИ-I антиген, нг/мл	109,0	105–124	106,5	72,7–125	96,5	84,4–96,7	0,630
ПАИ-I активность, Ед/мл	8,3	4,2–9,0	9,57	5,35–10,6	9,44	8,43–12,7	0,360

Таблица 4.24 – Медиана и межквартильные интервалы (Me и IQR) уровней ММП-2, ММП-3, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-2, ПАИ-I (антиген и активность) в моче (нг/ммоль Cr и Ед/ммоль Cr для ПАИ-I, активность) у детей с синдромом Альпорта в зависимости от суточной экскреции белка с мочой (мг/м²/24 ч)

Факторы протеолиза (нг/ммоль Cr)	Суточная потеря белка, мг/м ² /24ч						p*	p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃
	<100 (n = 14) (1)		≥100 – <1000 (n = 11) (2)		≥1000 (n = 7) (3)					
	Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃				
ММП-2/Сг в моче	73,0	38,3–198	63,1	24–227	85	128–208	0,258	–	–	–
ММП-3/Сг в моче	1,08	1,08–5,0	1,94	1,0–5,0	2,04	1,1–7,5	0,405	–	–	–
ММП-9/Сг в моче	34,7	15,5–152	55,5	42,7–170	49,4	42,0–54,4	0,237	–	–	–
ТИМП-1/Сг в моче	250,0	119,3–440,5	390,1	83,4–475	1111,1	977–1270	0,021*	0,689	0,008*	0,024*
ТИМП-2/Сг в моче	902	661–1336	960,5	881–1253	1478	1136–2058	0,680	–	–	–
ПАИ- I количество/Сг в моче	2,0	1,17–48,0	2,56	1,2–18,9	4,31	1,19–49,3	0,534	–	–	–
ПАИ-I /Сг, Ед/ммоль Cr	2,0	1,2–2,45	2,87	1,69–2,87	9,52	1,56–16,1	0,972	–	–	–

Примечание – * различия показателей статистически значимы (p<0,05); ** оценка различий 3 несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Краскела–Уоллиса.

Также проведен анализ зависимости уровня суточной экскреции белка с мочой ($\text{мг}/\text{м}^2/24 \text{ ч}$) и матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов у детей с синдромом Альпорта в 2-х группах: с СПБ нефротического уровня (более или равно $1000 \text{ мг}/\text{м}^2/24 \text{ ч}$) – 7 детей (медиана возраста – 15 лет (12,5–15,0)), и СПБ меньше нефротического уровня (менее $1000 \text{ мг}/\text{м}^2/24 \text{ ч}$) – 25 детей (медиана возраста – 10,0 (6,0–13,0)).

Согласно анализу клинических показателей, в зависимости от уровня суточной потери белка дети с синдромом Альпорта были сопоставимы по возрасту ($p = 0,092$), гендерному признаку ($p = 0,209$), дозе получаемой терапии иАПФ ($p = 0,383$). Однако был установлен статистически значимо высокий рост ($p = 0,004$), ИМТ ($p = 0,001$), СПБ ($p = <0,001$), суммарный объем почек, скорректированный на поверхность тела ($p = 0,013$), у детей с СПБ с мочой нефротического уровня по сравнению с детьми с СПБ $<1000 \text{ мг}/\text{м}^2/24 \text{ ч}$ (таблица 4.25).

Таблица 4.25 – Характеристика клинических показателей пациентов с синдромом Альпорта в зависимости от выраженности суточной потери белка с мочой

Показатели (Me/Q ₁ –Q ₃) / (n/%)	Суточная потеря белка, $\text{мг}/\text{м}^2/24 \text{ ч}$		p (V Крамера)	ОШ (95% ДИ)
	<1000	≥ 1000		
	n = 25 [78,1%]	n = 7 [21,9%]		
Возраст, полных лет	10 (6,0–13,0)	15,0 (12,5–15,0)	0,092	–
Пол (М/Ж, абс/%)	10/15 (40%/60%)	5/2 (71,4%/28,6%)	0,209	–
Рост, см	134,0 (121–157,0)	169,0 (152,5–	0,004*	–
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	16,0 (15,3 – 18,8)	22,1 (18,8–23,7)	0,001*	–
СПБ, $\text{мг}/\text{кг}/24 \text{ ч}$	3,12 (1,33–7,75)	27,0 (20,9–47,1)	<0,001	–
СПБ, $\text{мг}/\text{м}^2/24 \text{ ч}$	87,7 (39,9–202,4)	1165 (743–1700)	<0,001	–
Функция слуха (СНТ): отсутствие нарушения слуха (абс. (%))	19 (76%)	2 (28,6%)	0,022* (0,413)	7,9 (1,2–51,8)
слух снижен (абс. (%))	6 (24%)	5 (71,4%)		
Доза иАПФ, $\text{мг}/\text{кг}/24 \text{ ч}$	0,110 (0,8–0,218)	0,100 (0,8–0,140)	0,383	–
Объем почек, $\text{см}^3/1,73 \text{ м}^2/\%$	188,0 (167–208,9)	257,3 (213,9–296,8)	0,013*	–

Примечание – * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); ** категориальные переменные представлены как количество (%), а номинальные переменные представлены как медиана и межквартильные интервалы (Me и IQR); *** сравнительный анализ качественных признаков был проведен с использованием точного критерия Фишера; **** оценка различий двух несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни.

Также сенсоневральная тугоухость статистически значимо чаще встречалась у детей с синдромом Альпорта с СПБ с мочой нефротического уровня по сравнению с детьми с СПБ $<1000 \text{ мг}/\text{м}^2/24 \text{ ч}$. Шансы выявления СПБ нефротического уровня увеличивались в 7,9 раз (95% ДИ: 1,2–51,8) при наличии сенсоневральной тугоухости у детей с синдромом Альпорта.

В результате проведенного анализа сравнения частоты изменения матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в зависимости от суточной экскреции белка с мочой,

стандартизированной на поверхность тела, в сыворотке крови не выявлено статистически значимых различий ($p \geq 0,05$) (таблица 4.26).

Таблица 4.26 – Частота (%) изменения факторов протеолиза в крови (нг/мл и Ед/мл для ПАИ-I, активность) в зависимости от уровня суточной экскреции белка с мочой ($\text{мг}/\text{м}^2/24\text{ч}$) у детей с синдромом Альпорта ($n = 32, \%$)

Факторы протеолиза	Суточная потеря белка, $\text{мг}/\text{м}^2/24\text{ч}$						p**	ОШ (95 % ДИ)
	<1000 (n = 25 [78,1%])			≥ 1000 (n = 7 [21,9%])				
	Абс.	%	q	Абс.	%	q		
ММП-2 (нг/мл), снижение	9	36	0,36	0	0	0	0,149	–
ММП-3 (нг/мл), снижение	7	28	0,28	0	0	0	0,169	–
ММП-9 (нг/мл), снижение	13	52	0,52	5	71,4	0,72	0,426	–
ТИМП-1 (нг/мл), повышение	8	32,0	0,32	4	57,1	0,58	0,379	–
ТИМП-2 (нг/мл), повышение	1	4,0	0,04	2	28,6	0,29	0,113	–
ПАИ-I антиген (нг/мл) повышение	12	48	0,48	6	85,7	0,86	0,104	–
ПАИ-I активность (ед/мл), повышение	9	36	0,36	3	42,9	0,43	0,112	–

Примечание – * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); ** сравнительный анализ качественных признаков был проведен с использованием точного критерия Фишера.

В результате проведенного анализа сравнения частоты изменения факторов протеолиза в моче был установлен статистически значимо высокий уровень ТИМП-1 в моче ($\text{нг}/\text{ммоль Cr}$) ($p = 0,002$) у детей с синдромом Альпорта нефротического уровня по сравнению с детьми с суточной экскрецией белка с мочой $< 1000 \text{ мг}/\text{м}^2/24 \text{ ч}$. Шансы выявления СПБ нефротического уровня при наличии повышенного уровня ТИМП-1 в моче возрастали в 1,87 раза (95% ДИ: 1,16–3,01). Теснота выявленной связи, оцененной с помощью V Крамера, была относительно сильной ($V = 0,563$) (таблица 4.27).

Таблица 4.27 – Частота (%) изменения факторов протеолиза в моче ($\text{нг}/\text{ммоль Cr}$ и Ед/ммоль Cr для ПАИ-I нг/мл) в зависимости от уровня суточной экскреции белка с мочой ($\text{мг}/\text{м}^2/24 \text{ ч}$) у детей с синдромом Альпорта ($n = 32, \%$)

Факторы протеолиза (нг/ммоль Cr)	Суточная потеря белка, $\text{мг}/\text{м}^2/24\text{ч}$						p**	V Кра мера	ОШ (95% ДИ)
	<1000 (n = 25 [78,1%])			≥ 1000 (n = 7 [21,9%])					
	Абс.	%	q	Абс.	%	q			
ММП-2/Cr, снижение	9	36	0,36	2	28,6	0,29	0,712	–	–
ММП-3/Cr, снижение	4	16	0,16	1	14,3	0,15	0,911	–	–
ММП-9/Cr, снижение	14	56	0,56	6	85,7	0,86	0,212	–	–
ТИМП-1/Cr, повышение	8	32	0,32	7	100	1,0	0,002*	0,563	1,87 (1,16–3,01)
ТИМП-2/Cr, повышение	1	4	0,04	2	28,6	0,29	0,113	–	–
ПАИ-I /Cr, повышение	11	44	0,44	4	57,1	0,58	0,678	–	–
ПАИ-I /Cr, активность (ед/ммоль Cr), повышение	5	20	0,20	4	57,1	0,58	0,076	–	–

Примечание – * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); ** сравнительный анализ качественных признаков был проведен с использованием точного критерия Фишера.

При проведении сравнительного анализа факторов протеолиза в крови в группе детей с синдромом Альпорта в зависимости от уровня суточной экскреции белка с мочой ($\text{мг}/\text{м}^2/24 \text{ ч}$) статистически значимых различий не выявлено ($p \geq 0,05$) (таблица 4.28).

Таблица 4.28 – Медиана и межквартильные интервалы (Me и IQR) уровней ММП-2, ММП-3, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-2, ПАИ-I (антиген и активность) в крови у детей с синдромом Альпорта в зависимости от суточной потери белка с мочой ($\text{мг}/\text{м}^2/24 \text{ ч}$)

Факторы протеолиза	Суточная потеря белка, $\text{мг}/\text{м}^2/24 \text{ ч}$				p**
	<1000 (n = 25 [78,1%])		≥ 1000 (n = 7 [21,9%])		
	Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃	
ММП-2, нг/мл	315,0	295–350	370,5	332–422	0,266
ММП-3, нг/мл	2,54	0,86–5,76	3,9	2,84–4,96	0,940
ММП-9, нг/мл	262,0	161–310	249	205–281	0,576
ТИМП-1, нг/мл	97,8	73,8–118	131	65,5–134,5	0,850
ТИМП-2, нг/мл	85,5	79,5–113	109,2	93,5–134,7	0,455
ПАИ-I антиген, нг/мл	109,0	83,5–124	96,5	84,4–96,7	0,699
ПАИ-I активность, ед/мл	9,44	8,43–12,7	9,44	8,43–12,7	0,437

При проведении сравнительного анализа факторов протеолиза в моче в зависимости от уровня суточной экскреции белка с мочой ($\text{мг}/\text{м}^2/24 \text{ ч}$) установлено, что средний уровень ТИМП-1 в моче (нг/ммоль Cr) статистически значимо выше у детей с СПБ нефротического уровня по сравнению с детьми с СПБ <1000 $\text{мг}/\text{м}^2/24 \text{ ч}$ ($p = 0,004$). Остальные факторы протеолиза, исследованные в моче, в зависимости от СПБ статистически значимых различий не имели ($p < 0,05$) (таблица 4.29).

Таблица 4.29 – Медиана и межквартильные интервалы (Me и IQR) уровней ММП-2, ММП-3, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-2, ПАИ-I (антиген и активность) в моче у детей с синдромом Альпорта в зависимости от суточной потери белка с мочой ($\text{мг}/\text{м}^2/24 \text{ ч}$)

Факторы протеолиза нг/ммоль Cr	Суточная потеря белка, $\text{мг}/\text{м}^2/24 \text{ ч}$				p**
	<1000 (n = 25 [78,1%])		≥ 1000 (n = 7 [21,9%])		
	Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃	
ММП-2/Cr в моче	74,1	38,3–204	85	128–208	0,109
ММП-3/Cr в моче	1,08	1,0–5,0	2,04	1,1–7,5	0,642
ММП-9/Cr в моче	44,4	32,6–152	49,4	42,0–54,4	0,867
ТИМП-1/Cr в моче	305,2	108,9–491	1111,1	977–1270	0,004*
ТИМП-2/Cr в моче	951,1	666–1361	1478	1136–2058	0,533
ПАИ-I количество/Cr в моче	2,00	1,69–48,2	4,31	1,19–49,3	0,862
ПАИ-I /Cr, Ед/ммоль Cr	2,00	1,69–2,87	9,52	1,56–16,1	0,83

Примечание – * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); ** оценка различий двух несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни.

При проведении сравнительного анализа коэффициентов ММП/ТИМП в крови у детей с синдромом Альпорта в зависимости от суточной экскреции белка с мочой ($\text{мг}/\text{м}^2/24 \text{ ч}$)

статистически значимых различий не выявлено ($p \geq 0,05$), а в моче установлены более низкий уровень ММП-3/ТИМП-1 ($p=0,047$) и ММП-9/ТИМП-1 ($p=0,038$) у детей с синдромом Альпорта с суточной потерей белка нефротического уровня по сравнению с детьми с СПБ менее 1000 мг/м²/24 ч ($p=0,038$) (таблицы 4.30–4.31).

Таблица 4.30 – Медиана и межквартильные интервалы (Ме/Q₁–Q₃) коэффициентов ММП/ТИМП в крови у детей с синдромом Альпорта в зависимости от суточной потери белка с мочой (мг/м²/24 ч)

Коэффициенты ММП/ТИМП	Суточная потеря белка, мг/м ² /24 ч				p**
	<1000 (n = 25 [78,1%])		≥1000 (n = 7 [21,9%])		
	Ме	Q ₁ –Q ₃	Ме	Q ₁ –Q ₃	
ММП-2/ТИМП-1, кровь	3,24	2,73–4,50	3,0	2,36–3,50	0,579
ММП-2/ТИМП-2, кровь	3,46	2,83–4,14	3,68	2,82–4,12	0,975
ММП-2/ПАИ-I, кровь	3,79	2,66–4,22	3,53	2,42–4,59	0,851
ММП-3/ТИМП-1, кровь	0,022	0,01–0,04	0,035	0,035–0,069	0,089
ММП-3/ТИМП-2, кровь	0,020	0,0076–0,034	0,041	0,038–0,042	0,096
ММП-9/ТИМП-1, кровь	1,85	1,13–4,13	1,87	1,82–3,88	0,711
ММП-9/ТИМП-2, кровь	2,23	1,28–3,46	2,148	1,65–2,90	0,680
ММП-9/ПАИ-I, кровь	2,69	1,68–3,04	1,93	1,52–2,89	0,640

Примечание – * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); ** – оценка различий двух несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни.

Таблица 4.31 – Медиана и межквартильные интервалы (Ме/Q₁–Q₃) коэффициентов ММП/ТИМП в моче у детей с синдромом Альпорта в зависимости от суточной потери белка с мочой (мг/м²/24 ч)

Коэффициенты ММП/ТИМП	Суточная потеря белка, мг/м ² /24 ч				p**
	<1000 (n = 25 [(78,1%])		≥1000 (n = 7 [21,9%])		
	Ме	Q ₁ –Q ₃	Ме	Q ₁ –Q ₃	
ММП-2/ТИМП-1, моча	0,285	0,122–0,707	0,144	0,057–0,506	0,671
ММП-2/ТИМП-2, моча	0,062	0,024–0,184	0,101	0,06–0,259	0,345
ММП-2/ПАИ-I, моча	4,60	0,493–6,0	5,7	3,0–12	0,177
ММП-3/ТИМП-1, моча	0,043	0,0022–0,129	0,001	0,0008–0,0018	0,047*
ММП-3/ТИМП-2, моча	0,012	0,0007–0,0019	0,001	0,0006–0,0013	0,508
ММП-9/ТИМП-1, моча	0,259	0,099–1,050	0,041	0,034–0,061	0,038*
ММП-9/ТИМП-2, моча	0,056	0,031–0,136	0,044	0,028–0,048	0,277
ММП-9/ПАИ-I, моча	3,66	0,696–7,1	15,8	12,5–28,0	0,941

Примечание – * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); ** – оценка различий двух несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни.

Таким образом, проведенный анализ связи факторов протеолиза в крови и моче у детей с синдромом Альпорта в зависимости от суточной экскреции белка с мочой, скорректированной на поверхность тела (мг/м²/24 ч), выявил следующие результаты: изменение факторов протеолиза в крови статистически значимых различий не имело ($p \geq 0,05$), установлены статистически значимые различия ТИМП-1 в моче (нг/ммоль Cr) ($p=0,005$) от уровня СПБ (мг/м²/24ч), частота

выявления повышенного уровня ТИМП-1 в моче чаще встречалась у детей с синдромом Альпорта с СПБ нефротического уровня по сравнению с детьми с отсутствием протеинурии ($p=0,004$) и СПБ более 100 мг и менее 1000 мг/м²/24 ч ($p=0,013$) (показатель составил 100% против 28,6 и 36,4% соответственно).

Сывороточные уровни факторов протеолиза у детей с синдромом Альпорта в зависимости от СПБ с мочой статистически значимых различий не имели, хотя определенная тенденция к повышению ТИМП-1 в моче по мере увеличения СПБ с мочой отмечалась ($p=0,063$).

Мочевой уровень ТИМП-1 (нг/ммоль Cr) был статистически значимо выше у детей с СПБ нефротического уровня по сравнению с детьми с СПБ $\geq 100 - < 1000$ (мг/м²/24ч) ($p=0,008$) и с отсутствием суточной протеинурии ($p=0,024$).

Для установления факторов риска выявления СПБ нефротического уровня проведен анализ зависимости уровня суточной экскреции белка с мочой (мг/м²/24 ч) и матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов у детей с синдромом Альпорта в 2 группах: с СПБ нефротического уровня (более или равно 1000 мг/м²/24 ч) и СПБ меньше нефротического уровня (менее 1000 мг/м²/24 ч).

Частота изменения факторов протеолиза в крови в зависимости от СПБ с мочой статистически была сопоставима в обеих группах ($p \geq 0,05$).

Частота повышения ТИМП-1 в моче (нг/ммоль Cr) была статистически значимо выше у детей с синдромом Альпорта нефротического уровня по сравнению с детьми с суточной экскрецией белка с мочой < 1000 мг/м²/24 ч ($p=0,002$). Шансы выявления СПБ нефротического уровня при наличии повышенного уровня ТИМП-1 в моче возрастали в 1,87 раза (95% ДИ: 1,16–3,01).

Также средний уровень ТИМП-1 в моче (нг/ммоль Cr) статистически значимо выше у детей с СПБ нефротического уровня по сравнению с детьми с СПБ < 1000 мг/м²/24 ч ($p=0,004$). Остальные факторы протеолиза, исследованные в моче, в зависимости от СПБ статистически значимых различий не имели ($p < 0,05$).

Установлен более низкий уровень ММП-9/ТИМП-1 ($p=0,038$) у детей с синдромом Альпорта с суточной потерей белка нефротического уровня по сравнению с детьми с СПБ менее 1000 мг/м²/24ч ($p=0,038$).

4.2.3 Уровень матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови и моче у детей с синдромом Альпорта в зависимости от наличия сенсоневральной тугоухости

Исследование матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови и моче у детей с синдромом Альпорта было проведено в зависимости от наличия сенсоневральной тугоухости, дети с синдромом Альпорта были разделены на 2 группы: у 11 детей была выявлена сенсоневральная тугоухость, у 21 ребенка – слух в норме. Группы статистически были сопоставимы по полу, возрасту и росту ($p \geq 0,05$) (таблица 4.32). У детей с наличием СНТ 1 степень была у 5 детей (15,6%), 2 степень – у 4 (12,5%), 3 степень имели 2 детей (6,3%) с синдромом Альпорта.

Таблица 4.32 – Характеристика пациентов с синдромом Альпорта в зависимости от отягощенной наследственности по ранней (до 30 лет) тХПН

Показатели (n/%) / (Me/Q ₁ -Q ₃) **	Сенсоневральная тугоухость		p***/****
	Нет (n=21 [65,6%])	Есть (n = 11 [34,4%])	
Пол (М/Ж, абс/%)	7/14 (33,1%/66,7%)	8/3 (72,7%/27,3%)	0,034*
Возраст, годы	9,0 (6,0–12,0)	14,0 (10,0–15,0)	0,014*
Рост, см	133 (118–152)	160 (142–169)	0,016*

Примечание – * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); ** категориальные переменные представлены как количество (%), а номинальные переменные представлены как медиана и межквартильные интервалы (Me и IQR); *** сравнительный анализ качественных признаков был проведен с использованием точного критерия Фишера; **** оценка различий двух несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни.

У мальчиков СНТ выявлялась чаще, чем у девочек ($p=0,034$). СПБ с мочой, стандартизированная на поверхность тела, статистически значимо выше у детей с синдромом Альпорта с СНТ ($p=0,025$; Me (Q₁–Q₃) – 82,4 (46,8–248) и 456 (151,8–1230) мг/м²/24 ч).

В результате сравнения уровня матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови и моче у детей с синдромом Альпорта в зависимости от наличия сенсоневральной тугоухости выявлен статистически значимо повышенный уровень ТИМП-1 в моче ($p=0,04$) у детей с синдромом Альпорта с сенсоневральной тугоухостью по сравнению с детьми с сохранным слухом. Однако при проведении частотного анализа повышения ТИМП-1 в моче (%) в зависимости от наличия СНТ у детей с синдромом Альпорта статистически значимых различий получено не было ($p=0,266$; 38,1% частота повышения у детей без СНТ против 63,6% – с СНТ; V Крамера = 0,243; ОШ (95% ДИ) 2,8 (0,62–12,8)).

Остальные факторы протеолиза в крови и моче у детей с синдромом Альпорта в зависимости от СНТ как в ходе сравнительного анализа, так и при проведении частотного анализа с использованием точного критерия Фишера статистически значимых различий не имели ($p \geq 0,05$) (таблица 4.33).

Таблица 4.33 – Медиана и межквартильные интервалы (Me и IQR) в крови (нг/мл) показателей системы MMPs (ММП-2, ММП-3, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-2, ПАИ-I) (нг/мл и Ед/мл) и моче (нг/ммоль Cr и Ед/ммоль Cr для ПАИ-I /Cr) у детей с синдромом Альпорта в зависимости от наличия сенсоневральной тугоухости

Факторы протеолиза в крови	Сенсоневральная тугоухость		p	Факторы протеолиза в моче	Сенсоневральная тугоухость		p*
	нет (n = 21 [65,6%])	есть (n = 11 [34,4%])			нет (n = 21 [65,6%])	есть (n = 11 [34,4%])	
	Me (Q ₁ –Q ₃)	Me (Q ₁ –Q ₃)			Me (Q ₁ –Q ₃)	Me (Q ₁ –Q ₃)	
ММП-2, нг/мл	315 (294–352)	346 (305–396)	0,187	ММП-2/Cr, нг/ммоль Cr	96,0 (48,0–213)	80,0 (24,0–135)	0,807
ММП-3, нг/мл	2,6 (1,9–4,82)	3,9 (0,86–4,96)	0,856	ММП-3/Cr, нг/ммоль Cr	3,0 (1,0–5,5)	2,96 (1,08–4,0)	0,101
ММП-9, нг/мл	161 (123–236)	264 (252–276)	0,264	ММП-9/Cr, нг/ммоль Cr	58,5 (42,3–68)	46,0 (40–57,0)	0,703
ТИМП-1, нг/мл	101,6 (71,1–138)	110 (86,3–119)	0,743	ТИМП-1/Cr, нг/ммоль Cr	295,2 (221–468)	1063 (83–1430)	0,04*
ТИМП-2, нг/мл	112,0 (84,2–117)	98,0 (77,0–128)	0,976	ТИМП-2/Cr, нг/ммоль Cr	881 (657–1009)	1028 (795–1478)	0,353
ПАИ-I антиген, нг/мл	105 (72,2–124)	106,5 (95,0–124)	0,58	ПАИ- I антиген/Cr, нг/ммоль Cr	3,03 (2,3–44,9)	1,78 (1,07–20,0)	0,91
ПАИ-I активность, Ед/мл	9,79 (6,88–17)	9,49 (7,43–13,6)	0,724	ПАИ-I /Cr, Ед/ммоль Cr	8,2 (1,37–10,7)	1,78 (1,08–3,75)	0,49

Примечание – * различия показателей статистически значимы (p<0,05); ** оценка различий двух несвязанных групп проводилась непараметрическим методом Манна–Уитни.

Таким образом, анализ связи факторов протеолиза в крови и моче у детей с синдромом Альпорта в зависимости от наличия сенсоневральной тугоухости статически значимых различий в крови не выявил ($p \geq 0,05$), а в моче был установлен статистически значимо высокий уровень ТИМП-1/Cr в моче у детей с синдромом Альпорта с наличием сенсоневральной тугоухости ($p=0,04$), чем в группе детей с сохранным слухом, однако при проведении сравнительного анализа с использованием точного критерия Фишера статически значимых различий получено не было ($p \geq 0,05$).

4.3 Прогностическое значение определения матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови и моче у детей с синдромом Альпорта. Показатели факторов протеолиза у детей с синдромом Альпорта в зависимости от характера течения

С целью определения матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в качестве факторов прогрессирования синдрома Альпорта все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от снижения рСКФ за год.

Медленно прогрессирующее течение синдрома Альпорта было у 23 (71,9%) ребенка (8 мальчиков и 15 девочек, медиана возраста – 10,0 лет (6,0–15,0)), прогрессирующее течение было у 9 (28,1%) детей (7 мальчиков и 2 девочки, медиана возраста – 14,0 лет (9,0–15,0)).

4.3.1 Сравнительный анализ ММП, ТИМП и коэффициентов ММП/ТИМП в сыворотке крови и моче в зависимости от характера течения синдрома Альпорта у детей

Дети с синдромом Альпорта, включенные в исследование, были статистически сопоставимы по возрасту, росту, ИМТ, длительности наблюдения в обеих группах в зависимости от характера течения ($p > 0,05$) (таблица 4.34).

Таблица 4.34 – Характеристика возраста, показателей физического развития у пациентов с синдромом Альпорта в зависимости от характера течения при включении в исследование

Показатели (n/%) / (Me/Q ₁ -Q ₃)	Характер течения синдрома Альпорта		p**
	(1) (n = 23 [71,9%])	(2) (n = 9 [28,1%])	
Возраст, годы	10 (7,0–14,0)	14,0 (9,0–15,0)	0,564
Рост, см	139 (124–157,5)	163 (142–170)	0,092
ИМТ, кг/м ²	16,6 (15,2–17,85)	21,14 (19,9–22,8)	0,001*
Длительность наблюдения, годы	5,0 (3,0–6,0)	5,5 (3,5–6,5)	0,982

Примечание – * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); ** оценка различий двух несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни; (1) – медленно прогрессирующее течение синдрома Альпорта; (2) – прогрессирующее течение синдрома Альпорта.

При сравнении показателей функции почек у детей с синдромом Альпорта в зависимости от характера течения было установлено, что фильтрационная функция почек (мл/мин/1,73 м²) статистически значимо ниже ($p=0,015$), а темпы снижения рСКФ в год (мл/мин/1,73 м²/год) – статистически значимо выше ($p=0,005$) у детей с прогрессирующим течением заболевания по сравнению с детьми с синдромом Альпорта в медленно прогрессирующим течением. Осмоляльность мочи, аммиак мочи, титрационная кислотность мочи, объем суточного диуреза статистически значимых различий в исследуемых группах не имели ($p \geq 0,05$) (таблица 4.35).

Таблица 4.35 – Характеристика фильтрационной и тубулярной функции почек у детей с синдромом Альпорта в зависимости от характера течения при включении в исследование

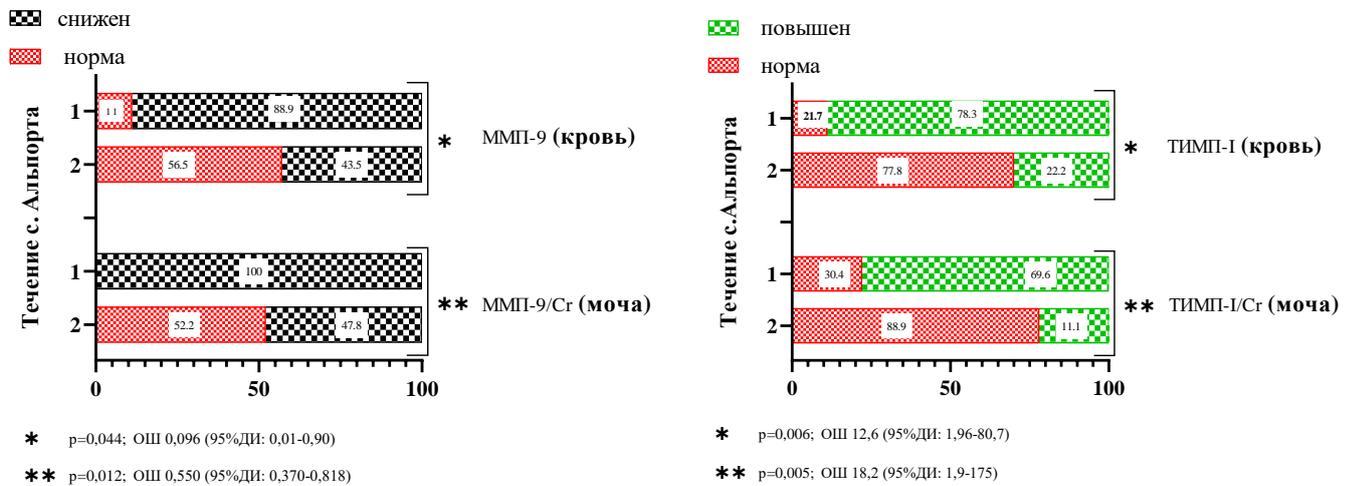
Показатели (n/%) / (Me/Q ₁ –Q ₃) **	Характер течения синдрома Альпорта		
	(1) (n = 23 [71,9%])	(2) (n = 9 [28,1%])	p***
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	118,9 (105–125)	105,1 (90–110)	0,015*
Темпы снижения рСКФ в год, мл/мин/1,73 м ² /год	-3,0 (-1,5 – -4,5)	-16 (-8,0 – -18,0)	0,005*
Осмоляльность мочи, мОсм/кг	491 (398–795)	437 (373–538)	0,063
Аммиак мочи, ммоль/24 ч	29,0 (24–36)	29,0 (28–43,7)	0,781
Титрационная кислотность мочи, ммоль/24 ч	33,0 (25–54)	37,0 (35–52)	0,594
Объем мочи, мл/м ² /24 ч	876 (654–1020)	733 (454–896)	0,563

Примечание – * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); ** номинальные переменные представлены как медиана и межквартильные интервалы (Me и IQR); *** оценка различий двух несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни; (1) медленно прогрессирующее течение синдрома Альпорта; (2) прогрессирующее течение синдрома Альпорта.

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 у детей с прогрессирующим течением синдрома Альпорта, чем 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 у детей с прогрессирующим течением заболевания, чем 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).



А

Б

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, $p < 0,05$

При сравнении средних уровней матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови у детей с синдромом Альпорта в зависимости от характера течения установлено статистически значимо низкий уровень ММП-9 в крови (нг/мл) у детей с прогрессирующим течением по сравнению с медленно прогрессирующим ($p=0,032$) (таблица 4.36).

Таблица 4.36 – Медиана и межквартильные интервалы (Me/Q₁-Q₃) матричных ММП-2, ММП-3, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-2 (нг/мл) и ПАИ-I (нг/мл и Ед/мл) в крови у детей с синдромом Альпорта в зависимости от характера течения

Факторы протеолиза	Характер течения синдрома Альпорта				p**
	(1) (n = 23 [71,9%])		(2) (n = 9 [28,1%])		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
ММП-2, нг/мл	374	346–422	307	293–334	0,340
ММП-3, нг/мл	2,8	0,86–2,95	3,90	3,36–4,36	0,221
ММП-9, нг/мл	267	159–322	180	163–249	0,032*
ТИМП-1, нг/мл	88,5	73,8–110	103	77,5–132	0,06
ТИМП-2, нг/мл	87	77–112	107,3	107–130	0,07
ПАИ-I антиген, нг/мл	97,8	94–112	109	72,2–123,5	0,823
ПАИ-I активность, Ед/мл	9,54	6,0–11,9	11,1	10,0–17,1	0,453

Примечание – * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); ** оценка различий двух несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни; (1) медленно прогрессирующее течение синдрома Альпорта; (2) прогрессирующее течение синдрома Альпорта.

По результатам проведенного анализа мочевых уровней факторов протеолиза в зависимости от характера течения выявлен статистически значимо высокий мочевой уровень ТИМП-1 (нг/ммоль Cr) у детей с синдромом Альпорта с прогрессирующим течением заболевания по сравнению с медленно прогрессирующим ($p=0,016$) (таблица 4.37).

Таблица 4.37 – Медиана и межквартильные интервалы (Me/Q₁-Q₃) матричных ММП-2, ММП-3, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-2 (нг/мл) и ПАИ-I (нг/мл и Ед/мл) в моче у детей с синдромом Альпорта в зависимости от характера течения

Факторы протеолиза (нг/ммоль Cr)	Характер течения синдрома Альпорта				p
	(1) (n = 23 [71,9%])		(2) (n = 9 [28,1%])		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
ММП-2/Cr в моче	85	42,5–207	75	37,0–161	0,110
ММП-3/Cr в моче	1,50	1,05–4,1	2,04	1,7–6,25	0,390
ММП-9/Cr в моче	53,3	38,6–133	42,7	29,5–73,3	0,288
ТИМП-1/Cr в моче	169,6	84,2–391	571	442,7–977	0,016*
ТИМП-2/Cr в моче	904	815–1419	963	666–1634	0,160
ПАИ- I количество/Cr в моче	2,3	1,47–49	10,4	1,47–67,6	0,949
ПАИ-I/Cr активность (ед/ммоль Cr)	3,75	1,56–12,2	9,48	2,2–16,1	0,151

Примечание – * различия показателей статистически значимы ($p<0,05$); ** оценка различий двух несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни; (1) медленно прогрессирующее течение синдрома Альпорта; (2) прогрессирующее течение синдрома Альпорта

При проведении сравнительного анализа коэффициентов ММП/ТИМП в крови у детей с синдромом Альпорта в зависимости от характера течения статистически значимых различий выявлено не было ($p\geq 0,05$) (таблица 4.38).

Таблица 4.38 – Медиана и межквартильные интервалы (Me/Q₁-Q₃) коэффициентов ММП/ТИМП в моче у детей с синдромом Альпорта в зависимости от характера течения

Коэффициенты ММП/ТИМП	Характер течения синдрома Альпорта				p**
	(1) (n = 23 [71,9%])		(2) (n = 9 [28,1%])		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
ММП-2/ТИМП-1, кровь	3,24	2,73–4,5	3,02	2,36–4,22	0,554
ММП-2/ТИМП-2, кровь	3,94	2,88–4,18	2,903	2,78–3,87	0,951
ММП-2/ПАИ-I, кровь	3,70	2,95–4,32	3,73	2,35–4,04	0,556
ММП-3/ТИМП-1, кровь	0,025	0,011–0,035	0,048	0,018–0,090	0,247
ММП-3/ТИМП-2, кровь	0,028	0,010–0,042	0,019	0,014–0,073	0,735
ММП-9/ТИМП-1, кровь	2,89	1,84–4,17	1,68	1,07–3,31	0,05
ММП-9/ТИМП-2, кровь	2,40	1,305–4,155	1,69	1,63–2,155	0,713
ММП-9/ПАИ-I, кровь	2,04	1,52–2,87	2,113	1,762–2,92	0,684

Примечание – * различия показателей статистически значимы ($p<0,05$); ** оценка различий двух несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни; (1) медленно прогрессирующее течение синдрома Альпорта; (2) прогрессирующее течение синдрома Альпорта.

При сравнении мочевых уровней коэффициентов ММП/ТИМП у детей с синдромом Альпорта в зависимости от характера течения статистически значимых различий выявлено не было, однако, учитывая близость уровня значимости к критическому значению, считаем возможным отметить тенденцию к снижению коэффициента ММП-9/ТИМП-1 в моче у детей с прогрессирующим течением заболевания по сравнению с медленно прогрессирующим ($p=0,061$) (таблица 4.39).

Таблица 4.39 – Медиана и межквартильные интервалы (Me/Q_1-Q_3) коэффициентов ММП/ТИМП в крови у детей с синдромом Альпорта в зависимости от характера течения

Коэффициенты ММП/ТИМП	Характер течения синдрома Альпорта				p**
	(1) (n = 23 [71,9%])		(2) (n = 9 [28,1%])		
	Me	Q_1-Q_3	Me	Q_1-Q_3	
ММП-2/ТИМП-1, моча	0,383	0,115–0,752	0,144	0,095–0,184	0,317
ММП-2/ТИМП-2, моча	0,076	0,02–0,197	0,053	0,028–0,153	0,931
ММП-2/ПАИ-I, моча	4,60	0,359–37,7	15,7	1,28–67,9	0,402
ММП-3/ТИМП-1, моча	0,0031	0,005–0,0105	0,003	0,0015–0,013	0,340
ММП-3/ТИМП-2, моча	0,0012	0,0007–0,002	0,0008	0,0005–0,0012	0,304
ММП-9/ТИМП-1, моча	0,269	0,089–1,20	0,054	0,035–0,212	0,061
ММП-9/ТИМП-2, моча	0,054	0,035–0,212	0,047	0,033–0,061	0,514
ММП-9/ПАИ-I, моча	6,19	0,228–46,5	4,7	1,16–28,6	0,910

Примечание – * различия показателей статистически значимы ($p<0,05$); ** оценка различий двух несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни; (1) медленно прогрессирующее течение синдрома Альпорта; (2) прогрессирующее течение синдрома Альпорта.

Таким образом, у 28,1% исследуемых детей с синдромом Альпорта было прогрессирующее течение заболевания, у 71,9% – медленно прогрессирующее. Проведенный анализ связи уровня факторов протеолиза в крови и моче в зависимости от характера течения показал, что частота снижения ММП-9 и повышения ТИМП-1 как в крови (88,9 против 43,5% и 77,8 против 21,7%; $p=0,044$ и $0,006$ соответственно), так и в моче (100% против 47,8% и 88,9% против 30,4%; $0,012$ и $0,005$ соответственно) статистически значимо чаще была выявлена у детей с синдромом Альпорта с прогрессирующим течением заболевания, чем при медленно прогрессирующем, что позволяет использовать эти факторы протеолиза в качестве факторов прогрессирования синдрома Альпорта у детей.

Сывороточный уровень ММП-9 в крови (нг/мл) был статистически значимо более низким ($p=0,032$), а мочевой уровень ТИМП-1 (нг/ммоль Cr) – более высоким ($p=0,016$), у детей с синдромом Альпорта с прогрессирующим течением заболевания по сравнению детьми с

медленно прогрессирующим.

При проведении сравнительного анализа коэффициентов ММП/ТИМП в крови и моче статистически значимых различий у детей с синдромом Альпорта в зависимости от характера течения выявлено не было ($p \geq 0,05$), однако следует отметить тенденцию к более низкому уровню коэффициента ММП-9/ТИМП-1 в крови ($p=0,05$) и моче ($p=0,061$) у детей с синдромом Альпорта с прогрессирующим течением заболевания, чем с медленно прогрессирующим, в связи с приближением уровня значимости к критическому.

4.3.2 Уровень факторов протеолиза у детей с синдромом Альпорта в зависимости от функциональных критериев прогрессирования: рСКФ, суточной потери белка с мочой, темпов снижения скорости фильтрационной функции почек в год

С целью определения связи матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови и моче с **функциональными критериями прогрессирования синдрома Альпорта**, нами были определены следующие функциональные критерии прогрессирования, которые разделены на 2 типа: базовые значения – это рСКФ по Шварцу ($\text{мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$; $(\text{Ме}/Q_1-Q_3) - 113,4 (105-131,8)$), суточная потеря белка с мочой ($\text{мг}/\text{м}^2/24 \text{ ч}$; $(\text{Ме}/Q_1-Q_3) - 163,7 (56,9-553)$), также изменение показателей в год: темпы снижения скорости фильтрационной функции почек в год ($\Delta \text{мл/мин}/1,73 \text{ м}^2/\text{год}$; $(\text{Ме}/Q_1-Q_3) - 5,0 (2,0-16,0)$).

Для определения наиболее значимых факторов прогрессирования был проведен корреляционный анализ матриксных металлопротеиназ, их ингибиторов, а также их коэффициентов с функциональными критериями прогрессирования синдрома Альпорта для выявления статистически значимых факторов, которые будут включены в многофакторный анализ для выявления независимых предикторов прогрессирования.

(1) Согласно результатам проведенного корреляционного анализа **рСКФ по Шварцу ($\text{мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$)** с матриксными металлопротеиназами, их ингибиторами в крови у детей с синдромом Альпорта получены следующие результаты: были установлены статистически значимые обратные корреляционные взаимосвязи заметной тесноты с ТИМП-1 и ТИМП-2 в моче ($r_{xy} = -0,655$; $p=0,003$ и $r_{xy} = -0,638$; $p=0,004$ соответственно) (таблица 4.40).

При оценке корреляционной связи между коэффициентом ММП/ТИМП в крови с рСКФ были получены статистически значимые, прямые, заметной силы по шкале Чеддока корреляционные связи рСКФ и ММП-2/ТИМП-1 ($p=0,007$) и ММП-9/ТИМП-1 ($p=0,005$) в моче (таблица 4.41).

Таблица 4.40 – Корреляционная связь матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови и моче с рСКФ (мл/мин/1,73 м²) у детей с синдромом Альпорта

Характеристика КА***	Факторы протеолиза						
	ММП (нг/мл) /ММП/Сг мочи, нг/ммоль Сг			ТИМП (нг/мл) / нг/ммоль Сг		ПАИ-I	
						антиген	активность
	2	3	9	1	2	нг/мл / нг/ммоль Сг	Ед/мл / Ед/ммоль Сг
Кровь							
ρ Спирмена	-0,133	-0,132	0,077	-0,215	0,224	-0,259	-0,098
p value	0,537	0,580	0,719	0,350	0,292	0,299	0,699
Сила связи	–	–	–	–	–	–	–
Моча							
ρ Спирмена	0,086	0,062	0,114	-0,655	-0,638	0,170	0,126
p value	0,649	0,740	0,542	0,003*	0,004*	0,378	0,514
Сила связи	–	–	–	з****	з****	–	–

Примечание – * различия показателей статистически значимы (p<0,05); ** корреляционная связь между количественными показателями выявлялась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена; *** характеристика КА – характеристика корреляционного анализа; **** заметная.

Таблица 4.41 – Корреляционная связь коэффициентов матричных металлопротеиназ к их ингибиторам в крови и моче с рСКФ (мл/мин/1,73 м²) у детей с синдромом Альпорта

Коэффициент факторов протеолиза	Характеристика корреляционного анализа		
	ρ Спирмена, r _{xy}	p value	Сила связи
Кровь			
ММП-2/ТИМП-1, кровь	0,056	0,820	–
ММП-2/ТИМП-2, кровь	-0,266	0,209	–
ММП-2/ПАИ-I, кровь	-0,053	0,834	–
ММП-3/ТИМП-1, кровь	-0,389	0,09	–
ММП-3/ТИМП-2, кровь	-0,529	0,290	–
ММП-9/ТИМП-1, кровь	0,102	0,679	–
ММП-9/ТИМП-2, кровь	0,004	0,985	–
МП-9/ПАИ-I, кровь	0,087	0,731	–
Моча			
ММП-2/ТИМП-1, моча	0,478	0,007	заметная
ММП-2/ТИМП-2, моча	-0,069	0,712	–
ММП-2/ПАИ-I, моча	-0,056	0,770	–
ММП-3/ТИМП-1, моча	0,413	0,210	–
ММП-3/ТИМП-2, моча	-0,119	0,523	–
ММП-9/ТИМП-1, моча	0,493	0,005	заметная
ММП-9/ТИМП-2, моча	0,026	0,888	–
ММП-9/ПАИ-I, моча	-0,122	0,522	–

(2) Проведен корреляционный анализ **СПБ с мочой (мг/м²/24 ч)** с матричными металлопротеиназами, их ингибиторами и коэффициентами ММП/ТИМП у детей с синдромом Альпорта.

При сопоставлении СПБ с мочой с матричными металлопротеиназами, их ингибиторами в крови и моче были установлены статистически значимые прямые корреляционные взаимосвязи высокой тесноты с ТИМП-1 и ТИМП-2 в моче ($r_{xy}=0,812$; $p<0,001$ и $r_{xy}=0,811$; $p<0,001$ соответственно).

При проведении корреляционного анализа СПБ с мочой и коэффициентами ММП/ТИМП в крови и моче статистически значимых взаимосвязей получено не было ($p\geq 0,05$) (таблица 4.42).

Таблица 4.42 – Корреляционная связь коэффициентов матричных металлопротеиназ к их ингибиторам в крови и моче с суточной потерей белка с мочой (мг/м²/24 ч) у детей с синдромом Альпорта

Коэффициент факторов протеолиза	Характеристика корреляционного анализа		
	ρ Спирмена, r_{xy}	p value	Сила связи
Кровь			
ММП-2/ТИМП-1, кровь	-0,409	0,08	–
ММП-2/ТИМП-2, кровь	-0,153	0,475	–
ММП-2/ПАИ-I, кровь	0,08	0,729	-
ММП-3/ТИМП-1, кровь	0,159	0,502	–
ММП-3/ТИМП-2, кровь	0,196	0,420	–
ММП-9/ТИМП-1, кровь	0,047	0,847	–
ММП-9/ТИМП-2, кровь	-0,057	0,791	–
ММП-9/ПАИ-I, кровь	0,222	0,376	–
Моча			
ММП-2/ТИМП-1, моча	-0,055	0,770	–
ММП-2/ТИМП-2, моча	0,153	0,411	–
ММП-2/ПАИ-I, моча	0,104	0,585	–
ММП-3/ТИМП-1, моча	-0,206	0,267	–
ММП-3/ТИМП-2, моча	-0,07	0,709	–
ММП-9/ТИМП-1, моча	-0,211	0,255	–
ММП-9/ТИМП-2, моча	-0,034	0,856	–
ММП-9/ПАИ-I, моча	-0,55	0,772	–
Примечание – * различия показателей статистически значимы ($p<0,05$); ** корреляционная связь			

(3) Был проведен корреляционный анализ **темпов снижения рСКФ в год (Δ мл/мин/1,73 м²/год)** с матричными металлопротеиназами, их ингибиторами и коэффициентами ММП/ТИМП у детей с синдромом Альпорта. При корреляционном анализе **темпов снижения рСКФ в год (Δ мл/мин/1,73 м²/год)** с матричными металлопротеиназами, их ингибиторами была установлена статистически значимая прямая связь высокой тесноты с ПАИ-I в крови (p

Спирмена=0,823; $p=0,04$) и обратные высокой тесноты связи с ММП-2/ПАИ-I в моче (ρ Спирмена=-0,829; $p=0,042$) (таблицы 4.43–4.44).

Таблица 4.43 – Корреляционная связь матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови и моче с темпами снижения рСКФ в год (мл/мин/1,73 м²/год) у детей с синдромом Альпорта

Характеристика КА***	Факторы протеолиза						
	ММП (нг/мл) / ММП/Сг мочи, нг/ммоль Сг			ТИМП (нг/мл) / нг/ммоль Сг		ПАИ-I	
	2	3	9	1	2	антиген нг/мл /нг/ммоль Сг	активность Ед/мл /Ед/ммоль Сг
Кровь							
ρ Спирмена	-0,411	0,558	0,293	0,546	0,952	0,500	0,623
p value	0,559	0,442	0,707	0,341	0,048	0,098	0,134
Сила связи	–	–	–	–	–	–	–
Моча							
ρ Спирмена	-0,683	0,629	0,509	0,483	0,131	0,631	0,823
p value	0,134	0,181	0,303	0,332	0,804	0,179	0,044
Сила связи	–	–	–	–	–	–	высокая

Примечание – * различия показателей статистически значимы ($p<0,05$); ** корреляционная связь между количественными показателями выявлялась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена; *** характеристика КА (корреляционного анализа).

Таблица 4.44 – Корреляционная связь коэффициентов матричных металлопротеиназ к их ингибиторам в крови и моче с темпами снижения рСКФ в год (мл/мин/1,73 м²/год) у детей с синдромом Альпорта

Коэффициент факторов протеолиза	Характеристика корреляционного анализа		
	ρ Спирмена, r_{xy}	p value	Сила связи
Кровь			
ММП-2/ТИМП-1, кровь	-0,259	0,833	–
ММП-2/ТИМП-2, кровь	-0,706	0,294	–
ММП-2/ПАИ-I, кровь	-0,857	0,143	–
ММП-3/ТИМП-1, кровь	-0,510	0,490	–
ММП-3/ТИМП-2, кровь	-0,743	0,466	–
ММП-9/ТИМП-1, кровь	0,123	0,921	–
ММП-9/ТИМП-2, кровь	-0,107	0,893	–
ММП-9/ПАИ-I, кровь	0,293	0,707	–
Моча			
ММП-2/ТИМП-1, моча	-0,729	0,100	–
ММП-2/ТИМП-2, моча	-0,722	0,105	–
ММП-2/ПАИ-I, моча	-0,829	0,042	высокая
ММП-3/ТИМП-1, моча	-0,637	0,173	–
ММП-3/ТИМП-2, моча	0,627	0,183	–
ММП-9/ТИМП-1, моча	0,460	0,358	–

Продолжение таблицы 4.44

ММП-9/ТИМП-2, моча	0,407	0,424	–
ММП-9/ПАИ-I, моча	-0,371	0,468	–
Примечание – * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); ** корреляционная связь между количественными показателями выявлялась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена; *** характеристика КА (корреляционного анализа).			

Согласно результатам проведенного корреляционного анализа, матричных металлопротеиназ и их ингибиторов, а также их коэффициентов в крови и моче с функциональными критериями прогрессирования синдрома Альпорта получены следующие результаты:

1. рСКФ по Шварцу (мл/мин/1,73 м²) имел обратные корреляционные взаимосвязи заметной тесноты с ТИМП-1 и ТИМП-2 в моче, также получены прямые, заметной силы по шкале Чеддока корреляционные связи рСКФ и ММП-2/ТИМП-1 и ММП-9/ТИМП-1 в моче.

2. При корреляционном анализе СПБ с мочой (мг/м²/24 ч) с матричными металлопротеиназами, их ингибиторами в крови и моче были установлены статистически значимые, прямые корреляционные взаимосвязи высокой тесноты с ТИМП-1 и ТИМП-2 в моче. При проведении корреляционного анализа СПБ с мочой и коэффициентами ММП/ТИМП в крови и моче, статистически значимых взаимосвязей получено не было.

3. Проведенный корреляционный анализ темпов снижения рСКФ в год (Δ мл/мин/1,73 м²/год) с матричными металлопротеиназами, их ингибиторами и коэффициентами ММП/ТИМП у детей с синдромом Альпорта установил статистически значимую прямую связь высокой тесноты с ПАИ-I в крови и обратные высокой тесноты связи с ММП-2/ПАИ-I в моче.

Таким образом, анализ связи факторов протеолиза в крови и моче с функциональными критериями прогрессирования синдрома Альпорта, такими как рСКФ по Шварцу (мл/мин/1,73 м²), суточная потеря белка с мочой (мг/м²/24 ч) и темпы снижения скорости фильтрационной функции почек в год (Δ мл/мин/1,73 м²/год) наиболее сильные корреляционные связи (выше градации «заметная» по шкале Чеддока), подтвержденные проведением линейного регрессионного анализа показал с ТИМП-1 и ТИМП-2 в моче, а также с ПАИ-I (активность) в крови, что свидетельствует о наличии тесной взаимосвязи данных факторов протеолиза с функциональными критериями прогрессирования и возможности их использования в качестве маркеров наиболее неблагоприятного исхода заболевания у детей с синдромом Альпорта.

4.3.3 Прогностические критерии неблагоприятного течения заболевания у детей с синдромом Альпорта

Прогноз больных с синдромом Альпорта, как и АДПБП, – актуальная задача современной нефрологии для выявления пациентов с высоким риском быстрого прогрессирования на ранней стадии заболевания.

Значимость изучаемых факторов системы протеолиза, а также их коэффициентов в крови и моче для прогноза прогрессирования синдрома Альпорта оценивали в группе детей с СА. В качестве анализа чувствительности при оценке значимости изучаемых параметров в прогнозе СА была обозначена клинически значимая точка – прогрессирующее течение.

С целью разработки прогностической модели, объединяющей как возможность предсказания на основании факторов протеолиза в крови и моче, так и коэффициентов ММП/ТИМП, нами был использован метод дискриминантного анализа. В качестве зависимой переменной был выбран факт быстро прогрессирующего течения синдрома Альпорта – быстро прогрессирующее течение синдрома Альпорта определялось при снижении рСКФ на $\geq 30\%$ за 2 года от исходного уровня, в качестве независимых переменных – факторы протеолиза в крови и моче.

Нами была разработана прогностическая модель, позволяющая классифицировать исследуемых по прогрессирующему течению синдрома Альпорта, с помощью метода дискриминантного анализа с пошаговым отбором факторов.

Для определения независимых лабораторных предикторов прогрессирования синдрома Альпорта у детей в многофакторный дискриминантный анализ были включены статистически значимые факторы, которые были определены методом однофакторного линейного регрессионного анализа. Независимым предиктором прогрессирования синдрома Альпорта определен ТИМП-1 в моче (нг/ммоль Cr) (таблица 4.45).

Таблица 4.45 – 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 м ² за 1 год и/или на $\geq 2,5$ мл/мин/1,73 м ² в год в течение 5 лет.	

Нами была разработана прогностическая модель, позволяющая классифицировать исследуемых по риску быстро прогрессирующего течения синдрома Альпорта, с помощью метода дискриминантного анализа с пошаговым отбором факторов. Полученная функция представлена

ниже:

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

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).

Исходя из коэффициентов дискриминантной функции, отмечалось увеличение вероятности прогрессирующего течения синдрома Альпорта при увеличении значений ТИМП-1 в моче (нг/ммоль Cr).

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

Таким образом, 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.

Чувствительность разработанной модели составила 87,0%, а специфичность – 100%, 79,3% исходных показателей классифицировано верно.

Данная модель показала высокую точность прогноза, что было подтверждено проведением ROC-анализа (рисунок 4.2, таблица 4.46).

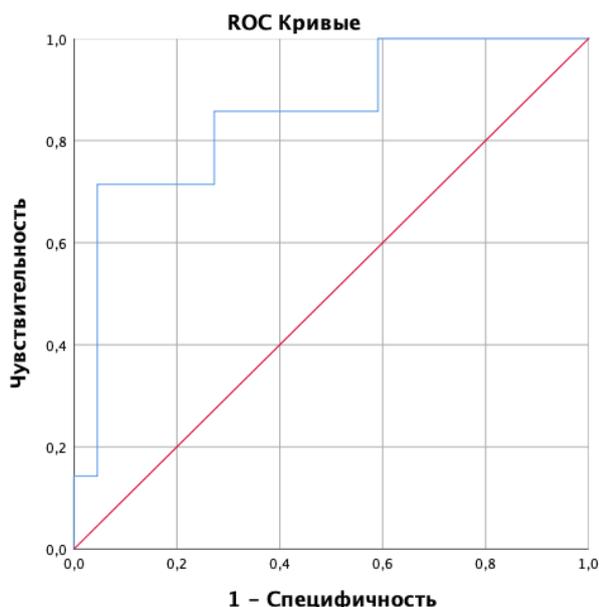


Рисунок 4.2 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности прогрессирующего течения синдрома у детей

Таблица 4.46 – Проверка модели прогнозирования течения синдрома Альпорта на пациентах, включенных в исследование

Исходные данные		Предиктор прогрессирования	Константа дискриминации/ сравнение	
Пациент	Прогр. течение* (нет/да)	ТИМП-1 в моче (нг/ммоль Cr)	«У»	«У» vs const.d»
(4) Глеб М., 9 лет	да	844	1,66	1,66>0,477
(5) Муслим Т., 11 лет	да	461	0,77	0,77>0,477
(6) Анастасия Г., 6 лет	нет	83,4	-0,109	-0,109<0,477

Примечание – *Прогр. течение – 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; const.d – константа дискриминации; «У» – значение дискриминантной функции.

AUC (площадь под ROC-кривой) составила $0,851 \pm 0,087$ (95% ДИ: 0,680 – 1,0). Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,006$). Качество модели – очень хорошее ($>0,8$).

Таким образом, можно заключить, что ТИМП-1 в моче (нг/ммоль Cr) – это независимый фактор, связанный с более быстрым прогрессированием синдрома Альпорта у детей. Этот предиктор позволяет нам выявлять пациентов с высокой вероятностью более быстрого прогрессирования в тех случаях, когда нет возможности доступа к генетическому анализу, или в перспективе для отбора пациентов в качестве кандидатов для возможных будущих методов лечения, которые демонстрируют долгосрочные преимущества в замедлении прогрессирования ХБП (когда необходимо сопоставлять риски от побочных эффектов и замедления прогрессирования, например, в настоящее время это лечение бордоксолоном, который разрешен к применению в некоторых странах, кроме РФ).

Клинический пример № 4 ($-0,305 + 0,00234 * 844 = 1,66$)

Клинический пример № 5 ($-0,305 + 0,00234 * 461 = 0,77$)

Клинический пример № 6 ($-0,305 + 0,00234 * 83 = -0,109$).

Клинический пример № 4

Глеб М., 9 лет на момент включения в исследование, история болезни №5799/2008, 6588/2010, 5838/2012, 6222/2014, 7136/2016, 7406/2017, 7949/2019.

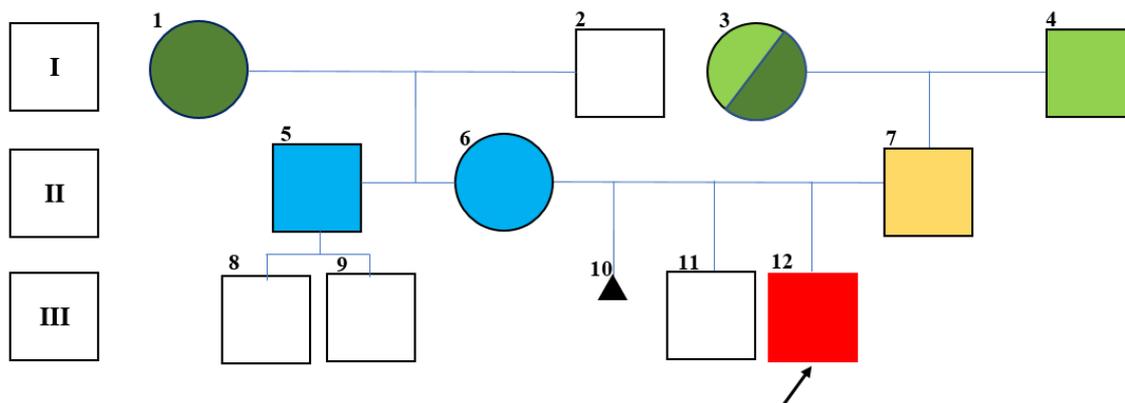
Основной диагноз: синдром Альпорта с тугоухостью.

Осложнение: нефротический синдром, активность 1-2 ст. (с 16 лет). Нефрогенная артериальная гипертензия, медикаментозно скорректированная. Двусторонняя сенсоневральная тугоухость 1 степени. Вторичный гиперпаратиреоз. Системная остеопения.

Диагноз сопутствующий: герпетический кератоконъюнктивит, стойкое помутнение роговицы, центральное. Гиперметропия слабой степени. Дистрофия сетчатки?

Anamnesis vitae: ребенок из семьи с отягощенной наследственностью по патологии ОМС

(у мамы – хронический пиелонефрит на фоне мочекаменной болезни, ОАМ от 05.2019 г. – норма), также по заболеваниям ССС (ИБС, АГ), бронхиальной астме, астигматизму (рисунок 4.3).



Примечание – I¹ – АГ; I³ – АГ, ИБС (ишемическая болезнь сердца); I⁴ – ИБС; II⁵, II⁶ – астигматизм; II⁷ – бронхиальная астма; III¹⁰ – медицинский аборт; III¹² – X-сцепленный синдром Альпорта

Рисунок 4.3 – Фрагмент родословной Глеба М.

Ребенок от III беременности (I беременность – медицинский аборт по желанию матери, II беременность – рождение здорового мальчика), протекавшей благоприятно. Роды II, строчные, физиологичные. Масса тела при рождении – 3820 г (90%), длина тела – 55 см (>99%), оценка по шкале Апгар – 8/8 баллов. Период новорожденности протекал без особенностей. Раннее развитие в соответствии с возрастом. До 11-летнего возраста отмечалось недержание мочи при смехе.

Anamnesis morbi: изменения в анализах мочи в виде микрогематурии до «сплошь» выявлены в возрасте 3,5 лет. Мочевой синдром носил постоянный характер с эпизодами макрогематурии на фоне интеркуррентных заболеваний.

Впервые в отдел наследственных и приобретенных болезней почек Института педиатрии имени Ю.Е. Вельтищева ребенок был госпитализирован в 10.2007 г. в возрасте 5 лет для первичного нефрологического обследования, уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики ведения. При поступлении жалобы на изменения в анализах мочи в виде гематурии, макрогематурия, усиливающаяся при интеркуррентных заболеваниях. Самочувствие хорошее. При осмотре физическое развитие среднее, гармоничное (рост – 105 см (75%), масса тела – 16 кг (50%), S поверхности тела – 0,68), кожные покровы чистые, сухие, слизистые чистые. Периферических отеков нет. Катаральных явлений нет. Аускультативно – в легких дыхание проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД при разовых измерениях методом Короткова – от 90/60 до 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Стул регулярный. Диурез адекватный по отношению к выпитой жидкости. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Дизурических явлений нет. Моча: прозрачность неполная.

По результатам обследования: клинический анализ крови (Hb 126 г/л) и КОС – норма. Фильтрационная функция почек сохранна (креатинин – 36 мкмоль/л, рСКФ по Шварцу – 141 мл/мин/1,73 м², общий белок – 63 г/л (N 58–82), альбумины – 54% (N 52–66), мочевины – 3,4 ммоль/л (N 1,7–8,3), мочевая кислота – 0,15 ммоль/л (N 0,17–0,41), холестерин – 4,3 ммоль/л (N до 6,7), триглицериды – 1,98 ммоль/л (N до 1,7), натрий – 137 ммоль/л (N 135–147), кальций общий – 2,43 ммоль/л (N 2,02–2,6), кальций ионизированный – 1,17 ммоль/л (N 1,13–1,32). Коагулограмма норма. В общем анализе мочи удельный вес – 1006, протеинурия – 0,124 г/л, эритроциты – до 240 в поле зрения. Суточная потеря белка – 237 мг/24 ч (348 мг/м²/24 ч; 14,8 мг/кг/24ч). Анализ мочи по Зимницкому: никтурия (ДД 580 мл, НД 700 мл), удельный вес мочи – гипостенурия (1003–1011). В биохимическом анализе мочи экскреция солей в норме, суточный диурез 750–1600 мл (1100–2352 мл/м²). По данным СМАД: латентная систолическая АГ в дневное время и явная диастолическая артериальная гипертензия в дневное и ночное время. СИ диппер по САД и ДАД. УЗИ почек – диффузные изменения паренхимы почек (утолщена, дифференцирована, неравномерность эхогенности почек: подкапсульно не изменена, между пирамидками-повышена). Увеличение объема почек (>97 %: правая – 108 см³/1,73 м²; левая – 104,5 см³/1,73 м²).

Консультация офтальмолога: ОД кератоконъюнктивит неясной этиологии, эпителиопатия. Помутнение хрусталика, начальное (в дальнейшем – дистрофия роговицы ОУ).

Аудиограмма – слух норма.

Для уточнения диагноза проведена **нефробиопсия** (заключение **СМ**: биопсия почек представлена корковым слоем (до 10 клубочков) и тканью пирамид. В клубочках отмечается незначительное очаговое утолщение базальной мембраны клубочков (БМК), небольшое расширение мезангия, слабая очаговая пролиферация мезангиоцитов. Эпителий извитых канальцев в состоянии белковой дистрофии. Невыраженный очаговый склероз стромы. Амилоида не найдено. При **ИГХ** обнаружена фиксация С3 на БМК очагового гранулярного характера.

Результаты **ЭМ**: капсула изученного клубочка выглядит избыточно тонко, но на одном полюсе имеется утолщение, в котором обнаруживается плотное скопление иммунных комплексов. БМК имеют двоякий вид: либо очень тонкие (менее 50 нм), в отдельных участках прерывающиеся либо утолщенные с образованием 2 и часто более слоев. Между слоями образуются полости неправильной формы, содержащие мелкие частицы разной величины и плотности. Мезангий не расширен, пролиферации мезангиоцитов не наблюдается, но в мезангии обнаруживаются единичные иммунные комплексы. Малые отростки подоцитов преимущественно сохранены, имеет место очаговый отек цитоплазмы тела подоцитов. Многие капилляры полнокровны, наблюдается слад-феномен, в просвете некоторых капилляров

встречаются лейкоциты.

Заключение: найденные изменения соответствуют синдрому Альпорта.

Назначены иАПФ-Энап в дозе 2,5 мг/24 ч (0,119 мг/кг; 3,67 мг/м²).

В дальнейшем ребенок наблюдался в институте. На момент включения в наше исследование (исследование ММП и ТИМП) ребенку было 9 лет. Жалобы на изменения в анализах мочи, снижение зрения. Самочувствие хорошее, физическое развитие среднее, гармоничное (126 см (25%; 25 кг (25%)), периферических отеков нет, по органам и системам без особенностей. АД – 110–105/50 мм рт. ст. Диурез адекватный выпитой жидкости.

По результатам обследования: клинический анализ крови – норма. Фильтрационная функция почек сохранна (креатинин – 42 мкмоль/л, рСКФ по Шварцу – 145 мл/мин/1,73 м²), в биохимическом анализе мочи: Са/Сг = 0,45 (N), Р/Сг = 5,47 (↑), Ох/Сг = 0,03 (N), Ur/Сг = 0,58 (N до 0,56); суточный диурез – 1400 мл (1450 мл/м²). В общем анализе мочи удельный вес – 1009–1014, протеинурия – 0,157–0,415 г/л, эритроциты – до 326 в поле зрения. Суточная потеря белка – 850 мг/24 ч (904 мг/м²/24 ч; 34 мг/кг/24 ч).

По данным УЗИ почек: размеры увеличены (>97 %: правая – 106 см см³/1,73 м²; левая – 102,8 см³/1,73 м²); выявлены диффузные изменения паренхимы почек (недостаточно четкая дифференцировка, утолщена, эхогенность повышена (сравнима с эхогенностью печени, по периферии некоторых пирамидок – ободки повышенной эхогенности). Доплерография почек: при ЦДК кровотоков обеднен в корковом слое.

По данным СМАД, на фоне терапии энапом в дозе 10 мг/24ч (10,6 мг/м²; 0,4 мг/кг/24ч) выявлена лабильная систолическая АГ днем, снижение диастолического АД ночью (ИБГ САДд 36% и САДн 11% со средним пульсовым АД 43 мм.рт.ст. (N<53), степень ночного снижения САД: 21% (гипердиппер), степень ночного снижения ДАД: 24% (гипердиппер). По данным ЭХО-КГ: полости сердца не расширены (диаметр левого желудочка на верхней границе нормы). Сократительная способность удовлетворительная. Фальшхорды в полости левого желудочка.

Тональная пороговая аудиометрия – AD/AS норма слуха.

Консультация офтальмолога: дистрофия роговицы OU (OD>OS). Эпителиопатия.

В динамике наблюдения снижение слуха с 13 лет. Нарушений со стороны ЖКТ нет (ЭГДС).

С 07.2019 г (16 лет) отмечено ухудшение состояния в виде нарастания креатинина крови до 148 мкмоль/л с гиперкалиемией, метаболическим ацидозом (рСКФ 41 мл/мин/1,73 м²), формирование неполного нефротического синдрома. В связи с ухудшением состояния, а также в связи с наличием увеита, тубулярными нарушениями (β-2-микроглобулин 1069 мкг/л (N до 100)) проведена повторная нефробиопсия (12.2019 г.) с целью исключения развития тубулоинтерстициального нефрита с увеитом у ребенка с синдромом Альпорта.

Протокол гистологического исследования нефробиоптата:

СМ: диффузно-очаговый фиброз интерстиция, занимающий около 10–15% площади паренхимы. Диффузно-очаговая инфильтрация интерстиция в зонах склероза. Артерии и артериолы – без особенностей.

ИФ: IgG – негативно, IgM – негативно, IgA – негативно, С3 – негативно, С1q – негативно, Каппа – негативно, Лямбда – негативно, Фибрин – негативно.

Заключение СМ: морфологическая картина соответствует синдрому Альпорта.

ЭМ: на полутонких срезах 2 клубочка. Клубочки нормоклеточные, стенки капилляров выглядят утолщенными. Обширные очаги фиброза интерстиция с атрофией канальцев, воспалительно-клеточные инфильтраты. В интерстиции многочисленные пенистые клетки. Белковая дистрофия тубулоцитов сохранившихся канальцев (рисунок 4.4).

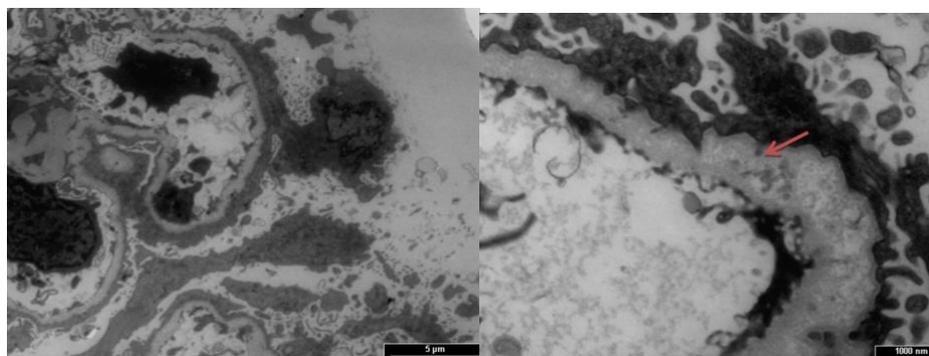


Рисунок 4.4 – Общий вид ЭМ. Утолщение, расслоение, неровные контуры ГБМ

При ЭМ в клубочках базальные мембраны капилляров утолщены, имеют неровные, фестончатые контуры. Тотальное расщепление и фрагментация Lamina densa. Депозиты не обнаружены. Тотальное слияние (распластывание) малых отростков подоцитов.

Заключение ЭМ: картина соответствует наследственной патологии коллагена IV типа.

Факторы протеолиза:

Кровь: ММП-2 **293** нг/мл (N = 161–305), ММП-3 **4,96** нг/мл (N = 2,0–28,8), ММП-9 **165** нг/мл (N = 291,0–405), ТИМП-1 **138** нг/мл (N = 56,0–128), ТИМП-2 **102** нг/мл (N = 48,0–250), ПАИ-I антиген **97,8** нг/мл (N = 3,9–52,6), ПАИ-I активность **16,0** Ед/мл (N = 1,0–7,0).

Моча: ММП-2 **96** нг/ммоль Cr (N = 108–356), ММП-3 **2,04** нг/ммоль Cr (N = 11,0–29,4), ММП-9 **59,46** нг/ммоль Cr (N = 165–234), ТИМП-1 **844** нг/ммоль Cr (N = 30,0–85,0), ТИМП-2 **1152** нг/ммоль Cr (N = 250–627), ПАИ-I антиген **1,39** нг/ммоль Cr (N = 1,25–5,43), ПАИ-I активность **3,75** Ед/ммоль Cr (N = 1,50–2,42).

Коэффициенты (кровь): ММП-9/ТИМП-1 **1,2** (N = 1,35–4,93)

Коэффициенты (моча): ММП-9/ТИМП-1 **0,07** (N = 1,33–5,78).

Заключение: Ребенку с морфологической картиной, соответствующей врожденной (наследственной) патологии коллагена IV типа (при ЭМ базальные мембраны капилляров утолщены, имеют неровные, фестончатые контуры. Тотальное расщепление и фрагментация Lamina densa. Депозиты не обнаружены. Тотальное слияние (распластывание) малых отростков подоцитов), с развитием сенсоневральной тугоухости установлен диагноз: синдром Альпорта с тугоухостью. Осложнение: нефротический синдром, активность 1-2 ст. (с 16 лет). Нефрогенная артериальная гипертензия, медикаментозно корректированная. Двусторонняя сенсоневральная тугоухость 1 ст. Течение заболевания – прогрессирующее (таблица 4.47).

Таблица 4.47 – Динамика основных лабораторных показателей Глеба М. за весь период наблюдения в институте (2007–2019 гг.)

Год (возраст)	Вес, рост, S	Энап	Cr	pСКФ	МВ	МК	ОБ	АБ	ХС	ТГ	К	Са	Р	Са/Р	СПБ	СНТ
Нормы	–	–	35–100	90–130	1,7–8,3	0,17–0,41	52–88	35–50	2,5–5,8	0,55–1,7	3,7–5,12	2,02–2,60	0,81–1,62	3,3–4,4	авс	N
Ед. измерения	см; кг; м ²	мг/24ч	ммоль/л	мл/мин/1,73м ²	ммоль/л		г/л	г/л	ммоль/л					мг/м ² /24ч мг/кг/24ч		
11.2008 (5 лет)	105 см, 16 кг; 0,68 м ²	–	36	141	3,4	0,15	63	–	4,3	1,98	4,7	2,43	1,63	1,49	348; 14,8	N
11.2010 (7 лет)	114 см, 21 кг; 0,8 м ²	2,5	44	125,9	5,0	0,15	70	38,9	5,2	0,75	4,4	1,22	1,95	0,62	212; 8,0	N
09.2012 (9 лет)	126 см, 25 кг; 0,94 м ²	10,0	42	145	4,2	0,11	69	37,2	4,7	2,31	4,3	1,23	2,06	0,59	904; 34	N
10.2013 (10 лет)	131 см, 29 кг; 1,03 м ²	10,0	44	144,7	3,9	0,15	66	35	5,7	1,22	4,3	2,31	1,72	1,34	1310; 46,5	N
09.2014 (11 лет)	136 см, 31 кг; 1,08 м ²	15,0	40	165,2	2,9	0,14	57	–	4,2	1,29	4,2	2,25	1,22	1,84	1200; 41,0	N
09.2016 (13 лет)	145 см, 37 кг; 1,22 м ²	17,5	42	211	4,4	0,22	55	29	5,4	2,32	4,4	2,19	1,42	1,54	1522; 50,0	2 ст. СНТ 1 ст.
09.2017 (14 лет)	152 см, 42 кг; 1,33 м ²	17,5	67	138	10,3	0,32	57	32	3,9	0,92	4,6	2,19	1,79	1,22	556; 17,6	2 ст. СНТ 1 ст.
09.2019 (16 лет)	168,5 см, 65 кг; 1,73 м ²	20,0	123–135– 148	83–76,3– 69,7	7,5	0,35	48,6	27,3	5,6	3,77	6,04	2,27	1,68	1,35	5023; 133	2 ст. СНТ 1 ст.

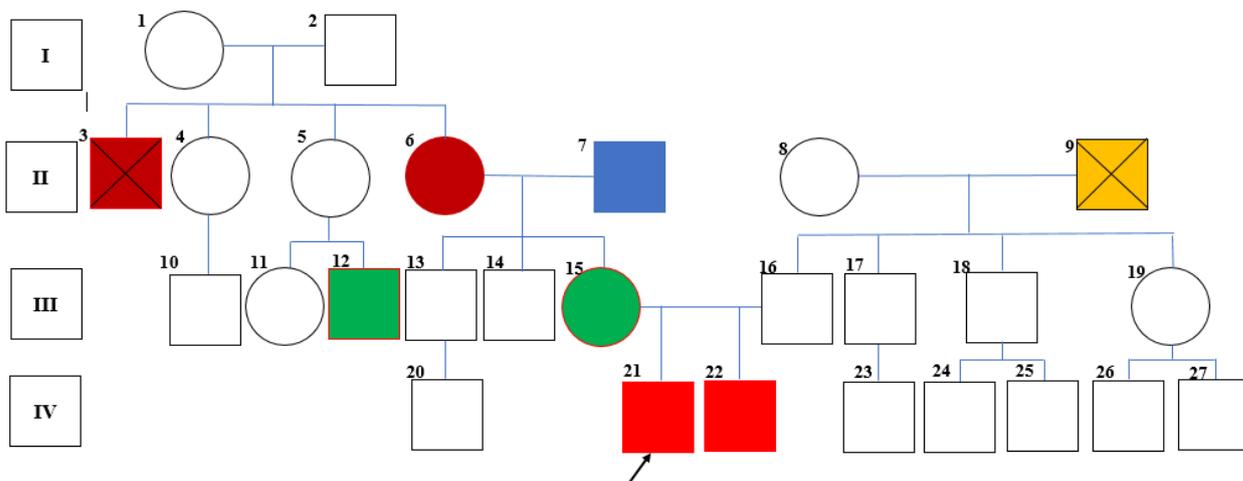
Примечание – S – площадь поверхности тела, м²; энап-терапия и АПФ-Энапом, мг/24ч; Cr крови – креатинин крови, ммоль/л; МВ – мочевины, ммоль/л; МК – мочевая кислота, ммоль/л; ОБ – общий белок крови, г/л; АБ – альбумин крови, г/л; ХС – холестерин, ммоль/л; ТГ – триглицериды, ммоль/л; К крови – калий крови, ммоль/л; Са крови – общий кальций крови, ммоль/л; Р крови – фосфор крови, ммоль/л; Са/Р – отношение кальция к фосфору в крови; СПБ – суточная потеря белка с мочой, мг/м²/24 ч; мг/кг/24 ч; СНТ – сенсоневральная тугоухость по данным аудиограммы; 2 ст. СНТ 1 ст. – двусторонняя сенсоневральная тугоухость 1 степени.

При исследовании факторов протеолиза в крови и моче установлены следующие изменения: ММП-9 (нг/мл) в крови и в моче (нг/ммоль Cr), коэффициенты ММП-9/ТИМП-1 в крови и в моче ниже референсных значений, а ТИМП-1 (нг/мл) в крови и в моче (нг/ммоль Cr) выше референсных значений, что соответствует установленным выше связям факторов протеолиза с характером течения синдрома Альпорта.

Клинический пример № 5

Муслим Т., 13 лет на момент включения в исследование, история болезни №1144/2009, 2370/2010, 7273/2011, 7580/2012, 8034/2013, 8631/2014, 8377/2015, 9052/2016, 3507/2017, 6858/2018. Основной диагноз: синдром Альпорта без тугоухости. ХБП 2 стадия. Осложнение: артериальная гипертензия, медикаментозно скорректированная. Диагноз сопутствующий: гиперметропия слабой степени. Дистрофия сетчатки?

Anamnesis vitae: ребенок из семьи с отягощенным анамнезом по патологии почек по материнской линии (у мамы гематурия с сохранной функцией почек; у бабушки – ХПН, АГ; брат бабушки умер в 37 летнем возрасте с диагнозом «гломерулонефрит»; у дяди в анамнезе гломерулонефрит); у младшего сибса синдром Альпорта с тугоухостью, X-сцепленный вариант (подтвержден молекулярно-генетически), у деда со стороны матери – неуточненный пиелонефрит, лейкоцитурия, протеинурия, состояние фильтрационной функции почек не известно (рисунок 4.5).



Примечания

II³ – тХПН, АГ, гематурия (клинически синдром Альпорта, диагноз: гломерулонефрит неуточненный, не верифицирован молекулярно-генетически и морфологически)

II⁶ – ХПН, АГ, гематурия (клинический синдром Альпорта, диагноз не верифицирован молекулярно-генетически и морфологически)

II⁷ – неуточненный пиелонефрит, лейкоцитурия, протеинурия, рСКФ

II⁹ – несчастный случай

III¹², III¹⁵ – Микрогематурия с сохранной фильтрационной функцией почек (молекулярно-генетическое исследование, нефробиопсия не проведены, диагноз не верифицирован)

IV²¹, IV²² – X-сцепленный синдром Альпорта (подтвержден молекулярно-генетически и морфологически)

Рисунок 4.5 – Фрагмент родословной Муслима Т.

Ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне токсикоза 1-й триместр, нефропатии, от 1-х физиологических родов на 40-й неделе гестации, масса при рождении – 3500 г (50–75%), длина тела – 53 см (97–99%), оценка по шкале Апгар – 8/8 баллов. Период новорожденности протекал без особенностей.

Anamnesis morbi: 11.2000 г. (в возрасте 2 мес.) был госпитализирован по месту жительства (Дагестан, Махачкала) с диагнозом: инфекция мочевой системы, анемия легкой степени. Выписка утеряна. С возраста 2,5 лет задокументировано выявление микрогематурии и макрогематурии, которая усиливается при интеркуррентных заболеваниях. Терапии по месту жительства не получал. В отдел наследственных и приобретенных болезней почек Института педиатрии имени Ю.Е. Вельтищева ребенок впервые был госпитализирован в 02.2009 г. в возрасте 8 лет для первичного нефрологического обследования, уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики ведения. При поступлении жалобы на изменения в анализах мочи в виде гематурии, макрогематурия, усиливающаяся при интеркуррентных заболеваниях. Самочувствие хорошее. При осмотре физическое развитие среднее, гармоничное (рост – 129 см (50–75%), масса тела – 29,5 кг (75–90%), S поверхности тела – 1,03), кожные покровы чистые, сухие, пигментные пятна не визуализируются, слизистые чистые. Периферических отеков нет. Катаральных явлений нет. Аускультативно – в легких дыхание проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД при разовых измерениях методом Короткова – 100/60 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Стул регулярный. Диурез адекватный по отношению к выпитой жидкости. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Дизурических явлений нет. Моча светлая прозрачная.

По результатам обследования: клинический анализ крови (Hb 121 г/л) и КОС – показатели в пределах референсных значений. Фильтрационная функция почек сохранна (креатинин – 40 мкмоль/л, рСКФ по Шварцу – 156 мл/мин/1,73 м², общий белок – 65 г/л (N 58–82), альбумины – 51% (N 52–66), мочевины – 4,2 ммоль/л (N 1,7–8,3), мочевая кислота – 0,16 ммоль/л (N 0,17–0,41), холестерин – 4,6 ммоль/л (N до 6,7), триглицериды – 2,53 ммоль/л (N до 1,7), натрий – 134 ммоль/л (N 135–147), кальций общий – 2,56 ммоль/л (N 2,02–2,6), кальций ионизированный – 1,17 ммоль/л (N 1,13–1,32). В общем анализе мочи удельный вес – 1010, протеинурия – 0,282 г/л, эритроциты «сплошь» все поля зрения. Суточная потеря белка – 316 мг/24 ч (306 мг/м²/24 ч; 10,7 мг/кг/24 ч). Анализ мочи по Зимницкому: никтурия (ДД 580 мл, НД 720 мл), удельный вес мочи – 1005–1018. В биохимическом анализе мочи экскреция солей в норме, суточный диурез – 950 мл (922 мл/м²). По данным СМАД данных за АД не выявлено. Нарушений суточного ритма АД нет. По данным УЗИ почек выявлены диффузные изменения паренхимы почек (по периферии отдельных пирамидок «ободок» повышенной эхогенности, паренхима утолщена). Доплерография почек: при ЦДК почечный кровоток не изменен. Парциальное снижение

периферического сопротивления на междолевых артериях, снижено сопротивление на дуговых артериях.

Для уточнения диагноза проведена **нефробиопсия** (заключение от 10.06.2009, предоставить фото морфологической картины не представляется возможным из-за утери препаратов), по данным **СМ**: биопсия представлена корковым слоем (до 14 клубочков) и тканью пирамид. В клубочках отмечаются минимальные изменения: небольшое очаговое утолщение БМК, незначительное расширение мезангия, слабая (2–3 клетки) пролиферация мезангиоцитов. Эпителий извитых канальцев в состоянии белковой дистрофии. Очаговый склероз в строме. Амилоидоза не найдено. При **ИГХ** обнаружена фиксация IgG, A, M, C3 на ГБМ очагового гранулярного характера. Заключение: картина минимальных изменений.

ЭМ нефробиоптата: в ультратонких срезах 2 клубочка с однотипными изменениями. Прежде всего обращают на себя внимание диффузно тонкие БМК (средняя толщина 80–100 нм, в отдельных участках до 50 нм при средней возрастной норме для мальчиков 300+/-50 нм). Встречаются участки относительного утолщения БМК, в которых обнаруживаются щелевидные просветы. Малые отростки подоцитов преимущественно сохранены, но имеются отдельные участки редукции. В просвете капилляров и (в меньшей степени) в мочевом пространстве обнаруживаются скопления плотного белка, часто располагающаяся вдоль капиллярной стенки и иногда под отслоившимся эндотелием (редко). Эндотелиоциты очагово отечны, фрагментированы, образуют аркадные структуры. Иммуных комплексов не обнаружено.

Заключение: найденные изменения соответствуют морфологической картине болезни тонких базальных мембран.

Поставлен диагноз: гломерулонефрит, гематурическая форма (мезангиопролиферативный гломерулонефрит на фоне болезни тонких базальных мембран). Синдром Альпорта? ХБП, 1 стадия. Назначена нефропротективная терапия ингибиторами АПФ-Энап в дозе 2,5 мг/24 ч (0,08 мг/кг/24 ч; 2,42 мг/м²/24 ч).

В 2011 году (11 лет) впервые по данным СМАД регистрируются признаки лабильной артериальной гипертензии с повышением индексов времени гипертензии для диастолического АД до 41% днем и до 25% ночью. Средние показатели АД в дневное и ночное время в пределах нормы. Ежегодно проводилась аудиограмма – снижения слуха не отмечено.

В возрасте 13 лет ребенок госпитализирован для катamnестического обследования, включен в наше исследование. Самочувствие хорошее, физическое развитие среднее, гармоничное (161 см (75–90%; 55 кг (75–90%)), периферических отеков нет, по органам и системам без особенностей. АД – 120/70 мм рт. ст. Диурез адекватный выпитой жидкости.

По результатам обследования: клинический анализ крови и КОС – норма. Фильтрационная функция почек сохранна (креатинин – 66 мкмоль/л, рСКФ по Шварцу – 149

мл/мин/1,73 м²), в биохимическом анализе мочи экскреция солей в норме, суточный диурез – 1200 мл (764 мл/м²). В общем анализе мочи: удельный вес – 1011, протеинурия – 0,277 г/л, эритроциты – 478 в поле зрения Суточная потеря белка – 774 мг/24 ч (493 мг/м²/24 ч; 14 мг/кг/24 ч).

По данным УЗИ почек выявлены диффузные изменения паренхимы почек (недостаточно четкая дифференцировка, утолщена, эхогенность повышена (сравнима с эхогенностью печени, отдельные пирамидки полностью повышенной эхогенности). Доплерография почек: при ЦДК кровотоков обеднен в корковом слое.

По данным СМАД, на фоне терапии энапом в дозе 5 мг/24 ч (2,99 мг/м²; 0,09 мг/кг/24 ч) выявлена лабильная систолическая АД в течение суток с индексом времени гипертензии САДд 33% и САДн 26% со средним пульсовым АД 52 мм рт. ст. (норма 46–53), степень ночного снижения САД: 12% (диппер), степень ночного снижения ДАД: 9% (нондиппер). По данным ЭХО-КГ: Эхо-КГ признаки дилатации корня аорты с пролабированием створок клапана и аортальной регургитацией 1,5+. Пролапс митрального клапана 1+.

Эзофагогастродуоденоскопия: рефлюкс-эзофагит I ст., утолщенная складка в области розетки кардии. Недостаточность розетки кардии. Пангастрит. Бульбит. Дуоденит. Гастроэнтерологом назначена терапия.

Проведено **молекулярно-генетическое исследование**, выявлена гемизиготная миссенс-мутация в гене *COL4A5* с.1397G >A, р. (Gly466Glu)

Через год, в возрасте 14 лет, у ребенка отмечалось ухудшение состояния в виде повышения креатинина с переходом в ХБП 2 стадии через 2 года, увеличения суточной потери белка (до 1474 мг/м², которую впоследствии удалось снизить увеличением дозы иАПФ) при сохранном слухе. В дальнейшем отмечалось прогрессирование заболевания. Последующая ежегодная динамика основных лабораторных показателей представлена в таблице 4.48.

Факторы протеолиза:

Кровь: ММП-2 **161** нг/мл (N = 161–305), ММП-3 **2,49** нг/мл (N = 2,0–28,8), ММП-9 **107** нг/мл (N = 291,0–405), ТИМП-1 **133** нг/мл (N = 56,0–128), ТИМП-2 **152** нг/мл (N = 48,0–250), ПАИ-I антиген **72,7** нг/мл (N = 3,9–52,6), ПАИ-I активность **9,6** Ед/мл (N = 1,0–7,0).

Моча: ММП-2 **62,1** нг/ммоль Cr (N = 108–356), ММП-3 **15,8** нг/ммоль Cr (N = 11,0–29,4), ММП-9 **115,2** нг/ммоль Cr (N = 165–234), ТИМП-1 **461** нг/ммоль Cr (N = 30,0–85,0), ТИМП-2 **1361** нг/ммоль Cr (N = 250–627), ПАИ-I антиген **5,5** нг/ммоль Cr (N = 1,25–5,43), ПАИ-I активность **12,3** Ед/ммоль Cr (N = 1,50–2,42).

Коэффициенты (кровь): ММП-9/ТИМП-1 **0,81** (N = 1,35–4,93).

Коэффициенты (моча): ММП-9/ТИМП-1 **0,25** (N = 1,33–5,78).

Таблица 4.48 – Динамика основных лабораторных показателей Муслима Т. за весь период наблюдения в институте (2009–2018 гг.)

Год (возраст)	вес, рост, S	Энап	Сг кр	рСКФ	МВ	МК	ОБ	АБ	ХС	ТГ	К крови	Са крови	Р крови	Са/Р	СПБ
Нормы	–	–	35–100	90–130	1,7–8,3	0,17–0,41	52–88	35–50	2,5–5,8	0,55–1,7	3,7–5,12	2,02–2,60	0,81–1,62	3,3–4,4	авс
Ед. измерения	см; кг; м ²	мг/24ч	ммоль/л	мл/мин/1,73м ²	ммоль/л	ммоль/л	г/л	г/л	ммоль/л	ммоль/л	ммоль/л	ммоль/л	ммоль/л	–	мг/м ² /24ч; мг/кг/24ч
02.2009 (8 лет)	129 см, 29,5 кг, 1,03 м ²	–	40	156	4,2	0,16	65	–	4,6	2,53	4,03	2,56	2,09	1,22	306; 10,7
04.2010 (9 лет)	135 см, 32,5 кг, 1,08 м ²	2,5	41	160	4,4	0,17	66	37,3	5,0	3,42	3,8	1,27	1,58	0,8	230; 7,7
11.2011 (11 лет)	145 см, 42 кг, 1,3 м ²	2,5	51	138,1	4,5	0,18	70	39,2	6,8	2,88	4,0	1,19	1,88	0,63	400; 12,3
12.2012 (12 лет)	151 см, 48 кг, 1,42 м ²	5,0	52	177	4,6	0,24	73	40	6,3	3,79	4,4	1,35	2,11	0,63	387; 11,2
11.2013 (13 лет)	161 см, 55 кг, 1,57 м ²	5,0	66	149,2	4,7	0,26	68	41,4	5,2	2,12	4,0	2,4	1,73	1,38	493; 14
11.2014 (14 лет)	170 см, 68 кг, 1,79 м ²	7,5	71	146,5	6,3	0,40	62	37,8	5,7	1,81	4,4	1,25	1,74	0,71	1474; 38,8
11.2015 (15 лет)	174 см, 75 кг, 1,88 м ²	10,0	85	125,2	6,4	0,42	65	38,0	6,3	3,76	4,2	2,52	1,6	1,57	1027; 25,7
11.2016 (16 лет)	176 см, 72 кг, 1,88 м ²	15,0	120	89,7	10,1	0,59	73	34,1	6,3	2,37	4,5	2,46	1,8	1,36	670; 17,5
04.2017 (16,5 лет)	175,5 см, 72 кг, 1,85 м ²	15,0	131	81,9	15,1	0,75	69	44,7	7,0	2,74	4,6	2,5	1,5	1,66	555; 14,2
08.2018 (17 лет 11 мес.)	177 см, 79,5 кг, 1,96 м ²	15,0	126	85,9	9,9	0,55	62	37,0	6,0	5,28	5,0	1,25	1,4	0,89	1004; 24,7

Примечание – S – площадь поверхности тела, м²; энап-терапия и АПФ-Энапом, мг/24 ч; Сг крови – креатинин крови, мкмоль/л; МВ – мочевины, ммоль/л; МК – мочевая кислота, ммоль/л; ОБ – общий белок крови, г/л; АБ – альбумин крови, г/л; ХС – холестерин, ммоль/л; ТГ – триглицериды, ммоль/л; К крови – калий крови, ммоль/л; Са крови – общий кальций крови, ммоль/л; Р крови – фосфор крови, ммоль/л; Са/Р – отношение кальция к фосфору в крови; СПБ – суточная потеря белка с мочой, мг/м²/24 ч; мг/кг/24 ч.

Заключение: ребенку из семьи с отягощенным анамнезом по патологии почек по материнской линии (у мамы гематурия с сохранной функцией почек; у бабушки –ХПН, АГ; брат бабушки умер в 37 летнем возрасте с диагнозом «гломерулонефрит»; у дяди в анамнезе гломерулонефрит); у младшего сибса синдром Альпорта с тугоухостью (подтвержден молекулярно-генетически), с результатами молекулярно-генетического исследования (выявлена гемизиготная миссенс-мутация в гене *COL4A5* с.1397G>A, р.(Gly466Glu)) установлен диагноз: синдром Альпорта без тугоухости, X-сцепленный вариант наследования. ХБП 2 стадия. Осложнение: артериальная гипертензия, медикаментозно скорректированная. Течение заболевания – прогрессирующее.

При исследовании факторов протеолиза в крови и моче установлены следующие изменения: ММП-9 (нг/мл) в крови и в моче (нг/ммоль Cr), коэффициенты ММП-9/ТИМП-1 в крови и в моче ниже референсных значений, а ТИМП-1 (нг/мл) в крови и в моче (нг/ммоль Cr) выше референсных значений, что соответствует установленным выше связям факторов протеолиза с характером течения синдрома Альпорта.

Клинический пример № 6

Анастасия Г., 6 лет на момент включения в исследование, история болезни №180/2013, 213/2014, 172/2015, 150/2016, 338/2017, 564/2018, 987/2019.

Основной диагноз: синдром Альпорта без тугоухости. Диагноз сопутствующий: миопия слабой степени.

Anamnesis vitae: ребенок из семьи с отягощенной наследственностью по патологии ОМС (у отца с 4-летнего возраста хронический гломерулонефрит, гематурическая форма, с развитием ХПН и тугоухости в 27 лет (Cr 190 мкмоль/л), к 31 году тХПН (Cr крови 1083 мкмоль/л), с 32 лет находится на аппаратном гемодиализе (в НИКИ Педиатрии и детской хирургии был произведен забор крови на молекулярно-генетическое исследование синдрома Альпорта – подтвержден). Ребенок от I беременности, протекавшей с угрозой прерывания в 8 недель, артериальной гипертензией, срочных родов путем кесарева сечения (миопия у мамы). Масса тела при рождении – 3250 г, длина – 50 см, оценка по шкале Апгар – 8/9. Период новорожденности протекал без особенностей. Раннее развитие в соответствии с возрастом. Из детских инфекций перенесла ветряную оспу в 02.2011 г.

Anamnesis morbi: мочевого синдром в виде изолированной микрогематурии (8–25 в п/зр) выявлен случайно в 2-летнем возрасте при оформлении в детское дошкольное учреждение (до 2 лет в амбулаторной карте нет анализов мочи). При дальнейшем наблюдении мочевого носил торпидный характер. С 3 лет минимальная протеинурия – 0,033–0,11 г/л. Эпизодов макрогематурии не отмечалось. АД по разовым измерениям по методу Короткова – норма. В 4,5

года обследована в ДГБ № 21: экскреторная урография – двусторонняя пиелозктазия; цистография – пузырно-мочеточникового рефлюкса нет, признаки нейрогенной дисфункции мочевого пузыря.

В отдел наследственных и приобретенных болезней почек Института педиатрии имени Ю.Е. Вельтищева ребенок впервые был госпитализирован в 01.2013 г. в возрасте 6 лет для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики ведения. При поступлении жалоб активных со стороны ребенка нет, жалобы матери на изменения в анализах мочи в виде микрогематурии. Самочувствие хорошее. При осмотре физическое развитие среднее, гармоничное (рост – 118 см (75%), масса тела – 21 кг (50–75%), S поверхности тела – 0,83), кожные покровы, слизистые чистые. Периферических отеков нет. Катаральных явлений нет. Аускультативно – в легких дыхание проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД при разовых измерениях методом Короткова – 90/60 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Стул регулярный. Диурез адекватный по отношению к выпитой жидкости. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Дизурических явлений нет. Моча светлая прозрачная.

По результатам обследования: клинический анализ крови и КОС – показатели в пределах референсных значений. Фильтрационная функция почек сохранна (креатинин – 51 мкмоль/л, рСКФ по Шварцу – 113 мл/мин/1,73 м²), общий белок крови – 81 г/л (N 58–82), альбумины – 51 г/л, мочевины – 5,5 ммоль/л (N 1,7–8,3), мочевины – 0,2 ммоль/л (N 0,17–0,41), холестерин – 4,4 ммоль/л (N до 6,7), триглицериды – 0,86 ммоль/л (N до 1,7), натрий – 144 ммоль/л (N 135–147), кальций общий – 2,44 ммоль/л (N 2,02–2,6), кальций ионизированный – 1,2 ммоль/л (N 1,13–1,32). В общем анализе мочи удельный вес – 1017, протеинурия – 0,028 г/л, эритроциты – 22 в поля зрения. Суточная потеря белка – авс/24 ч. Анализ мочи по Зимницкому: никтурия (ДД 540 мл, НД 390 мл), удельный вес мочи – 1004–1020. В биохимическом анализе мочи экскреция солей в норме, суточный диурез – 500 мл (602 мл/м²). По данным СМАД данных за АД не выявлено. Нарушений суточного ритма АД нет.

УЗИ почек – диффузные изменения паренхимы почек (паренхима дифференцирована, утолщена; по задней поверхности правой почки на границе средней и нижней трети – фиброзный тяж). Объемы почек не увеличены (правая – 91,4 см³/1,73 м²: 90–95 %; левая – 75,8 см³/1,73 м²: 75%).

Правосторонний нефроптоз (подвижность правой почки – 3,3% (норма до 1,8%)) Повышение подвижности левой почки (левой почки – 2,5% (норма до 1,8%)). Взвесь в просвете мочевого пузыря.

Эхокардиограмма – ЭХО-КГ признаков пороков сердца не выявлено. Размеры полостей в норме. Дисфункция хорд митрального клапана. Дисфункция хорд трикуспидального клапана.

Диагональные трабекулы в левом желудочке.

Консультация офтальмолога: OS-спазм аккомодации.

Аудиограмма – слух норма.

С 01.2013 г. с нефропротективной целью получает энап 2,5 мг/сут (0,11 мг/кг/сут). Девочке проведена ДНК-диагностика (секвенирование нового поколения (Ion PGM, панель генов *COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5*) – мутация в гене *COL4A5*, гетерозиготное состояние аллельного варианта. Аудиограмма – норма.

При госпитализации в 2019 г (12 лет) жалоб активных нет. Самочувствие хорошее. При осмотре физическое развитие среднее, гармоничное (рост – 150 см (50%), масса тела – 37,5 кг (25–50%), S поверхности тела – 1,25), периферических отеков нет. Сохраняется стабильная фильтрационная функция почек (креатинин – 62 мкмоль/л; рСКФ – 117,6 мл/мин/1,73 м²). В общем анализе мочи микрогематурия – до 74 в п/зр., протеинурия – 0,039 г/л; суточная потеря белка – 23 мг/24 ч (18,2 мг/м²/24 ч). УЗ-картина почек остается стабильной, без ухудшения (паренхима обычной эхогенности, дифференцирована, утолщена, ЦДК – кровоток до капсулы почек, справа – добавочная артерия, слева – aberrантная артерия к нижней трети почки); ротация левой почки; объемы почек увеличены (правая – 102,8 см³/1,73 м², левая – 99,1 см³/1,73 м²; >97%).

Отоакустическая эмиссия – патологии слуха не выявлено.

Консультация офтальмолога – миопия слабой степени.

С нефропротективной целью получает энап в дозе 7,5 мг/24 ч (0,2 мг/кг/24 ч).

Факторы протеолиза:

Кровь: ММП-2 **300** нг/мл (N = 161–305), ММП-3 **2,10** нг/мл (N = 2,0–28,8), ММП-9 **262** нг/мл (N = 291,0–405), ТИМП-1 **110** нг/мл (N = 56,0–128), ТИМП-2 **83** нг/мл (N = 48,0–250), ПАИ-I антиген **39,5** нг/мл (N = 3,9–52,6), ПАИ-I активность **4,8** Ед/мл (N = 1,0–7,0).

Моча: ММП-2 **110** нг/ммоль Cr (N = 108–356), ММП-3 **5,5** нг/ммоль Cr (N = 11,0–29,4), ММП-9 **170** нг/ммоль Cr (N = 165–234), ТИМП-1 **83,4** нг/ммоль Cr (N = 30,0–85,0), ТИМП-2 **350** нг/ммоль Cr (N = 250–627), ПАИ-I антиген **2,38** нг/ммоль Cr (N = 1,25–5,43), ПАИ-I активность **0,69** Ед/ммоль Cr (N = 1,50–2,42).

Коэффициенты (кровь): ММП-9/ТИМП-1 **2,39** (N = 1,35–4,93).

Коэффициенты (моча): ММП-9/ТИМП-1 **2,04** (N = 1,33–5,78).

Заключение: у девочки с отягощенным семейным анамнезом (у отца ХПН в 27 лет, с развитием тХПН в 31 год, подтвержденным молекулярно-генетически синдромом Альпорта), с 2 мес торпидная, гломерулярная микрогематурия. При проведении молекулярно-генетического исследования выявлена миссенс – мутация в гене *COL4A5*, гетерозиготное состояние аллельного варианта (2013 г.), установлен диагноз: синдром Альпорта. С 2013 г. наблюдается в нашем

отделении, с 01.2013 г. с нефропротективной целью получает энап 2,5 мг/сут (0,11 мг/кг/сут). В течение периода наблюдения 5 лет отмечается стабильная фильтрационная функция почек, артериальной гипертензии на фоне приема иАПФ нет, слух сохранен. Течение заболевания – медленно прогрессирующее.

При исследовании факторов протеолиза в крови и моче, а также коэффициентов ММП/ТИМП крови и моче – показатели в пределах референсных значений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек и синдром Альпорта – редкие в популяции, но наиболее часто встречающиеся заболевания в структуре наследственно обусловленных заболеваний почек. По данным Groorman E.E. и соавт. (2019), мутации *COL4A3*, *COL4A4* и *COL4A5* составляют 30% пациентов с генетической причиной ХБП, а *PKD1* и *PKD2* – 31% [Groorman E.E. et al., 2019]. АДПБП и синдром Альпорта проявляются прогрессирующей почечной недостаточностью, скорость прогрессирования варьибельна ввиду генетической гетерогенности.

Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек – системное, генетическое заболевание, обусловленное мутациями в генах *PKD1*, *PKD2* или *GANAB (PKD3)* и *DNAJB11*. [He W.B. et al., 2018; Testa F., 2019; Torres V.E., 2019; Cornec-Le Gall E., 2018; Kim H., 2019]. АДПБП характеризуется образованием и ростом кист в обеих почках, что приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации. Большинство пациентов с АДПБП достигает терминальной стадии болезни почек, однако возраст ее достижения варьируется [Grantham J.J. et al., 2006], особенно с точки зрения вероятности и скорости прогрессирования тХПН, даже между членами семьи, имеющими одну и ту же мутацию [Cornec-Le Gall E. et al., 2013]. Прогрессирование заболевания достаточно сложно выявить на ранних стадиях АДПБП, прежде чем почечная функция будет значительно снижена, поскольку заболевание часто протекает бессимптомно, особенно у детей, и фильтрационная функция почек сохраняется длительное время за счет гиперфильтрации и не отражает морфологическую картину.

При увеличении суммарного объема кист значительно возрастает степень тубулоинтерстициального повреждения и фиброза, а матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы играют ключевую роль в этих процессах. Однако взаимосвязь нарушений экскреции ММП и их ингибиторов в крови и моче с клиническими признаками АДПБП и предикторами ее прогрессирования у детей не изучена.

Синдром Альпорта – это наследственное заболевание, характеризующееся прогрессирующей гематурической гломерулопатией, в различной степени связанной с потерей слуха и глазными аномалиями, включая рубцевание роговицы, лентиконус, истончение сетчатки и ретинопатию Флекса [Kashtan S., 2017]. Заболевание обусловлено мутациями генов *COL4A3*, *COL4A4* или *COL4A5*, кодирующими цепи $\alpha3\alpha4\alpha5$ коллагена (IV).

В настоящее время **актуальной** остается проблема ранней диагностики прогрессирования изучаемых наследственных заболеваний с целью прогноза развития формирования ТИФ, который рассматривается как «патоморфологическая основа прогрессирования почечной недостаточности и является показателем почечной недостаточности» [Бобкова И.Н., 2007; Eddy

A.A. et al., 2004; Liu B.C., 2018].

«Развитие ТИФ в почке характеризуется накоплением в почечной ткани компонентов экстрацеллюлярного матрикса, развивающимся в результате дисбаланса между процессами его синтеза и расщепления (протеолиза)» [Ли О. А., 2011]. Особую значимость в этом плане приобретает изучение матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов, которые играют ключевую роль в расщеплении компонентов ЭЦМ, деградации базальных мембран путем дисбаланса синтеза и деградации. Нами были исследованы уровни факторов протеолиза как в крови, так и в моче, так как «использование мочи как субстрата, тесно связанного почкой, может предоставить ценную информацию о процессах накопления ЭЦМ локально в почке, а доступность материала исследования позволит проводить мониторинг этих процессов» [Ли О. А., 2011]. В литературе нет данных об исследовании значения факторов протеолиза у детей с АДПБП и синдромом Альпорта, однако достаточно много работ, посвященных изучению факторов протеолиза при хронических гломерулонефритах, поражению почек при сахарном диабете, при остром почечном повреждении. «Предполагают, что основным источником ММП в моче при большинстве форм хронических гломерулонефритов являются тубулярные эпителиоциты. В культуре поляризованных тубулярных клеток было выявлено, что секреция ММП происходит как со стороны их базолатеральной, так и апикальной поверхности. Через базолатеральные отделы тубулярных клеток ММП попадают в интерстиций и участвуют в деградации базальной мембраны и компонентов ЭЦМ» [Ли О. А., 2011] (см. также [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]).

Проблема ранней диагностики прогрессирования наследственных заболеваний почек, таких как синдром Альпорта и аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек у детей, и выявление новых маркеров фиброза почек с целью предупреждения развития терминальной ХПН является весьма актуальной в современной научной и практической деятельности. Установление новых маркеров прогрессирования позволит дополнить имеющиеся факторы стратификации риска развития тХПН для своевременного начала терапии с целью отсрочить начало заместительной почечной терапии.

Основная цель настоящего исследования заключалась в установлении 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 решения поставленных задач было обследовано 72 ребенка с моногенными заболеваниями почек, которые соответствовали критериям включения и исключения. 40 детей с

АДПБП (среди которых 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)), контрольная группа – 12 детей без почечной патологии (7 мальчиков и 5 девочек, в возрасте 12 лет (7–13)). Дети наблюдались в отделении наследственных и приобретенных болезней почек имени профессора М.С. Игнатовой (руководитель – заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор В.В. Длин) «Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (директор – доктор медицинских наук, профессор Д.А. Морозов) в рамках ежегодного катамнестического или первичного обследования и лечения. Средняя продолжительность наблюдения детей с АДПБП составила 4,0 года (3,0–5,0), с синдромом Альпорта – 5,5 лет (3,5–6,5).

Всем детям, включенным в исследование, применялись следующие методы исследования: клинико-генеалогический с анализом родословных, уточнением массы тела при рождении пациентов, оценка сведений о наличии заболеваний ОМС и ХПН у родственников пробандов; клиническое обследование детей 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 заболевания; инструментальное обследование (УЗИ, СМАД; статическая нефросцинтиграфия с внутривенным введением ТС-99мТехнемек (ДМСА) с последующим расчетом ИИЗ) было проведено 26 детям с АДПБП в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России) (руководитель – доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заслуженный врач РФ, В.А. Солодкий), в отделе ядерной и радиационной медицины (руководитель – доктор медицинских наук Д.К. Фомин), 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 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) в НИЛ общей патологии НИКИ педиатрии и детской хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России (руководитель – доктор медицинских наук, профессор В.С. Сухоруков, выполнено с.н.с., к.б.н. Воздвиженской Е.С.); 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).

Для решения **первой задачи** (установления связи уровня основных компонентов системы протеолиза – матричных металлопротеиназ 2, 3, 9 типов и факторов, регулирующих их активность, ТИМП-1, ТИМП-2 типа и ингибитора активатора плазминогена I-го типа в крови и моче с гендерной принадлежностью, отягощенностью наследственного анамнеза по патологии почек у 72 детей с моногенными заболеваниями, в том числе 40 детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек и 32 ребенка с синдромом Альпорта) была исследована связь матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови и моче с такими показателями как гендерный признак и отягощенность наследственного анамнеза, в том числе и по ранней терминальной ХПН до 30 лет у детей с синдромом Альпорта.

С целью сравнения уровней матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови и моче в зависимости от гендерного признака было проведено исследование матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови и моче у 23 мальчиков с АДПБП и 17 девочек с АДПБП. Медиана возраста детей – 11,8 (6,0–15,0). В результате сравнения уровня матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови и моче у детей с АДПБП зависимости от гендерных различий не получено статистически значимых различий ($p \geq 0,05$).

С целью определения различий в зависимости от гендерного признака у детей с синдромом Альпорта исследование матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови и моче проведено 32 (15 мальчиков и 17 девочек) детям с синдромом Альпорта (медиана возраста – 10,5 (7,5–15,0)). В результате сравнения уровня матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови и моче у детей с синдромом Альпорта зависимости от гендерных различий не было получено статистически значимых различий ($p \geq 0,05$).

Из 40 детей с АДПБП с отягощенным по АДПБП анамнезом (у родителей и/или сибсов, детей установлен АДПБП) была у 30 детей, без отягощенного по АДПБП наследственного анамнеза и дети с неуточненным анамнезом (*de novo*?) (которые были объединены в одну группу в связи с малочисленностью подгрупп) составили вторую группу с численностью равной 10. Изучаемые показатели системы протеолиза были сопоставлены в группах с учетом отягощенного по АДПБП наследственного анамнеза. В результате сравнения уровня матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови и моче у детей с АДПБП в зависимости от отягощенности наследственного анамнеза был выявлен статистически значимо высокий уровень ТИМП-1/Cr в моче (нг/ммоль Cr) у детей с отягощенным наследственным анамнезом, чем в группе детей с неотягощенным анамнезом, и имеющих заболевание, выявленное *de novo* ($p=0,042$), однако при проведении частотного анализа повышения ТИМП-1 в моче (%) статистически значимых различий получено не было ($p=0,498$; 45,5% против 62,1%; V

Крамера = 0,118; ОШ (95% ДИ) 1,7 (0,42–6,88)).

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. Было проведено исследование матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови и моче у детей с синдромом Альпорта в зависимости от наличия в родословной ранней, до 30 лет, терминальной хронической почечной недостаточности: у 12 детей наследственность по ранней терминальной ХПН была отягощена (в 100% случаев – мужчины), у 20 детей – не отягощена. В результате сравнения уровня матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови и моче у детей с синдромом Альпорта в зависимости от отягощенной наследственности по ранней (до 30 лет) тХПН статистически значимых различий получено не было ($p \geq 0,05$).

Таким образом, проведенный анализ факторов протеолиза в крови и моче у детей с АДПБП и синдромом Альпорта в зависимости от гендерного признака, отягощенности наследственного анамнеза, в том числе по ранней, до 30 лет, терминальной хронической почечной недостаточности у детей с синдромом Альпорта, не выявил существенных, статистически значимых различий.

Для решения **второй задачи**, которая заключалась в выявлении связи показателей уровня матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови и моче с выраженностью клинических проявлений и функциональным состоянием почек у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек и синдромом Альпорта, было обследовано 72 ребенка: 40 детей с АДПБП и 32 ребенка с синдромом Альпорта.

Тяжестью состояния и выраженностью клинических проявлений для АДПБП нами выбрано: выраженность артериальной гипертензии в зависимости от перцентиля систолического и/или диастолического АД, суммарный объем почек, скорректированный на поверхность тела, индекс интегрального захвата по данным статической нефросцинтиграфии, как показателя объема функционирующей паренхимы, а для синдрома Альпорта выраженность артериальной гипертензии в зависимости от перцентиля систолического и/или диастолического АД, суточная экскреция белка с мочой, стандартизированная на поверхность тела, наличие сенсоневральной тугоухости.

Артериальная гипертония и хроническая болезнь почек являются тесно взаимосвязанными патофизиологическими состояниями, так что устойчивая гипертензия может привести к ухудшению функции почек, а прогрессирующее снижение функции почек, наоборот, может привести к ухудшению контроля артериального давления. Патофизиология гипертонии при ХБП сложна и является следствием множества факторов, включая уменьшение массы нефронов, увеличение задержки натрия и увеличение внеклеточного объема жидкости,

гиперактивность симпатической нервной системы, активацию гормонов, включая ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и эндотелиальную дисфункцию [Ku E. et al., 2019].

Артериальная гипертензия – независимый фактор риска прогрессирования хронической болезни почек у детей. У детей с ранней ХБП гипертензия развивается вторично по отношению к почечной недостаточности. Появляется все больше доказательств того, что у детей с ХБП и гипертензией развивается ранний атеросклероз и сердечные адаптивные изменения. Новые данные педиатрических исследований ХБП показывают, что повышенное артериальное давление связано с наличием аномальных субклинических маркеров сердечно-сосудистых заболеваний, включая увеличение толщины интима-медиа сонных артерий, скорости пульсовой волны и индекса массы левого желудочка [Vidi S.R., 2018].

По данным Charman A.B. и соавт., артериальная гипертензия встречается у большинства пациентов с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек до потери функции почек. Гипертензия связана с прогрессирующим увеличением почек и является значимым независимым фактором риска прогрессирования почечной недостаточности до конечной стадии. Патогенез гипертензии при АДПБП сложен и зависит от многих факторов, которые влияют друг на друга [Charman A.B. et al., 2010].

Предметом пристального изучения в современной нефрологической науке является изучение ранних предикторов прогрессирования АДПБП с потенциальной целью влияния на них для замедления прогрессирования. Так, в исследовании Nayara Panizo и др. отмечено, что независимым (скорректированным) предиктором прогрессирования хронической болезни почек у пациентов с АДПБП в многофакторной модели Кокса явились САД и более молодой возраст на момент постановки диагноза [Panizo N. et al., 2012; Ozkok A. et al., 2013].

Таким образом, артериальная гипертензия ассоциирована с ухудшением как почечного прогноза, так и сердечно-сосудистыми осложнениями, поэтому необходим тщательный контроль АД еще до прогрессирования АДПБП до терминальной стадии хронической почечной недостаточности. Перспективным являются новые стратегии по предотвращению прогрессирования артериальной гипертензии, нацеленные на контроль артериальной гипертензии. Данные литературы свидетельствуют о прямом и косвенном воздействии ММП на ионные каналы в эндотелии и гладких мышцах сосудов, а также на другие механизмы расслабления и сокращения сосудов. Эндогенные тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП) снижают чрезмерную протеолитическую деградацию ЭЦМ под действием ММП. Баланс между ММП и ТИМП играет важную роль в ремоделировании сосудов. Считается, что дисбаланс в соотношении активности ММП/ТИМП лежит в основе патогенеза сосудистых заболеваний, в том числе и артериальной гипертензии.

Артериальная гипертензия является признанной причиной хронического заболевания

почек и почечной недостаточности на конечной стадии. Устойчивая гипертония вызывает ремоделирование сосудов как внутри-, так и внеполостной сосудистой системы, характеризующейся гипертрофией, сужением просвета и экстенсивной модификацией компонентов внеклеточного матрикса (ЭЦМ), включая коллаген и эластин [Intengan H. D. et al., 2001; Galis Z.S. et al., 2002].

Таким образом, учитывая, что прогрессирование АДПБП обусловлено сердечно-сосудистыми осложнениями, в частности АГ, которая имеет раннее начало и развивается до снижения фильтрационной функции почек, и АГ ассоциирована с более быстрым прогрессированием ХПН и играет важную роль в сердечно-сосудистых заболеваниях, которая является наиболее частой причиной смерти у пациентов АДПБП, и с ухудшением почечного прогноза, была проанализирована связь ММП и их ингибиторов с выраженностью АГ для выявления сосудистой дисфункции и прогрессирующего повреждения стенки сосуда, связанного с артериальной гипертензией.

С целью сопоставления и выявления изменений факторов протеолиза в сыворотке крови и моче в зависимости от характера артериальной гипертензии дети с АДПБП (37 детей, 3 ребенка исключены из анализа в связи с невозможностью проведения СМАД из-за возраста) были разделены сначала на 3 группы в зависимости от перцентиля систолического и/или диастолического АД: нормальное АД (САД <90 %) было у 21 ребенка (56,7%), высокое нормальное АД (САД от ≥ 90 % до <95 %) – у 5 детей (13,5%), артериальная гипертензия (САД ≥ 95 %, дети с АГ 1 и 2 степени объединены в 1 группу в связи с малочисленностью групп для проведения дальнейшего анализа) – у 11 детей (29,7%). Далее для установления факторов риска выявления АГ также проведено исследование связи матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов у детей с АДПБП в зависимости от наличия артериальной гипертензии, 37 детей с АДПБП, включенные в исследование, были разделены на 2 группы с целью выполнения поставленной задачи: с САД <95% (26 человек; медиана возраста – 13 (9,0–14,0) лет; 13 мальчиков и 13 девочек) и с САД ≥ 95 % (11 человек; медиана возраста – 15 (14,0–16,5) лет; 9 мальчиков и 2 девочки).

По результатам проведенного исследования факторов протеолиза в крови и моче у детей с АДПБП в зависимости от перцентиля систолического и/или диастолического АД (3 группы) установлены статистически значимые различия частоты снижения ММП-9 (нг/мл) в крови среди детей с АДПБП от уровня артериального давления ($p=0,024$). Частота снижения ММП-9 в крови чаще встречалась среди детей с АДПБП с уровнем АД, соответствующим САД ≥ 95 %, по сравнению с детьми с нормальным артериальным давлением с САД <90% (показатель составил 72,7 и 23,8% соответственно, $p=0,022$). При сравнении частоты изменения матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в моче в зависимости от характера артериальной

гипертензии статистически значимых различий выявлено не было ($p \leq 0,05$). Сывороточный уровень ТИМП-1 (нг/мл) статистически значимо был ниже у детей с АДПБП с уровнем АД, соответствующим САД $\geq 95\%$, по сравнению с детьми с нормальным артериальным давлением с САД $< 90\%$ ($p=0,01$) и с высоким нормальным АД с САД $\geq 90 - < 95$ ($p=0,03$).

Были получены статистические различия экскреции с мочой ММП-9 и ТИМП-1 у пациентов с АДПБП в зависимости от уровня АД ($p=0,03$ и $p=0,04$ соответственно). Согласно апостериорным сравнениям с помощью критерия Данна с поправкой Бонферрони, ММП-9 в моче был статистически ниже у детей с уровнем АД, соответствующим САД $\geq 95\%$, по сравнению с детьми с нормальным артериальным давлением с САД $< 90\%$ ($p = 0,001$) и с высоким нормальным АД с САД $\geq 90 - < 95\%$ ($p=0,026$). Уровень ТИМП-1 в моче статистически значимо выше у детей с уровнем АД, соответствующим САД $\geq 95\%$, по сравнению с детьми с нормальным артериальным давлением с САД $< 90\%$ ($p=0,01$) и с высоким нормальным АД с САД $\geq 90 - < 95$ ($p=0,03$).

Проведенный анализ уровня факторов протеолиза у детей с АДПБП в зависимости от наличия артериальной гипертензии ($\geq 95\%$; 2 группы) показал статистически значимое снижение частоты ММП-9 в крови ($p=0,008$), шансы выявления наличия артериальной гипертензии при снижении ММП-9 в крови увеличивались в 8,8 раза (95% ДИ: 1,77–44,4) по сравнению с пациентами с нормотонией и частота снижения ММП-9 в моче у детей с САД $\geq 95\%$ была статистически значимо выше по сравнению с пациентами с АДПБП с САД $< 95\%$ ($p=0,036$). Шансы выявления артериальной гипертензии более 95% при снижении ММП-9 в моче увеличивались в 6,13 раза (95% ДИ: 1,10–34,2) по сравнению с пациентами с САД $< 95\%$. Сывороточный уровень активности ПАИ-1 в крови (ед/мл) статистически значимо был выше у детей с артериальной гипертензией по сравнению с детьми с нормотонией ($p=0,03$). При проведении сравнительного анализа факторов протеолиза в моче установлено, что средний уровень ММП-9 в моче статистически значимо ниже у детей с САД $\geq 95\%$ по сравнению с детьми с САД $< 95\%$ ($p=0,006$).

При сопоставлении матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови с показателями артериального давления по СМАД была выявлена статистически значимая прямая умеренной тесноты по шкале Чеддока корреляционная взаимосвязь ПАИ-1 в крови со средним ДАД днем ($p=0,047$; ρ Спирмена=0,349), средним САД ночью ($p=0,031$; ρ Спирмена=0,376) и средним ДАД ночью ($p=0,004$; ρ Спирмена=0,489).

При проведении сравнительного анализа коэффициентов ММП/ТИМП в крови статистически значимых различий не получено ($p \geq 0,05$), а в моче установлено статистически значимое снижение коэффициентов ММП-9/ТИМП-1 ($p=0,032$) и ММП-9/ПАИ-1 ($p=0,001$) у детей с АДПБП с САД $\geq 95\%$ по сравнению с детьми с САД $< 95\%$.

Таким образом, артериальная гипертензия характеризуется ремоделированием сосудов,

сердечно-сосудистыми осложнениями. Матриксные металлопротеиназы представляют собой эндопептидазы, продуцируемые всеми клетками сосудистой стенки и участвующие в регуляции оборота внеклеточного матрикса, ММП способствуют ангиогенезу, тогда как измененная экспрессия или активность ММП и их ингибиторов приводит к корреляции с развитием и прогрессированием сердечно-сосудистых осложнений. Измененный баланс ММП/ТИМП играет важную роль в перестройке сосудистой стенки в ответ на гемодинамические изменения, которые могут вызывать гипертрофию и фиброз миокарда, ведущие к ремоделированию желудочков [Norps E. et al., 2017].

Снижение ММП у пациентов с АГ может отражать аномальный обмен внеклеточного матрикса, которые могут внести свой вклад в сердечно-сосудистое ремоделирование.

Таким образом, артериальная гипертензия связана с ремоделированием сосудов, а структурные изменения связаны с чрезмерным накоплением внеклеточного матрикса, то есть фиброзом, а фиброз способствует изменению механических свойств и структуры артерий при гипертонии. Механические изменения сосудов и сосудистого сопротивления способствуют сердечно-сосудистым осложнениям при артериальной гипертензии. Сосудистая гипертрофия морфологически включает в себя: сосудистую пролиферацию гладких мышц, гипертрофию и отложение экстрацеллюлярного матрикса, который может быть локальным или по всей стенке сосуда. Установленные в ходе нашего исследования связи факторов протеолиза с артериальной гипертензией согласуются с данными литературы. Так, Zervoudaki A. и соавт. [Zervoudaki A. и др., 2003] показано, что основной причиной повышенного периферического сопротивления сосудов при артериальной гипертензии является уменьшение диаметра сосудов, изменение структуры сосудов происходит вследствие гипертрофического ремоделирования, а сниженные уровни ММП-9 в крови, которые получены у пациентов с АГ, могут способствовать накоплению коллагена в сосудистой стенке. Laviades и соавт. установили у больных с АГ более низкие значения ММП-1 и более высокие ТИМП-1 [Laviades, C. et al., 1998], Ergul и соавт. установили трехкратное снижение ММП-9 и ММП-1 у пациентов с АГ [Ergul A., 2004].

Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек – заболевание, которое характеризуется прогрессирующим развитием и увеличением кист, заполненных жидкостью в почках и других органах. Продолжающийся рост кист ведет к прогрессирующему увеличению почек, тогда как функция почек остается стабильной в течение десятилетий в результате гиперфльтрации и компенсации фильтрационной функции почек сохранными и функционирующими нефронами. Функция почек необратимо снижается только на поздних стадиях болезни, когда большая часть паренхимы заменяется кистозной и фиброзной тканью и начинает снижаться оставшаяся компенсаторная способность почек. Таким образом, основным маркером прогрессирования АДПБП на стадии сохранной функции почек является суммарный

объем почек, так как чем больше объем почек, тем больше вероятность нефросклероза. Увеличение кист является следствием увеличения синтеза компонентов экстрацеллюлярного матрикса и прогрессированием тубулоинтерстициального фиброза. Так, в исследованиях *in vitro* было показано, что клетки почечных канальцев при АДПБП содержат большее количество компонентов экстрацеллюлярного матрикса по сравнению со здоровой почкой, а в регуляции синтеза ЭЦМ, как показали экспериментальные работы, участвует система ММП/ТИМП. В качестве предиктора прогрессирования АДПБП широко обсуждается общий объем почек [Woon C. et al., 2015; Grantham J. et al., 2006; Chapman A.V. et al., 2003; Chapman A.V. et al., 2012; Alam A. et al., 2015; Lacquaniti A. et al., 2013; Thong K.M. et al., 2013; Higashihara E. et al., 2014; Griveas I. et al., 2012; Perrone R.D. et al., 2017]. При увеличении суммарного объема кист значительно возрастает степень тубулоинтерстициального повреждения и фиброза, а матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы играют ключевую роль в этих процессах. Однако взаимосвязь нарушений экскреции ММП и их ингибиторов в крови и моче с клиническими признаками АДПБП и предикторами ее прогрессирования у детей не изучена.

Для установления взаимосвязи между суммарным объемом почек, скорректированным на поверхность тела, и матриксными металлопротеиназами и их ингибиторами в сыворотке крови и моче в исследование включены 40 детей с АДПБП. «Всем детям проводилось УЗИ почек с определением суммарного объема почек, для исключения влияния возраста и роста была проведена коррекция на стандартную поверхность тела с последующей оценкой по центильным таблицам» [Папиж С. В., 2015] (Приложение А). Суммарный объем почек, скорректированный на стандартную поверхность тела, у 30 детей (75%) с АДПБП был повышен и соответствовал более 97%, у 10 детей (25%) был в пределах нормы (менее 97%).

Проведенный анализ факторов протеолиза в крови и моче у детей в зависимости от суммарного объема почек, скорректированного на поверхность тела, выявил следующие результаты: частота повышения ТИМП-1 в крови статистически значимо чаще у детей с суммарным объемом почек, скорректированным на стандартную поверхность тела более 97% ($p=0,007$; ОШ 9,7 раз (95% ДИ: 1,8–50)). Частота снижения ММП-2 и ММП-9 в моче статистически значимо чаще у детей с суммарным объемом почек, скорректированным на поверхность тела более 97% ($p=0,017$; ОШ 6,9 (95% ДИ: 1,23–38,5) для ММП-2 в моче и $p=0,024$; ОШ 6,4 (95% ДИ: 1,32–31,03) для ММП-9 в моче). Частота повышенного уровня ТИМП-1 была статистически значимо выше у детей с суммарным объемом почек, скорректированным на стандартную поверхность тела более 97% ($p=0,006$; ОШ 9,3 (95% ДИ: 1,84–47)). Повышенный уровень ПАИ-1 в моче чаще выявлялся у детей с суммарным объемом почек, скорректированным на стандартную поверхность тела более 97% ($p=0,05$; ОШ: 4,9 раза (95% ДИ: 1,07–22,5)).

При проведении сравнительного анализа матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов

в крови у детей с суммарным объемом почек более 97% ($\text{см}^3/1,73 \text{ м}^2/\%$) отмечался статистически значимо повышенный уровень ТИМП-1 и ПАИ-1 в крови ($p=0,02$ и $p=0,003$ соответственно), также отмечена тенденция к снижению ММП-9 в моче у детей в группе с суммарным объемом почек более 97% по УЗИ ($p=0,06$). У детей с суммарным объемом почек, скорректированным на поверхность тела ($\text{см}^3/1,73 \text{ м}^2/\%$), отмечалось статистически значимое снижение ММП-2 в моче и ММП-9 в моче ($p=0,02$ и $p=0,04$ соответственно) и тенденция к повышению ТИМП-1 в моче и ПАИ-1 в моче ($p=0,08$ и $p=0,07$ соответственно).

Прогрессирующий рост кист при АДПБП, вызванный пролиферацией канальцевых эпителиоцитов, выстилающих полость кисты, приводит как к увеличению объема почек, так и к тубулярной дисфункции. Индекс интегрального захвата отражает степень канальцевой дисфункции, так как экскреция ДМСА происходит в большей степени за счет канальцевой секреции (65%) и в меньшей степени за счет клубочковой фильтрации (35%), что позволяет использовать индекс интегрального захвата как показателя, отражающего прежде всего канальцевые нарушения.

Статическая нефросцинтиграфия с внутривенным введением ТС-99м-Технемек (ДМСА) и последующим расчетом индекса интегрального захвата (ИИЗ) была проведена 26 детям с АДПБП. ИИЗ по результатам статической нефросцинтиграфии оценивался как показатель объема функционирующей паренхимы. Для установления взаимосвязи между индексом интегрального захвата и матриксными металлопротеиназами и их ингибиторами в сыворотке крови и моче дети с АДПБП были разделены на 2 группы: группа со сниженным ИИЗ – менее 92 и с нормальным ИИЗ – 92 и выше.

У 69,3% исследуемых детей с АДПБП индекс интегрального захвата по результатам статической нефросцинтиграфии с внутривенным введением ТС-99м-Технемек (ДМСА) был снижен. Проведенный анализ уровня факторов протеолиза показал, что частота повышения ТИМП-1 в моче статистически значимо выше у детей со сниженным индексом интегрального захвата по сравнению с детьми с АДПБП с нормальным ИИЗ ($p=0,01$), ОШ 8,3 (95% ДИ: 12,6–55). Сывороточный уровень факторов протеолиза был сопоставим у детей с АДПБП в зависимости от ИИЗ ($p \geq 0,05$), а мочевого уровень ТИМП-1 статистически значимо был более высоким у детей со сниженным ИИЗ по сравнению с детьми с нормальным ИИЗ ($p=0,018$). Не выявлено зависимости уровня коэффициентов ММП/ТИМП в крови и моче у детей с АДПБП в зависимости от индекса интегрального захвата ($p \geq 0,05$).

При проведении корреляционного анализа матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов с индексом интегрального захвата была выявлена статистически значимая, отрицательная, умеренной тесноты по шкале Чеддока взаимосвязь индекса интегрального захвата с ПАИ-1 в крови ($p=0,022$; ρ Спирмена = -0,455) и статистически значимая,

отрицательная, умеренной тесноты по шкале Чеддока взаимосвязь ТИМП-1 в моче с индексом интегрального захвата ($p=0,028$; ρ Спирмена = $-0,431$).

Следовательно, у детей с АДПБП в ходе диссертационного исследования установлены следующие **факторы риска осложнений заболевания** (таблица 5.1).

Таблица 5.1 – 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 ($\text{см}^3/1,73\text{м}^2$, %); ИИЗ – индекс интегрального захвата по данным статической нефросцинтиграфии; ↓ ИИЗ – снижение индекса интегрального захвата.						

АГ является основным осложнением ХБП и модифицируемым фактором риска прогрессирования ХБП как у взрослых, так и у детей, в том числе и синдрома Альпорта. АГ при синдроме Альпорта коррелирует с морфологическими изменениями почек, такими как формирование ФСГС на фоне изменений ГБМ и, как следствие, повышенное образование межклеточного матрикса, воспаление и фиброз почечной паренхимы [Pierides A. et al., 2009; Gross O. et al., 2003; Gross O. et al., 2004].

Учитывая, что АГ является осложнением и фактором прогрессирования синдрома Альпорта, была проанализирована связь показателей артериального давления с матриксными металлопротеиназами и их ингибиторов в крови и моче у детей с синдромом Альпорта. В исследование включено 32 ребенка с синдромом Альпорта, которым было проведено СМАД. С целью выполнения поставленной задачи дети с синдромом Альпорта были разделены на 3 группы в зависимости от перцентиля систолического и/или диастолического АД: нормальное АД (САД <90 %) было у 12 детей (37,5%), высокое нормальное АД (САД от ≥ 90 % до <95 %) – у 13 детей (40,5%), артериальная гипертензия (САД ≥ 95 %, дети с АГ 1 и 2 степени объединены в 1 группу в связи с малочисленностью групп для проведения дальнейшего анализа) – у 7 детей (21,9%). 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.

Таким образом, по результатам проведенного исследования факторов протеолиза в крови и моче у детей с синдромом Альпорта в зависимости от перцентиля систолического и/или диастолического АД установлены статистически значимые различия частоты повышения ТИМП-1 (нг/ммоль Cr) в моче среди детей с синдромом Альпорта от уровня артериального давления ($p=0,030$). Частота повышения ТИМП-1 в моче чаще встречалась среди детей с синдромом Альпорта с высоким нормальным АД (показатель составил 85,7 и 23,1% соответственно, $p=0,02$). Однако следует отметить ограничение данного анализа, так как все дети находились на терапии иАПФ с нефропротективной и гипотензивной целью, которая в настоящее время является единственно возможной терапией в РФ для попытки задержки прогрессирования синдрома Альпорта.

Сывороточный уровень ММП-9 (нг/мл) статистически значимо ниже у детей с уровнем АД, соответствующим САД \geq 95%, по сравнению с детьми с нормальным артериальным давлением с САД $<$ 90% ($p=0,01$) и с высоким нормальным АД с САД \geq 90 – $<$ 95% ($p=0,02$). Также выявлено статистически значимое различие ПАИ-I (активность) в крови (ед/мл): у пациентов с САД \geq 95% по сравнению с пациентами с синдромом Альпорта с нормальным артериальным давлением с САД $<$ 90% ($p=0,03$) и с высоким нормальным АД с САД \geq 90 – $<$ 95% ($p=0,01$).

Мочевой уровень ТИМП-1 (нг/ммоль Cr) был статистически значимо выше у детей с синдромом Альпорта с САД \geq 95% по сравнению с детьми с высоким нормальным АД ($p=0,026$).

Для выявления факторов риска выявления АГ проведен анализ уровня факторов протеолиза у детей с синдромом Альпорта в зависимости от наличия артериальной гипертензии. Частота изменений уровня факторов протеолиза в крови у детей с синдромом Альпорта в зависимости от наличия артериальной гипертензии (САД \geq 95%) статистически была сопоставима ($p\geq 0,05$). Частота повышения ТИМП-1 в моче у детей с САД \geq 95% была статистически значимо выше по сравнению с пациентами с САД $<$ 95% ($p=0,033$). Сывороточный уровень активности ПАИ-I в крови (ед/мл) у детей с артериальной гипертензией по сравнению с детьми с нормотонией ($p=0,044$) был статистически значимо выше. Мочевой уровень ММП-9 в моче (нг/ммоль Cr) статистически значимо ниже, а мочевой уровень ТИМП-1 в моче (нг/ммоль Cr) статистически значимо выше у детей с САД \geq 95% по сравнению с детьми с САД $<$ 95% ($p=0,006$). ММП/ТИМП в крови и моче у детей с синдромом Альпорта в зависимости от наличия артериальной гипертензии статистически значимых различий не имели ($p\geq 0,05$).

При сопоставлении матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в моче с показателями артериального давления по СМАД была выявлена статистически значимая прямая заметной тесноты по шкале Чеддока корреляционная взаимосвязь ТИМП-1 в моче (нг/ммоль Cr), подтвержденная проведением однофакторного линейного регрессионного анализа со средним ДАД днем ($p=0,012$; ρ Спирмена = 0,507), средним ДАД ночью ($p=0,013$; ρ Спирмена = 0,500),

индексом времени гипертензии ДАД днем ($p=0,006$; ρ Спирмена= $0,54$) и индексом времени гипертензии ДАД ночью ($p=0,002$; ρ Спирмена= $0,59$), аналогичные взаимосвязи показателей СМАД выявлены с ТИМП-2 в моче (нг/ммоль Cr).

Известно, что протеинурия важный биомаркер, тесно связанный с хронической болезнью почек и индикатор основного заболевания клубочков или дисфункции почечных канальцев. Протеинурия не только является маркером повреждения почек, но также ответственна за прогрессирующее повреждение почек. Повышенный общий белок мочи является независимым фактором риска для прогрессирующего снижения функции почек как у взрослых, так и детей [Wuhl E. et al., 2004; Ardissino G. et al., 2004; Gonzalez Celedon C. et al., 2007].

Учитывая, что протеинурия является фактором риска прогрессирования и показателем тяжести синдрома Альпорта, нами было проведено исследование связи суточной потери белка с мочой ($\text{мг}/\text{м}^2/24 \text{ ч}$) с матриксными металлопротеиназами и их ингибиторами. В исследование оценки связи суточной протеинурии с матриксными металлопротеиназами и их ингибиторами в сыворотке крови и моче включено 32 ребенка с синдромом Альпорта. Суточная потеря белка с мочой была стандартизирована на поверхность тела для исключения влияния роста и веса.

У детей нормальное выведение белка – это экскреция белка с мочой менее $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ в день, протеинурией принято считать протеинурию $>100 \text{ мг}/\text{м}^2$ в день или $\geq 4 \text{ мг}/\text{м}^2$ в час или положительный результат на индикаторной полоске мочи [Leung, A.K. et al., 2017]. Согласно рекомендациям IPNA 2020 года, нефротическим уровнем суточной экскреции с мочой считается протеинурия $>40 \text{ мг}/\text{ч}/\text{м}^2$ или $\geq 1000 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{день}$ [Trautmann A. et al., 2020].

С целью выполнения поставленной задачи в зависимости от уровня суточной протеинурии ($\text{мг}/\text{м}^2/24 \text{ ч}$) дети с синдромом Альпорта были разделены на 3 группы: 1 – дети с нормальной экскрецией белка с мочой (менее $100 \text{ мг}/\text{м}^2/24 \text{ ч}$) – 14 человек (медиана возраста – 10 лет (6,0–13,0)); 2 – дети с суточной потерей белка более $100 \text{ мг}/\text{м}^2/24 \text{ ч}$ и менее $1000 \text{ мг}/\text{м}^2/24 \text{ ч}$) – 11 человек (медиана возраста – 9 лет (6,5–10,5)); 3 – дети с СПБ нефротического уровня (более или равно $1000 \text{ мг}/\text{м}^2/24 \text{ ч}$) – 7 детей (медиана возраста – 15 лет (12,5–15,0)). Все дети получали иАПФ с нефропротективной и/или гипотензивной целью.

Таким образом, проведенный анализ связи факторов протеолиза в крови и моче у детей с синдромом Альпорта в зависимости от суточной экскреции белка с мочой, скорректированной на поверхность тела ($\text{мг}/\text{м}^2/24 \text{ ч}$), выявил следующие результаты: изменение факторов протеолиза в крови статистически значимых различий не имело ($p \geq 0,05$), установлены статистически значимые различия ТИМП-1 в моче (нг/ммоль Cr) ($p=0,005$) от уровня СПБ ($\text{мг}/\text{м}^2/24 \text{ ч}$), частота повышения ТИМП-1 в моче чаще встречалась среди детей с синдромом Альпорта с СПБ нефротического уровня по сравнению с детьми с отсутствием протеинурии ($p=0,004$) и СПБ более 100 мг и менее $1000 \text{ мг}/\text{м}^2/24 \text{ ч}$ ($p=0,013$) (показатель составил 100% против 28,6 и 36,4%

соответственно).

Сывороточные уровни факторов протеолиза у детей с синдромом Альпорта в зависимости от СПБ с мочой статистически значимых различий не имели, хотя определенная тенденция к повышению ТИМП-1 в моче по мере увеличения СПБ с мочой отмечалась ($p=0,063$).

Мочевой уровень ТИМП-1 (нг/ммоль Cr) был статистически значимо выше у детей с СПБ нефротического уровня по сравнению с детьми с СПБ $\geq 100 - < 1000$ мг/м²/24ч ($p=0,008$) и с отсутствием суточной протеинурии ($p=0,024$).

Для установления факторов риска выявления СПБ нефротического уровня проведен анализ зависимости уровня суточной экскреции белка с мочой (мг/м²/24 ч) и матричных металлопротеиназ и их ингибиторов у детей с синдромом Альпорта в 2-х группах: с СПБ нефротического уровня (более или равно 1000 мг/м²/24 ч) и СПБ меньше нефротического уровня (менее 1000 мг/м²/24 ч).

Частота изменения факторов протеолиза в крови в зависимости от СПБ с мочой статистически была сопоставима в обеих группах ($p \geq 0,05$).

Частота повышения ТИМП-1 в моче (нг/ммоль Cr) была статистически значимо выше у детей с синдромом Альпорта нефротического уровня по сравнению с детьми с суточной экскрецией белка с мочой < 1000 мг/м²/24ч ($p=0,002$). Шансы выявления СПБ нефротического уровня при наличии повышенного уровня ТИМП-1 в моче возрастали в 1,87 раза (95% ДИ: 1,16–3,01). Также средний уровень ТИМП-1 в моче (нг/ммоль Cr) статистически значимо выше у детей с СПБ нефротического уровня по сравнению с детьми с СПБ < 1000 мг/м²/24 ч ($p=0,004$). Остальные факторы протеолиза, исследованные в моче, в зависимости от СПБ статистически значимых различий не имели ($p < 0,05$).

Установлен более низкий уровень ММП-9/ТИМП-1 ($p=0,038$) у детей с синдромом Альпорта с суточной потерей белка нефротического уровня по сравнению с детьми с СПБ менее 1000 мг/м²/24 ч ($p=0,038$).

Мы предполагаем, что нарушение регуляции ММП может представлять собой неадаптивный ответ на биомеханическую нагрузку в подоцитах пациентов с синдромом Альпорта, что способствует инициации и прогрессированию гломерулярной болезни.

Одним из частых осложнений синдрома Альпорта является сенсоневральная тугоухость. Исследование матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови и моче у детей с синдромом Альпорта было проведено в зависимости от наличия сенсоневральной тугоухости, дети с синдромом Альпорта были разделены на 2 группы: у 21 ребенка была выявлена сенсоневральная тугоухость, у 11 детей – слух в норме. Группы статистически были сопоставимы по полу, возрасту и росту ($p \geq 0,05$). У детей с наличием сенсоневральной тугоухости 1 степень была у 5 детей (15,6%), 2 степень – у 4 (12,5%), 3 степень имели 2 детей (6,3%) с синдромом

Альпорта.

У мальчиков сенсоневральная тугоухость выявлялась чаще, чем у девочек ($p=0,034$). Суточная экскреция белка с мочой, стандартизированная на поверхность тела, статистически значимо выше у детей с синдромом Альпорта с сенсоневральной тугоухостью ($p=0,025$; Me (Q_1-Q_3) – 82,4 (46,8–248) и 456 (151,8–1230) мг/м²/24 ч) по сравнению с детьми с сохранным слухом.

В результате сравнения уровня матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови и моче у детей с синдромом Альпорта в зависимости от наличия сенсоневральной тугоухости выявлен статистически значимо повышенный уровень ТИМП-1 в моче ($p=0,04$) у детей с синдромом Альпорта с сенсоневральной тугоухостью по сравнению с детьми с сохранным слухом. Однако при проведении частотного анализа повышения ТИМП-1 в моче (%) в зависимости от наличия сенсоневральной тугоухости у детей с синдромом Альпорта статистически значимых различий получено не было ($p=0,266$; 38,1% частота повышения у детей без СНТ против 63,6% – с СНТ; V Крамера = 0,243; ОШ (95% ДИ) 2,8 (0,62–12,8)). Остальные факторы протеолиза в крови и моче у детей с синдромом Альпорта в зависимости СНТ статистических различий не имели ($p \geq 0,05$)

Следовательно, у детей с синдромом Альпорта в ходе диссертационного исследования установлены следующие **факторы риска осложнений** (тяжести клинических проявлений) **заболевания** (таблица 5.2).

Таблица 5.2 – 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.

Для решения **третьей задачи** исследования (определение связи уровня матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови и моче с характером течения аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек и синдрома Альпорта у детей) было обследовано 36 детей с АДПБП и 32 ребенка с синдромом Альпорта.

Нами были определены критерии прогрессирующего течения АДПБП и синдрома Альпорта.

Для определения роли матриксных металлопротеиназ, их ингибиторов и коэффициентов ММП/ТИМП в крови и моче в прогрессировании АДПБП у детей, вначале были определены

критерии прогрессирующего течения, далее проводился анализ связи факторов протеолиза в зависимости от течения АДПБП.

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 было выбрано для обозначения прогрессирующего течения АДПБП и синдрома Альпорта (на основании заключения Консорциума прогнозов ХБП [Coresh J. et al., 2014]).

Для установления прогрессирующего течения АДПБП также была проанализирована скорость увеличения объема почек в динамике наблюдения. В исследование было включено 36 детей с АДПБП (21 мальчик и 15 девочек), медиана возраста – 13,0 (8,5–15,0), медиана возраста девочек – 11,0 (8,0–14,0), медиана возраста мальчиков – 14,0 (9,0–16,0).

Всем детям, включенным в исследование, проводилось УЗИ почек при включении в исследование и при катамнестическом обследовании (медиана длительности наблюдения – 4 года (3,0–5,0)). Медиана должествующего увеличения объема почек – 6,81% (5,83–9,0) в год, у детей с АДПБП медиана увеличения объема почек составляла 14,0% (9,9–22,8), медиана отклонения от должествующего увеличения в год у детей с АДПБП – 114% (56,8–186,9). Прогрессирующим течением АДПБП считалось отклонение увеличения объема почек более 100% от должествующего 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. Прогрессирующее течение было у 26 детей с АДПБП (72,3%), медленно прогрессирующее – у 10 детей (27,7%).

Таким образом, у 72,2% детей с АДПБП, включенных в исследование, было прогрессирующее течение заболевания. Проведенный анализ связи факторов протеолиза в сыворотке крови и моче в зависимости от характера течения показал, что частота повышенной экскреции в крови ((ПАИ-I, $p=0,039$) и ТИМП-1, $p=0,010$) и в моче ((ПАИ-I, $p=0,022$) и ТИМП-1, $p=0,015$) статистически значимо чаще у детей с прогрессирующим течением АДПБП по сравнению с медленно прогрессирующим.

В результате анализа частоты изменений факторов протеолиза в крови и моче у детей с АДПБП в зависимости от характера течения (медленно прогрессирующее/прогрессирующее) были получены данные: у детей с прогрессирующим течением АДПБП частота повышения ТИМП-I в крови ($p=0,010$; V Крамера=0,479; ОШ = 12 (95% ДИ: 1,79–80,3)) и моче ($p=0,015$; V Крамера = 0,482; ОШ = 9,8 (95% ДИ: 1,84–51,9)) статистически значимо выше у детей с АДПБП с прогрессирующим течением заболевания. Также ПАИ-I в крови ($p=0,039$; V Крамера = 0,396) и моче ($p=0,022$; V Крамера = 0,444) статистически значимо выше у детей с АДПБП с прогрессирующим течением заболевания. Шансы прогрессирующего течения увеличивались в 6,3 раза (95% ДИ: 1,27–31,2) в крови и 9,0 раза (95% ДИ: 1,55–52,2) в моче по сравнению с медленно прогрессирующим течением АДПБП.

Сравнительный анализ коэффициентов ММП/ТИМП в зависимости от характера течения

АДПБП у детей показал, что ММП-2/ТИМП-1, ММП-2/ТИМП-2, ММП-9/ПАИ-1 в крови ($p=0,032$, $p=0,036$, $p=0,046$ соответственно) и ММП-9/ТИМП-1, ММП-9/ПАИ-1 в моче ($p=0,015$, $p=0,014$ соответственно) статистически значимо ниже у детей с АДПБП с прогрессирующим течением по сравнению в медленно прогрессирующим.

С целью определения матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в качестве предикторов прогрессирования синдрома Альпорта все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от снижения рСКФ.

Медленно прогрессирующее течение синдрома Альпорта было у 23 (71,9%) ребенка (8 мальчиков и 15 девочек, медиана возраста – 10,0 лет (6,0–15,0)), прогрессирующее течение – у 9 детей (7 мальчиков и 2 девочки, медиана возраста 13,0 лет (9,0–15,0)).

Проведенный анализ связи уровня факторов протеолиза в крови и моче в зависимости от характера течения показал, что частота снижения ММП-9 и повышения ТИМП-1 как в крови (88,9 против 43,5% и 77,8 против 21,7%; $p = 0,044$ и $0,006$ соответственно), так и в моче (100 против 47,8% и 88,9 против 30,4%; $0,012$ и $0,005$ соответственно) статистически значимо чаще была выявлена у детей с синдромом Альпорта с прогрессирующим течением заболевания, чем при медленно прогрессирующем, что позволяет использовать эти факторы протеолиза в качестве факторов прогрессирования синдрома Альпорта у детей.

Сывороточный уровень ММП-9 в крови (нг/мл) был статистически значимо более низким ($p = 0,032$), а мочевого уровень ТИМП-1 (нг/ммоль Cr) – более высоким ($p = 0,016$) у детей с синдромом Альпорта с прогрессирующим течением заболевания по сравнению детьми с медленно прогрессирующим.

При проведении сравнительного анализа коэффициентов ММП/ТИМП в крови и моче статистически значимых различий у детей с синдромом Альпорта в зависимости от характера течения выявлено не было ($p \geq 0,05$), однако следует отметить тенденцию к более низкому уровню коэффициента ММП-9/ТИМП-1 в крови ($p=0,05$) и моче ($p=0,061$) у детей с синдромом Альпорта с прогрессирующим течением заболевания, чем с медленно прогрессирующим, в связи с приближением уровня значимости к критическому.

Следовательно, у детей с АДПБП и синдромом Альпорта **факторами риска прогрессирующего течения** являются факторы, представленные в таблице 5.3.

Таблица 5.3 – 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%

Продолжение таблицы 5.3

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; Spes – специфичность; PPV – положительная прогностическая ценность; NPV – отрицательная прогностическая ценность.						

Четвертой задачей исследования было разработать прогностические критерии неблагоприятного течения аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек и синдрома Альпорта у детей.

Прогноз больных с синдромом Альпорта, как и АДПБП, – актуальная задача современной нефрологии для выявления пациентов с высоким риском быстрого прогрессирования на ранней стадии заболевания.

В настоящее время в опубликованной литературе отсутствует консенсус относительно оптимальных факторов для прогнозирования почечных исходов и идеальных факторов, которые следует измерять для мониторинга прогрессирования данных заболеваний, особенно на ранних стадиях заболевания, что приводит к трудностям в выявлении пациентов с высоким риском развития тХПН и в определении соответствующих первичных конечных точек для последовательного измерения и сравнения эффективности терапии в процессе развития.

Основными целями лечения ХБП являются как замедление прогрессирования ХБП, так и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, основной причины заболеваемости и смертности в популяции с ХБП [Vilayur E. et al., 2009].

В этой связи с научной и практической точки зрения в настоящее время актуальным является вопрос о лучшем понимании предикторов прогрессирования заболевания при АДПБП и синдроме Альпорта с целью оптимизации подхода к ранней терапии у пациентов. Прогнозирование скорости прогрессирования заболевания стало особенно важным в настоящее время с появлением толваптана, первого модифицирующего болезнь лечения АДПБП и бардаксолона для лечения синдрома Альпорта. Для данной терапии особенно тщательно следует выбирать пациентов с высокой вероятностью быстрого прогрессирования заболевания, поскольку для таких пациентов необходимо сопоставлять оптимальное соотношение пользы и риска.

Значимость изучаемых факторов системы протеолиза, а также их коэффициентов в крови и моче для прогноза **прогрессирования АДПБП** оценивали в группе детей с АДПБП. В качестве анализа чувствительности при оценке значимости изучаемых параметров в прогнозе АДПБП была обозначена клинически значимая точка – прогрессирующее течение.

С целью разработки прогностической модели, объединяющей как возможность предсказания на основании факторов протеолиза в крови и моче, так и коэффициентов ММП/ТИМП, также суммарный объем почек, скорректированный на поверхность тела, как общепризнанный предиктор прогрессирования на этапе сохранной фильтрационной функции почек, нами был использован метод дискриминантного анализа. В качестве зависимой переменной был выбран факт быстро прогрессирующего (относительно течения АДПБП, так как АДПБП – прогрессирующее заболевание в принципе) течения АДПБП у детей в качестве независимых переменных – факторы протеолиза в крови и моче.

Нами была разработана прогностическая модель, позволяющая классифицировать исследуемых по риску прогрессирующего течения АДПБП, с помощью метода дискриминантного анализа с пошаговым отбором факторов. Полученная функция представлена ниже:

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

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 ($\text{см}^3/1,73\text{м}^2/\%$);

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

Исходя из коэффициентов дискриминантной функции, отмечалось увеличение вероятности прогрессирующего течения АДПБП при увеличении значений ПАИ-I 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.

Значение константы дискриминации было 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. Чувствительность разработанной модели составила 73,1%, а специфичность – 88,9%, 77,1% исходных показателей классифицировано верно. Данная модель показала высокую точность прогноза, что было подтверждено проведением ROC-анализа. AUC (площадь под ROC-кривой) составила $0,838 \pm 0,074$ (95% ДИ:

0,693–0,982). Полученная модель была статистически значимой ($p=0,003$). Качество модели – очень хорошее ($>0,8$).

Таким образом, можно заключить, что ПАИ-I (активность) в крови, коэффициент ММП-2/ТИМП (в крови), суммарный объем почек, скорректированный на поверхность тела ($\text{см}^3/1,73 \text{ м}^2/\%$) – это три фактора, связанные с более быстрым прогрессированием АДПБП у детей. Эти три переменные, которые легко измерить, позволяют нам выявлять пациентов с высокой вероятностью более быстрого прогрессирования в тех случаях, когда нет возможности доступа к генетическому анализу, или в перспективе для отбора пациентов в качестве кандидатов для возможных будущих методов лечения, которые демонстрируют долгосрочные преимущества в замедлении прогрессирования ХБП (когда необходимо сопоставлять риски от побочных эффектов и замедления прогрессирования, например, в настоящее время, это лечение толваптаном, который разрешен к применению в некоторых странах, кроме РФ).

Значимость изучаемых факторов системы протеолиза, а также их коэффициентов в крови и моче для прогноза прогрессирования синдрома Альпорта оценивали в группе детей с СА. В качестве анализа чувствительности при оценке значимости изучаемых параметров в прогнозе СА была обозначена клинически значимая точка – прогрессирующее течение. С целью разработки прогностической модели, объединяющей как возможность предсказания на основании факторов протеолиза в крови и моче, так и коэффициентов ММП/ТИМП, нами был использован метод дискриминантного анализа. В качестве зависимой переменной был выбран факт быстро прогрессирующего течения синдрома Альпорта на основании снижения рСКФ, в качестве независимых переменных – факторы протеолиза в крови и моче.

Нами была разработана прогностическая модель, позволяющая классифицировать исследуемых по риску прогрессирующего течения синдрома Альпорта с помощью метода дискриминантного анализа с пошаговым отбором факторов. Полученная функция представлена ниже:

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

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).

Исходя из коэффициентов дискриминантной функции, отмечалось увеличение вероятности прогрессирующего течения синдрома Альпорта при увеличении значений 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.)

Таким образом, 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. Чувствительность разработанной модели составила 87,0%, а специфичность – 100%, 79,3% исходных показателей классифицировано верно.

Данная модель показала высокую точность прогноза, что было подтверждено проведением ROC-анализа. *AUC* (площадь под ROC-кривой) составила $0,851 \pm 0,087$ (95% ДИ: 0,680 – 1,0). Полученная модель была статистически значимой ($p=0,006$). Качество модели – очень хорошее ($>0,8$).

Таким образом, можно заключить, что ТИМП-1 в моче (нг/ммоль Cr) – это независимый фактор, связанный с более быстрым прогрессированием синдрома Альпорта у детей. Этот предиктор позволяет нам выявлять пациентов с высокой вероятностью более быстрого прогрессирования в тех случаях, когда нет возможности доступа к генетическому анализу, или в перспективе для отбора пациентов в качестве кандидатов для возможных будущих методов лечения, которые демонстрируют долгосрочные преимущества в замедлении прогрессирования ХБП (когда необходимо сопоставлять риски от побочных эффектов и замедления прогрессирования, например, в настоящее время это лечение бордоксолоном, который разрешен к применению в некоторых странах, кроме РФ).

Фиброз почек является исходом АДПБП и синдрома Альпорта и характеризуется значительным накоплением и активацией интерстициальных миофибробластов, избыточным образованием и накоплением миофибробластами внеклеточного матрикса, который нарушает и заменяет функциональную паренхиму, приводя к почечной недостаточности. Компонентами экстрацеллюлярного матрикса являются коллагены, фибронектин, ламинин и другие протеогликаны. Их накопление в клубочках и тубулоинтерстиции происходит в результате дисбаланса между процессами синтеза и деградации/протеолиза. Ключевую роль в механизмах протеолиза играют матриксные металлопротеиназы. Протеолитическая активность ММП зависит от взаимодействия факторов, способствующих активации латентных про-ММП (плазмин, система урокиназа/рецептор урокиназы), и факторов, которые эти процессы ингибируют, – тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ и ингибитор активатора плазминогена I типа. Нарушение баланса в системе ММП и их ингибиторов является одним из механизмов развития хронических заболеваний почек. В настоящее время активно изучается роль ММП и их ингибиторов в развитии и прогрессировании кистозных заболеваний почек (в эксперименте показано, что рост кист является следствием увеличения синтеза компонентов

экстрацеллюлярного матрикса при нарушении функционирования системы ММП/ТИМП). Кистозным изменениям канальцев соответствует увеличение внеклеточного матрикса и развитие интерстициального фиброза, причем характер фиброза не отличается от того, что наблюдается при других прогрессирующих заболеваниях почек.

Прогрессирующее заболевание почек характеризуется расширением тубулоинтерстиции и накоплением внеклеточного матрикса. Отличительным признаком тубулоинтерстициального фиброза является прогрессирующее накопление ЭЦМ. В нормальной почке интерстициальный ЭЦМ составляет лишь небольшую часть объема ткани. Матрикс состоит из множества макромолекул, включая коллагены, фибронектин, эластин, ламинин, протеогликаны и неколлагеновые гликопротеины. При тубулоинтерстициальном фиброзе расширение ЭЦМ характеризуется накоплением интерстициальных коллагенов и фибронектина. Составные и механические изменения в ЭЦМ будут приводить к изменениям во взаимодействиях клетка-матрица, которые в значительной степени опосредуются рецепторами матрикса клеточной поверхности, такими как интегрин [Norman J.T. et al., 1999]. Изменения в профиле матричных рецепторов, в свою очередь, приводят к изменениям в последующей передаче сигналов, экспрессии генов и функции клеток. Таким образом, изменения в ЭЦМ могут запускать самовоспроизводящийся цикл, в результате чего изменения в ЭЦМ вызывают изменения в поведении клеток, которые, в свою очередь, вызывают изменения в ЭЦМ.

При фиброзе как увеличение продукции, так и снижение оборота белков ЭЦМ способствует накоплению матрикса. Повышенная продукция регулируется, в первую очередь, на уровне транскрипции генов белков матрикса, в то время как оборот матрикса в основном регулируется двумя протеолитическими каскадами, один из которых «опосредуется матриксными металлопротеиназами (ММП) и их эндогенными ингибиторами, тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП) и другие – сериновыми протеазами активаторами плазминогена (uPA и tPA) и ингибиторами активатора плазминогена (ПАИ-I)» [Eddy A.A., 2005].

«Нарушение баланса между компонентами системы ММП/ингибиторы ММП способствует прогрессированию как воспалительных, так и фиброзных изменений в почке. Можно полагать, что развитие фиброзных изменений в почке с последующим нарушениями функции почек сопровождается угнетением локально-почечного протеолиза, что может быть следствием как усиленного образования ингибиторов, так и истощения синтеза самих протеаз» [Ли О. А., 2011] (см. также [Ahmed A.K., 2009; Catania J.M. et al., 2007; Murphy G. et al., 2008; Nagase H. et al., 1999; Strutz F. et al., 2006]).

В нашем исследовании у пациентов с синдромом Альпорта с прогрессирующим течением заболевания факторами риска прогрессирующего течения установлены снижение частоты ММП-9 и повышение ТИМП-1 как в крови, так и в моче.

«В настоящий момент в литературе накопились данные, подтверждающие полученные нами результаты. В частности, в эксперименте у мышей с врожденным нефротическим синдромом было показано, что длительное персистирование высокой протеинурии приводит снижению активности в почке ММП-9» [Ли О. А., 2011], что вызывает аномальное накопление экстрацеллюлярного матрикса в почке, тогда как не было значительных различий в активности ММП-3, которая также была статистически сопоставима как в зависимости от течения заболевания, так и выраженности клинических проявлений [Uchio K. et al., 2000].

«В исследовании Gonzales-Avila и соавт. на обструктивной модели ТИФ было установлено 3–5-кратное по сравнению с базальным уровнем увеличение локально-почечного синтеза коллагена, сопровождавшееся 10–30-кратным снижением коллагенолитической активности в почке» [Gonzalez-Avila G. et al., 1988].

У детей с АДПБП независимым предиктором прогрессирования нами установлен ПАИ-I (активность) в крови, а у детей с синдромом Альпорта – независимым предиктором прогрессирования признан ТИМП-1 в моче, «что согласуется с современными представлениями о роли данных ингибиторов в механизмах воспаления и фиброза в почке.

Установлено, главным образом, в эксперименте, что активный синтез ТИМП и ПАИ-I, основными стимуляторами которого являются АТ-II и ТФβ-1, ведет к ослаблению ферментативного расщепления компонентов ЭЦМ и их накоплению в ткани почки. Помимо этого, ингибиторы протеаз ограничивают деградацию ряда цитокинов, что способствует их длительной циркуляции и пролонгированию их провоспалительных/профиброгенных эффектов в почке» [Бобкова И.Н. и др., 2006]. «В эксперименте были выявлены провоспалительные эффекты ПАИ-I, несвязанные с его регуляторной функцией протеолиза. В частности, продемонстрирована его роль в привлечении клеток, формирующих воспалительный инфильтрат в интерстиции почки» [Oda T. et al., 2001].

«Иммуногистохимически подтверждено, что ПАИ-I накапливается в ЭЦМ за счет связи с витронектином и рецептором к урокиназе. Рецепторы к урокиназе экспрессируются и на многих клетках, включая моноциты, макрофаги, фибробласты и миофибробласты в процессе их активации. Образованный комплекс из ПАИ-I, рецептора урокиназы и витронектина претерпевает ряд конформационных изменений, в результате которых рецепторы урокиназы на поверхности моноцитов, макрофагов, фибробластов приобретают высокую аффинность к различным интегринам, что способствует адгезии и миграции этих клеток в интерстиции и формированию в нем воспалительного инфильтрата» [Ли О. А., 2011].

«В ряде клинических и экспериментальных исследований продемонстрировано увеличение экспрессии ТИМП-1 и ПАИ-I в ткани почки по мере формирования ТИФ и прогрессирования почечной недостаточности» [Ли О. А., 2011] (см. также [Ahmed A.K. et al.,

2009; Eddy A.A., 2006; Flaumenhaft R. et al., 1992; Gomes D.T. et al., 1997]).

В литературе обсуждается вопрос о том, что ТИМП-1 связан с почечным фиброзом, является многофункциональным белком и избыточная экспрессия ТИМП-1 может способствовать почечному интерстициальному фиброзу через воспалительные пути [Cai G. et al., 2008; Hörstrup J.H. et al., 2002].

Также в отечественной работе, исследовавшей роль факторов протеолиза в моче у пациентов с разной активностью хронического гломерулонефрита, подтверждены «провоспалительные эффекты ПАИ-1, реализуемые в интерстиции почек. Так, величина экскреции ПАИ-1 с мочой прямо коррелировала с выраженностью клеточной воспалительной инфильтрации в интерстиции почек» [Ли О. А., 2011].

Фиброз *in vivo* ассоциируется с увеличением ТИМП-1, что подразумевает снижение активности ММП и, следовательно, увеличение накопления ЭЦМ [Kim H. et al., 2001]. Повышенная экспрессия ПАИ-1 характерна также для ХБП Eddy A.A., 2005. Хотя предполагалось, что профиброзные эффекты ПАИ-1 были обусловлены его ролью в качестве ингибитора сериновых протеаз, это не подтвердилось, скорее, ПАИ-1 способствует фиброзу за счет увеличения рекрутирования макрофагов и миофибробластов в тубулоинтерстиций [Eddy A.A., 2009]. tРА и uРА увеличиваются, по крайней мере в некоторых моделях фиброза, и было показано, что tРА является, скорее, профиброзным, чем антифиброзным.

В целом, выявленные изменения факторов протеолиза в сыворотке крови и моче «позволяет использовать данные биомаркеры для оценки выраженности воспалительных и фиброзных (преимущественно интерстициальных) изменений в ткани почки и прогнозирования течения АДПБП и синдрома Альпорта» [Ли О. А., 2011].

Резюмируя, на основании данных литературы и представленных результатов можно говорить о том, что матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы играют важную роль в почечном повреждении у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек. Данные факторы системы протеолиза перспективно использовать в качестве маркеров выраженности накопления экстрацеллюлярного матрикса для неинвазивного мониторинга процесса фиброзирования почек. Предикторами прогрессирования АДПБП является увеличение ПАИ-1 в крови, снижение коэффициента ММП/ТИМП-2 в крови, а предиктором прогрессирования синдрома Альпорта у детей является увеличение ТИМП-1 в моче. Результаты нашего исследования обосновывают разработку новых направлений нефропротекции у больных АДПБП путем воздействия на факторы системы протеолиза с целью коррекции их дисбаланса.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Проведенное определение матричных металлопротеиназ 2-го, 3-го и 9-го типов, тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 и 2, ингибитора активатора плазминогена 1 типа в комплексном обследовании пациентов с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек и синдромом Альпорта создает основу для диагностики и прогноза течения патологии. Дальнейшее наблюдение за пациентами позволит определить темпы и характер прогрессирования заболевания, развитие осложнений с учетом исходных показателей факторов протеолиза в крови и моче. Увеличение количества наблюдений детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек и синдромом Альпорта позволит уточнить клиническую и прогностическую ценность данного фенотипа.

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 гендерного признака, от отягощенности наследственности по ранней, до тридцати 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 матриксных 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 матриксной металлопротеиназы 9 типа у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек. Повышенный сывороточный уровень тканевого ингибитора матриксной 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 матриксных 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 матриксной металлопротеиназы 2 типа к тканевому ингибитору матриксных 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 матриксной металлопротеиназы 9 типа ниже, а тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа выше, чем у детей с нормотонией. Повышенный мочевого уровень тканевого ингибитора матриксных 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 $1000 \text{ мг/м}^2/24 \text{ ч}$), 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 матриксных 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, 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_{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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АДПБП – аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек

ГБМ – гломерулярная базальная мембрана

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ИВГ ДАД – индекс времени гипертензии диастолического АД

ИВГ САД – индекс времени гипертензии систолического АД

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

ИИЗ – индекс интегрального захвата

ИКР – интерквартильный размах

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

ИФ – иммунофлюоресценция

КОС – кислотное-основное состояние

МАР – малые аномалии развития

Me – медиана

ММП – матриксные металлопротеиназы

ММП-2 – матриксная металлопротеиназа 2 типа

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

ММП-3 – матриксная металлопротеиназа 3 типа

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

ММП-9 – матриксная металлопротеиназа 9 типа

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

ОМС – органы мочевой системы

ОР – отношение рисков

ОШ – отношение шансов

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

ПАИ-I – ингибитор активатора плазминогена

СА – синдром Альпорта

САД – систолическое артериальное давление

СИ ДАД – суточный индекс диастолического АД

СИ САД – суточный индекс систолического АД

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМ – световая микроскопия

СМАД – суточный мониторинг артериального давления

СНТ – сенсоневральная тугоухость

срДАД – среднее диастолическое артериальное давление

срСАД – среднее систолическое артериальное давление

ССС – сердечно-сосудистая система

ТИМП – тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ

ТИМП-1 – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа

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

ТИМП-2 – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 2 типа

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

ТИФ – тубулоинтерстициальный фиброз

тХПН – терминальная хроническая почечная недостаточность

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХБП – хроническая болезнь почек

ХГН – хронический гломерулонефрит

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭМ – электронная микроскопия

ЭМП – эпителиально-мезенхимальный переход

ЭХО-КГ – эхокардиография сердца

ЭЦМ – экстрацеллюлярный матрикс

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андрусев, А.М. Заместительная почечная терапия хронической болезни почек 5 стадии в Российской Федерации 2015–2019 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества / А.М. Андрусев, Н.А. Томилина, Н.Г. Перегудова [и др.] // Нефрология и диализ. – 2021. – Т. 23, № 3. – С. 255-329.
2. Бобкова, И.Н. Клеточно-молекулярные механизмы нефротоксического действия протеинурии: роль в прогрессировании хронического гломерулонефрита, пути воздействия: диссертация ... доктора медицинских наук: 14.00.48 / Бобкова Ирина Николаевна; [Место защиты: ГОУВПО «Московская медицинская академия»]. – Москва, 2007. – 299 с.
3. Бобкова, И.Н. Ключевая роль ремоделирования тубоинтерстиция в прогрессировании хронической болезни почек / И.Н. Бобкова, Н.А. Мухин, Л.В. Козловская [и др.] // Архив патологии. – 2004. – № 6. – С. 16-22.
4. Бобкова, И.Н. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе заболеваний почек / И.Н. Бобкова, Л.В. Козловская, О.А. Ли // Терапевтический архив. – 2008. – Т. 80, № 6. – С. 86-90.
5. Бобкова, И.Н. Экскреция с мочой моноцитарного хемотаксического протеина-1 и трансформирующего фактора роста-В1, как показатель прогрессирования хронического гломерулонефрита / И.Н. Бобкова, Н.В. Чеботарева, Л.В. Козловская [и др.] // Терапевтический архив. – 2006. – Т. 78, № 5. – С. 9-14.
6. Вялкова, А.А. Ранняя диагностика хронической болезни почек у детей / А.А. Вялкова, И.В. Зорин, С.А. Чеснокова [и др.] // Нефрология. – 2019. – Т. 23, № 5. – С. 135-136.
7. Вялкова, А.А. Формирование и прогрессирование тубулоинтерстициальных болезней почек у детей / А.А. Вялкова, И.В. Зорин, С.В. Плотникова [и др.] // Лечение и профилактика. – 2017. – № 1 (21). – С. 29-39.
8. Вялкова, А.А. Хроническая болезнь почек у детей / А.А. Вялкова, И.В. Зорин, С.А. Чеснокова [и др.] // Нефрология. – 2019. – Т. 23, № 5. – С. 29-46.
9. Захарова, И.Н. Клинический анализ мочи: историческое значение для развития медицины / И.Н. Захарова, И.М. Османов, Е.Б. Мачнева [и др.] // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2019. – № 1. – С. 83-88.
10. Захарова, И.Н. Клинический анализ мочи: роль в современной педиатрической практике / И.Н. Захарова, И.М. Османов, Е.Б. Мачнева [и др.] // Медицинский совет. – 2019. – № 2. – С. 131-141.
11. Игнатова, М.С. Актуальные вопросы педиатрической нефрологии / М.С. Игнатова

// Нефрология. – 2011. – Т. 15, № 1. – С. 11-16.

12. Игнатова, М.С. Детская нефрология. Руководство для врачей / М.С. Игнатова. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – 696 с.

13. Игнатова, М.С. Проблемы прогрессирования болезней почек у детей и современные возможности ренопротекции: научное издание / М.С. Игнатова // Нефрология и диализ. – 2005. – Т. 4, № 7. – С. 428-434.

14. Игнатова, М.С. Распространенность заболеваний органов мочевой системы у детей / М.С. Игнатова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – Т. 45, № 1. – С. 24-29.

15. Клишо, Е.В. Прогностическая значимость протеаз у больных плоскоклеточными карциномами головы и шеи / Е.В. Клишо, И.В. Кондакова, Е.Л. Чойнзонов [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2005. – № 2. – С. 82-91.

16. Летифов, Г.М. Особенности протеомики мочи при различной нефрологической патологии у детей / Г.М. Летифов, Е.П. Кривоносова, Л.В. Романова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 4. – С. 219-220.

17. Ли, О.А. Клиническое значение определения матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в моче больных хроническим гломерулонефритом / О.А. Ли, И.Н. Бобкова, Л.В. Козловская [и др.] // ТерАрх. – 2009. – Т. 81, № 8. – С. 10-14.

18. Ли, О.А. Клиническое значение определения матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в ткани почки и моче при хроническом гломерулонефрите: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.01.29 / Ли Ольга Александровна; [Место защиты: Первый моск. мед. ун-т. им. И.М. Сеченова]. – Москва, 2011. – 25 с.

19. Лойманн, Э. Детская нефрология: практическое руководство / Э. М. Лойманн, А. А. Цыгин, А. А. Саркисян. – М.: Литтерра, 2010. – 400 с.

20. О'Каллагхан, К.А. Наглядная нефрология: учебное пособие для вузов / К.А. О'Каллагхан; пер. с англ. под ред. Е. М. Шилова. – М.: ГЕОТАР–Медиа, 2009. – 128 с.

21. Османов, И.М. В работу московской системы здравоохранения внедрены все мировые протоколы лечения хронических заболеваний почек / И.М. Османов // Доктор.ру. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 4-5.

22. Папаян, А. В. Клиническая нефрология детского возраста / А. В. Папаян, Н. Д. Савенкова. – СПб.: «Левша. Санкт-Петербург», 2008. – 600 с.

23. Папиж, С.В. Поражение сердечно-сосудистой системы при аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек у детей и оптимизация их лечения: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.08 / Папиж Светлана Валентиновна; [Место защиты: Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального

образования «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации]. – Москва, 2015. – 215 с.

24. Пыков, М.И. Детская ультразвуковая диагностика: учебник / М.И. Пыков, А.И. Гуревич, Н.А. Кошечкина [и др.]. – М.: Издательский дом Видар-М, 2014. – 240 с.

25. Сандрикова, В.А. Нормальная ультразвуковая анатомия внутренних органов и поверхностно расположенных структур: практическое руководство / Под ред. В.А. Сандрикова, Е.П. Фисенко. – М.: СТРОМ, 2012. – 192 с.

26. Труфанова, В.В. Практическая ультразвуковая диагностика: руководство для врачей: в 5 томах. Т. 4. Ультразвуковая диагностика заболеваний органов брюшной полости / В.В. Труфанова; под ред. Г.Е. Труфанова, В.В. Рязанова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 240 с.

27. Фомин, Д.К. Диагностика обструктивных уропатий у дете методом ядерной медицины: диссертация ... доктора медицинских наук: 14.00.19 / Фомин Дмитрий Кириллович; [Место защиты: ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии»]. – Москва, 2009. – 180 с.

28. Чеботарева, Н.В. Молекулярные механизмы интерстициального фиброза при прогрессирующих заболеваниях почек (обзор литературы) / Н.В. Чеботарева, И.Н. Бобкова, Л.В. Козловская // Нефрология и диализ. – 2006. – Т. 8, № 1. – С. 26-35.

29. Шилов, Е.М. Нефрология: клинические рекомендации / Е.М. Шилов, А.В. Смирнова, Н.Л. Козловский. – М.: ГЭОТА-Медиа, 2020. – 856 с.

30. Шумилов, П.В. Детская нефрология: учебник / П.В. Шумилов, Э.К. Петросян, О.Л. Чугунова. – М.: МЕДпресс-информ, 2018. – 616 с.

31. Abernethy, J. Systolic blood pressure as an independent predictor of mortality in the Hypertension Detection and Follow-up Program / J. Abernethy [et al.] // Am J Prev Med. – 1986. – Vol. 2, № 3. – P. 123-132.

32. Ahmed, A.K.H. Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Kidney Scarring: Culprits or Innocents / A.K.H. Ahmed // Journal of Health Science. – 2009. – Vol. 55, № 4. – P. 473-483.

33. Alam, A. Risk factors for progression in ADPKD / A. Alam // Curr Opin Nephrol Hypertens. – 2015. – Vol. 24, № 3. – P. 290-294.

34. Alam, A. Total Kidney Volume in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Biomarker of Disease Progression and Therapeutic Efficacy / A. Alam [et al.] // Am J Kidney Dis. – 2015. – Vol. 66, № 4. – P. 564-576.

35. Audrézet, M.P. Autosomal dominant polycystic kidney disease: comprehensive mutation analysis of PKD1 and PKD2 in 700 unrelated patients / M.P. Audrézet [et al.] // Hum Mutat. – 2012. – Vol. 33, № 8. – P. 1239-1250.

36. Bae, E.H. Murine recombinant angiotensin-converting enzyme 2 attenuates kidney injury in experimental Alport syndrome / E.H. Bae [et al.] // *Kidney Int.* – 2017. – Vol. 91, № 6. – P. 1347-1361.
37. Bagnasco, S.M. Biomarkers of Chronic Renal Tubulointerstitial Injury / S.M. Bagnasco, A.Z. Rosenberg // *J Histochem Cytochem.* – 2019. – Vol. 67, № 9. – P. 633-641.
38. Bakker, J. Renal volume measurements: accuracy and repeatability of US compared with that of MR imaging / J. Bakker [et al.] // *Radiology.* – 1999. – Vol. 211, № 3. – P. 623-628.
39. Barlow, S.E. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report / S.E. Barlow, Expert Committee // *Pediatrics.* – 2007. – Vol. 120 (Suppl 4). – P. S164-192.
40. Benali, S.L. X-Linked Hereditary Nephropathy in Navasota Dogs: Clinical Pathology, Morphology, and Gene Expression During Disease Progression / S.L. Benali [et al.] // *Vet Pathol.* – 2016. – Vol. 53, № 4. – P. 803-812.
41. Bergmann, C. Polycystic kidney disease / C. Bergmann [et al.] // *Nat Rev Dis Primers.* – 2018. – Vol. 4, № 1. – P. 50.
42. Bhutani, H. A comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging shows that kidney length predicts chronic kidney disease in autosomal dominant polycystic kidney disease / H. Bhutani [et al.] // *Kidney Int.* – 2015. – Vol. 88, № 1. – P. 146-151.
43. Bignall, O.N.R. Management of Hematuria in Children / O.N.R. Bignall, B.P. Dixon // *Curr Treat Options Pediatr.* – 2018. – Vol. 4, № 3. – P. 333-349.
44. Bobkova, I.N. The role of matrix metalloproteinases in pathogenesis of renal disease / I.N. Bobkova [et al.] // *Terapevticheskii arkhiv.* – 2008. – Vol. 80, № 6. – P. 86-90.
45. Bode, W. Structural basis of the matrix metalloproteinases and their physiological inhibitors, the tissue inhibitors of metalloproteinases / W. Bode, K. Maskos // *Biol Chem.* – 2003. – Vol. 384, № 6. – P. 863-872.
46. Brew, K. Tissue inhibitors of metalloproteinases: evolution, structure and function / K. Brew, D. Dinakarpanian, H. Nagase // *Biochim Biophys Acta.* – 2000. – Vol. 1477, № 1-2. – P. 267-283.
47. Bülow, R.D. Extracellular Matrix in Kidney Fibrosis: More Than Just a Scaffold / R.D. Bülow, P. Boor // *J Histochem Cytochem.* – 2019. – Vol. 67, № 9. – P. 643-661.
48. Cadnapaphornchai, M.A. Increased left ventricular mass in children with autosomal dominant polycystic kidney disease and borderline hypertension / M.A. Cadnapaphornchai [et al.] // *Kidney Int.* – 2008. – Vol. 74, № 9. – P. 1192-1196.
49. Cai, G. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 exacerbated renal interstitial fibrosis through enhancing inflammation / G. Cai [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. – Vol. 23, № 6. –

P. 1861-1875.

50. Campbell, M.J. Medical statistics: a textbook for the health sciences. Medical statistics / M.J. Campbell, S.J. Walters, D. Machin. – 4th ed. – Chichester, England; Hoboken, NJ: Wiley, 2007. – 331 p.
51. Capuano, I. Therapeutic advances in ADPKD: the future awaits / I. Capuano [et al.] // J Nephrol. – 2022. – Vol. 35, № 2. – P. 397-415.
52. Catania, J.M. Role of matrix metalloproteinases in renal pathophysiologies / J.M. Catania, G. Chen, A.R. Parrish // Am J Physiol Renal Physiol. – 2007. – Vol. 292, № 3. – P. F905-911.
53. Chan, E.Y.-H. When should we start and stop ACEi/ARB in paediatric chronic kidney disease? / E.Y.-H. Chan, A.L.-T. Ma, K. Tullus // Pediatr Nephrol. – 2021. – Vol. 36, № 7. – P. 1751-1764.
54. Chapman, A.B. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference / A.B. Chapman [et al.] // Kidney Int. – 2015. – Vol. 88, № 1. – P. 17-27.
55. Chapman, A.B. Hypertension in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease / A.B. Chapman, K. Stepniakowski, F. Rahbari-Oskoui // Adv Chronic Kidney Dis. – 2010. – Vol. 17, № 2. – P. 153-163.
56. Chapman, A.B. Renal structure in early autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) cohort / A.B. Chapman [et al.] // Kidney Int. – 2003. – Vol. 64, № 3. – P. 1035-1045.
57. Connaughton, D.M. Personalized medicine in chronic kidney disease by detection of monogenic mutations / D.M. Connaughton, F. Hildebrandt // Nephrol Dial Transplant. – 2020. – Vol. 35, № 3. – P. 390-397.
58. Coresh, J. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality / J. Coresh [et al.] // JAMA. – 2014. – Vol. 311, № 24. – P. 2518-2531.
59. Cornec-Le Gall, E. Monoallelic Mutations to DNAJB11 Cause Atypical Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease / E. Cornec-Le Gall [et al.] // Am J Hum Genet. – 2018. – Vol. 102, № 5. – P. 832-844.
60. Cornec-Le Gall, E. The PROPKD Score: A New Algorithm to Predict Renal Survival in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease / E. Cornec-Le Gall [et al.] // J Am Soc Nephrol. – 2016. – Vol. 27, № 3. – P. 942-951.
61. Cornec-Le Gall, E. Type of *PKDI* mutation influences renal outcome in ADPKD / E. Cornec-Le Gall [et al.] // J Am Soc Nephrol. – 2013. – Vol. 24, № 6. – P. 1006-1013.
62. Cornec-Le Gall, E. Genetic Complexity of Autosomal Dominant Polycystic Kidney and Liver Diseases / E. Cornec-Le Gall, V.E. Torres, P.C. Harris // J Am Soc Nephrol. – 2018. – Vol. 29,

№ 1. – P. 13-23.

63. Cosgrove, D. Integrin $\alpha 1 \beta 1$ and transforming growth factor- $\beta 1$ play distinct roles in alport glomerular pathogenesis and serve as dual targets for metabolic therapy / D. Cosgrove [et al.] // *Am J Pathol.* – 2000. – Vol. 157, № 5. – P. 1649-1659.

64. De Rechter, S. Is Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Becoming a Pediatric Disorder? / S. De Rechter, L. Breyssem, D. Mekahli // *Front Pediatr.* – 2017. – Vol. 5. – P. 272.

65. De Simone, G. Association of left ventricular hypertrophy with metabolic risk factors: the HyperGEN study / G. de Simone [et al.] // *J Hypertens.* – 2002. – Vol. 20, № 2. – P. 323-331.

66. Delimont, D. Laminin $\alpha 2$ -Mediated Focal Adhesion Kinase Activation Triggers Alport Glomerular Pathogenesis / D. Delimont [et al.] // *PLOS ONE.* – 2014. – Vol. 9, № 6. – P. e99083.

67. Dellas, C. Historical analysis of PAI-1 from its discovery to its potential role in cell motility and disease / C. Dellas, D.J. Loskutoff // *Thromb Haemost.* – 2005. – Vol. 93, № 4. – P. 631-640.

68. Dimas, G. Matrix metalloproteinases, atherosclerosis, proteinuria and kidney disease: Linkage-based approaches / G. Dimas, F. Iliadis, D. Grekas // *Hippokratia.* – 2013. – Vol. 17, № 4. – P. 292-297.

69. Djudjaj, S. Cellular and molecular mechanisms of kidney fibrosis / S. Djudjaj, P. Boor // *Molecular Aspects of Medicine.* – 2019. – Vol. 65. – P. 16-36.

70. Durvasula, R.V. Activation of a local tissue angiotensin system in podocytes by mechanical strain / R.V. Durvasula [et al.] // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 65, № 1. – P. 30-39.

71. Eddy, A.A. Molecular basis of renal fibrosis / A.A. Eddy // *Pediatr Nephrol.* – 2000. – Vol. 15, № 3-4. – P. 290-301.

72. Eddy, A.A. Plasminogen activator inhibitor-1 and the kidney / A.A. Eddy // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2002. – Vol. 283, № 2. – P. F209-220.

73. 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, № 11. – P. 2999-3012.

74. Eddy, A.A. Progression in chronic kidney disease / A.A. Eddy // *Adv Chronic Kidney Dis.* – 2005. – Vol. 12, № 4. – P. 353-365.

75. Eddy, A.A. Serine proteases, inhibitors and receptors in renal fibrosis / A.A. Eddy // *Thromb Haemost.* – 2009. – Vol. 101, № 4. – P. 656-664.

76. Ergul, A. Downregulation of vascular matrix metalloproteinase inducer and activator proteins in hypertensive patients / A. Ergul [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2004. – Vol. 17, № 9. – P. 775-782.

77. 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.

78. ESCAPE Trial Group. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children / ESCAPE Trial Group [et al.] // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol. 361, № 17. – P. 1639-1650.

79. Fallerini, C. Unbiased next generation sequencing analysis confirms the existence of autosomal dominant Alport syndrome in a relevant fraction of cases / C. Fallerini [et al.] // *Clinical Genetics.* – 2014. – Vol. 86, № 3. – P. 252-257.

80. Flevaris, P. The Role of Plasminogen Activator Inhibitor Type-1 in Fibrosis / P. Flevaris, D. Vaughan // *Semin Thromb Hemost.* – 2017. – Vol. 43, № 2. – P. 169-177.

81. Flinter, F.A. Genetics of classic Alport's syndrome / F.A. Flinter [et al.] // *Lancet.* – 1988. – Vol. 2, № 8618. – P. 1005-1007.

82. Flynn, J.T. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents / J.T. Flynn [et al.] // *Pediatrics.* – 2017. – Vol. 140, № 3. – P. e20171904.

83. Franzke, C.W. Transmembrane collagen XVII, an epithelial adhesion protein, is shed from the cell surface by ADAMs / C.W. Franzke [et al.] // *EMBO J.* – 2002. – Vol. 21, № 19. – P. 5026-5035.

84. Gansevoort, R.T. Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice / R.T. Gansevoort [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2016. – Vol. 31, № 3. – P. 337-348.

85. Ghasemi, A. Normality Tests for Statistical Analysis: A Guide for Non-Statisticians / A. Ghasemi, S. Zahediasl // *Int J Endocrinol Metab.* – 2012. – Vol. 10, № 2. – P. 486-489.

86. Gomez, D.E. Tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, regulation and biological functions / D.E. Gomez [et al.] // *Eur J Cell Biol.* – 1997. – Vol. 74, № 2. – P. 111-122.

87. Gomez, I.G. Anti-microRNA-21 oligonucleotides prevent Alport nephropathy progression by stimulating metabolic pathways / I.G. Gomez [et al.] // *J Clin Invest.* – 2015. – Vol. 125, № 1. – P. 141-156.

88. González Celedón, C. Progression of chronic renal failure in children with dysplastic kidneys / C. González Celedón, M. Bitsori, K. Tullus // *Pediatr Nephrol.* – 2007. – Vol. 22, № 7. – P. 1014-1020.

89. González-Avila, G. Experimental diffuse interstitial renal fibrosis. A biochemical approach / G. González-Avila, F. Vadillo-Ortega, R. Pérez-Tamayo // *Lab Invest.* – 1988. – Vol. 59, № 2. – P. 245-252.

90. Gordon, C.E. Assessing Risk of Progression in ADPKD / C.E. Gordon, D.C. Miskulin,

R.D. Perrone // CJASN. – 2022. – Vol. 17, № 1. – P. 134-136.

91. Grantham, J.J. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease / J.J. Grantham // *Ann Transplant.* – 2009. – Vol. 14, № 4. – P. 86-90.

92. Grantham, J.J. Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease / J.J. Grantham // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 359, № 14. – P. 1477-1485.

93. Grantham, J.J. Volume progression in polycystic kidney disease / J.J. Grantham [et al.] // *N Engl J Med.* – 2006. – Vol. 354, № 20. – P. 2122-2130.

94. Grantz, K.L. Fetal growth standards: the NICHD fetal growth study approach in context with INTERGROWTH-21st and the World Health Organization Multicentre Growth Reference Study / K.L. Grantz [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 218, № 2S. – P. S641-S655.e28.

95. Greenbaum, L.A. The association between abnormal birth history and growth in children with CKD / L.A. Greenbaum [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2011. – Vol. 6, № 1. – P. 14-21.

96. Groopman, E.E. Diagnostic Utility of Exome Sequencing for Kidney Disease / E.E. Groopman [et al.] // *New England Journal of Medicine.* – 2019. – Vol. 380, № 2. – P. 142-151.

97. Gross, A. A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind phase 3 trial with open-arm comparison indicates safety and efficacy of nephroprotective therapy with ramipril in children with Alport's syndrome / O. Gross [et al.] // *Kidney Int.* – 2020. – Vol. 97, № 6. – P. 1275-1286.

98. Gross, O. Advances and unmet needs in genetic, basic and clinical science in Alport syndrome: report from the 2015 International Workshop on Alport Syndrome / O. Gross [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2017. – Vol. 32, № 6. – P. 916-924.

99. Gross, O. Alport syndrome from bench to bedside: the potential of current treatment beyond RAAS blockade and the horizon of future therapies / O. Gross, L. Perin, C. Deltas // *Nephrol Dial Transplant.* – 2014. – Vol. 29 (Suppl 4). – P. iv124-130.

100. Gross, O. Antifibrotic, nephroprotective potential of ACE inhibitor vs AT1 antagonist in a murine model of renal fibrosis / O. Gross [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2004. – Vol. 19, № 7. – P. 1716-1723.

101. Gross, O. Early angiotensin-converting enzyme inhibition in Alport syndrome delays renal failure and improves life expectancy / O. Gross [et al.] // *Kidney Int.* – 2012. – Vol. 81, № 5. – P. 494-501.

102. Gross, O. Loss of collagen-receptor DDR1 delays renal fibrosis in hereditary type IV collagen disease / O. Gross [et al.] // *Matrix Biol.* – 2010. – Vol. 29, № 5. – P. 346-356.

103. Gross, O. Meta-analysis of genotype-phenotype correlation in X-linked Alport syndrome: impact on clinical counselling / O. Gross [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2002. – Vol. 17, № 7. – P. 1218-1227.

104. Gross, O. Nephroprotection by antifibrotic and anti-inflammatory effects of the

vasopeptidase inhibitor AVE7688 / O. Gross [et al.] // *Kidney Int.* – 2005. – Vol. 68, № 2. – P. 456-463.

105. Gross, O. Preemptive ramipril therapy delays renal failure and reduces renal fibrosis in COL4A3-knockout mice with Alport syndrome / O. Gross [et al.] // *Kidney Int.* – 2003. – Vol. 63, № 2. – P. 438-446.

106. Gubler, M.C. Autosomal recessive Alport syndrome: immunohistochemical study of type IV collagen chain distribution / M.C. Gubler [et al.] // *Kidney Int.* – 1995. – Vol. 47, № 4. – P. 1142-1147.

107. Gubler, M.C. Diagnosis of Alport syndrome without biopsy? / M.C. Gubler // *Pediatr Nephrol.* – 2007. – Vol. 22, № 5. – P. 621-625.

108. Gunwar, S. Glomerular basement membrane. Identification of a novel disulfide-cross-linked network of alpha3, alpha4, and alpha5 chains of type IV collagen and its implications for the pathogenesis of Alport syndrome / S. Gunwar [et al.] // *J Biol Chem.* – 1998. – Vol. 273, № 15. – P. 8767-8775.

109. Hałoń, A. Tubulointerstitial changes in glomerular kidney diseases / A. Hałoń // *Pol J Pathol.* – 2011. – Vol. 62, № 2 (Suppl 1). – P. s19-31.

110. Harris, P.C. Cyst number but not the rate of cystic growth is associated with the mutated gene in autosomal dominant polycystic kidney disease / P.C. Harris [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2006. – Vol. 17, № 11. – P. 3013-3019.

111. Harris, R.C. Toward a unified theory of renal progression / R.C. Harris, E.G. Neilson // *Annu Rev Med.* – 2006. – Vol. 57. – P. 365-380.

112. Hashimura, Y. Milder clinical aspects of X-linked Alport syndrome in men positive for the collagen IV $\alpha 5$ chain / Y. Hashimura [et al.] // *Kidney Int.* – 2014. – Vol. 85, № 5. – P. 1208-1213.

113. He, W.B. Novel mutations of PKD genes in Chinese patients suffering from autosomal dominant polycystic kidney disease and seeking assisted reproduction / W.B. He [et al.] // *BMC Med Genet.* – 2018. – Vol. 19, № 1. – P. 1-13.

114. Helal, I. Update on pathogenesis, management, and treatment of hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease / I. Helal [et al.] // *Saudi J Kidney Dis Transpl.* – 2017. – Vol. 28, № 2. – P. 253-260.

115. Hertz, J.M. Clinical utility gene card for: Alport syndrome – update 2014 / J.M. Hertz [et al.] // *Eur J Hum Genet.* – 2015. – Vol. 23, № 9. – P. 1269.

116. Hijova, E. Matrix metalloproteinases: their biological functions and clinical implications / E. Hijova // *Bratisl Lek Listy.* – 2005. – Vol. 106, № 3. – P. 127-132.

117. Hopps, E. Matrix Metalloproteases in Arterial Hypertension and their Trend after Antihypertensive Treatment / E. Hopps, R. Lo Presti, G. Caimi // *Kidney Blood Press. Res.* – 2017. –

Vol. 42, № 2. – P. 347-357.

118. Hörstrup, J.H. Elevation of serum and urine levels of TIMP-1 and tenascin in patients with renal disease / J.H. Hörstrup [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2002. – Vol. 17, № 6. – P. 1005-1013.

119. Huang, Y. A mutant, noninhibitory plasminogen activator inhibitor type 1 decreases matrix accumulation in experimental glomerulonephritis / Y. Huang [et al.] // *J Clin Invest.* – 2003. – Vol. 112, № 3. – P. 379-388.

120. Humphreys, B.D. Mechanisms of Renal Fibrosis / B.D. Humphreys // *Annu Rev Physiol.* – 2018. – Vol. 80. – P. 309-326.

121. Iliuta, I.A. Polycystic Kidney Disease without an Apparent Family History / I.A. Iliuta [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2017. – Vol. 28, № 9. – P. 2768-2776.

122. Intengan, H.D. Vascular remodeling in hypertension: roles of apoptosis, inflammation, and fibrosis / H.D. Intengan, E.L. Schiffrin // *Hypertension.* – 2001. – Vol. 38, № 3 (Pt 2). – P. 581-587.

123. Irazabal, M.V. Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting patients for clinical trials / M.V. Irazabal [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2015. – Vol. 26, № 1. – P. 160-172.

124. Iseki, K. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease / K. Iseki [et al.] // *Kidney Int.* – 2003. – Vol. 63, № 4. – P. 1468-1474.

125. Izzedine, H. Ear and kidney syndromes: molecular versus clinical approach / H. Izzedine [et al.] // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 65, № 2. – P. 369-385.

126. Jafar, T.H. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data / T.H. Jafar [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2001. – Vol. 135, № 2. – P. 73-87.

127. Jarad, G. Albumin contributes to kidney disease progression in Alport syndrome / G. Jarad [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2016. – Vol. 311, № 1. – P. F120-130.

128. Jedlicka, J. Interstitial inflammation in Alport syndrome / J. Jedlicka [et al.] // *Human Pathology.* – Vol. 41, № 4. – P. 582-593.

129. Judd, E. Management of hypertension in CKD: beyond the guidelines / E. Judd, D.A. Calhoun // *Adv Chronic Kidney Dis.* – 2015. – Vol. 22, № 2. – P. 116-122.

130. Kashtan, C. Abnormal glomerular basement membrane laminins in murine, canine, and human Alport syndrome: aberrant laminin alpha2 deposition is species independent / C.E. Kashtan [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2001. – Vol. 12, № 2. – P. 252-260.

131. Kashtan, C. Alport syndrome: facts and opinions / C. Kashtan // *F1000Res.* – 2017. – Vol. 6. – P. 50.

132. Kashtan, C. Renal transplantation in patients with Alport syndrome: patient selection,

outcomes, and donor evaluation / C. Kashtan // *Int J Nephrol Renovasc Dis.* – 2018. – Vol. 11. – P. 267-270.

133. Kashtan, C.E. Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV α 345: a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group / C.E. Kashtan [et al.] // *Kidney Int.* – 2018. – Vol. 93, № 5. – P. 1045-1051.

134. Kashtan, C.E. Alport Syndrome: Achieving Early Diagnosis and Treatment / C.E. Kashtan // *American Journal of Kidney Diseases.* – 2021. – Vol. 77, № 2. – P. 272-279.

135. Kashtan, C.E. Clinical practice recommendations for the treatment of Alport syndrome: a statement of the Alport Syndrome Research Collaborative / C.E. Kashtan [et al.] // *Pediatr Nephrol.* – 2013. – Vol. 28, № 1. – P. 5-11.

136. Kashtan, C.E. Distribution of the alpha 1 and alpha 2 chains of collagen IV and of collagens V and VI in Alport syndrome / C.E. Kashtan, Y. Kim // *Kidney Int.* – 1992. – Vol. 42, № 1. – P. 115-126.

137. Kashtan, C.E. The nongenetic diagnosis of thin basement membrane nephropathy / C.E. Kashtan // *Semin Nephrol.* – 2005. – Vol. 25, № 3. – P. 159-162.

138. Kashtan, C. Multidisciplinary Management of Alport Syndrome: Current Perspectives / C. Kashtan // *J Multidiscip Healthc.* – 2021. – Vol. 14. – P. 1169-1180.

139. Kashtan, C.E. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of Alport syndrome in children, adolescents, and young adults-an update for 2020 / C.E. Kashtan, O. Gross // *Pediatr Nephrol.* – 2021. – Vol. 36, № 3. – P. 711-719.

140. Katsuma, A. Long-term survival in Japanese renal transplant recipients with Alport syndrome: a retrospective study / A. Katsuma [et al.] // *BMC Nephrol.* – 2018. – Vol. 19, № 1. – P. 1-9.

141. Katz, A. An increase in the cell component of the cortical interstitium antedates interstitial fibrosis in type 1 diabetic patients / A. Katz [et al.] // *Kidney Int.* – 2002. – Vol. 61, № 6. – P. 2058-2066.

142. Kim, H. Genetic Characteristics of Korean Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease by Targeted Exome Sequencing / H. Kim [et al.] // *Sci Rep.* – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 16952.

143. Kim, H. TIMP-1 deficiency does not attenuate interstitial fibrosis in obstructive nephropathy / H. Kim [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2001. – Vol. 12, № 4. – P. 736-748.

144. Kim, M. Progression of Alport Kidney Disease in Col4a3 Knock Out Mice Is Independent of Sex or Macrophage Depletion by Clodronate Treatment / M. Kim [et al.] // *PLOS ONE.* – 2015. – Vol. 10, № 11. – P. e0141231.

145. Klahr, S. Progression of chronic renal disease / S. Klahr, J. Morrissey // *Am J Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 41, № 3 (Suppl 1.) – P. S3-7.

146. Komlosi, P. Tubuloglomerular feedback mechanisms in nephron segments beyond the macula densa / P. Komlosi, P.D. Bell, Z.-R. Zhang // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* – 2009. – Vol. 18, № 1. – P. 57-62.
147. Ku, E. Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019 / E. Ku [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2019. – Vol. 74, № 1. – P. 120-131.
148. Kühn, E.W. The Treatment of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease / E.W. Kühn, G. Walz // *Dtsch Arztebl Int.* – 2015. – Vol. 112, № 51-52. – P. 884-890.
149. Laronha, H. Structure and Function of Human Matrix Metalloproteinases / H. Laronha, J. Caldeira // *Cells.* – 2020. – Vol. 9, № 5. – P. 1076.
150. Laviades, C. Abnormalities of the extracellular degradation of collagen type I in essential hypertension / C. Laviades [et al.] // *Circulation.* – 1998. – Vol. 98, № 6. – P. 535-540.
151. Leung, A.K.C. Proteinuria in Children: Evaluation and Differential Diagnosis / A.K.C. Leung, A.H.C. Wong, S.S.N. Barg // *Am Fam Physician.* – 2017. – Vol. 95, № 4. – P. 248-254.
152. Leung, V.Y. Nomograms of total renal volume, urinary bladder volume and bladder wall thickness index in 3,376 children with a normal urinary tract / V.Y. Leung [et al.] // *Pediatr Radiol.* – 2007. – Vol. 37, № 2. – P. 181-188.
153. Levin, A. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease / A. Levin [et al.] // *Kidney International Supplements.* – 2013. – Vol. 3, № 1. – P. 1-150.
154. Liu, B. Increasing extracellular matrix collagen level and MMP activity induces cyst development in polycystic kidney disease / B. Liu [et al.] // *BMC nephrology.* – 2012. – Vol. 13, № 1. – P. 1-8.
155. Liu, B.C. Renal tubule injury: a driving force toward chronic kidney disease / B.C. Liu [et al.] // *Kidney Int.* – 2018. – Vol. 93, № 3. – P. 568-579.
156. Liu, Y. Renal fibrosis: new insights into the pathogenesis and therapeutics / Y. Liu // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 69, № 2. – P. 213-217.
157. Liu, D. New Understanding on the Role of Proteinuria in Progression of Chronic Kidney Disease / D. Liu, L.-L. Lv // *Adv Exp Med Biol.* – 2019. – Vol. 1165. – P. 487-500.
158. Löffek, S. Biological role of matrix metalloproteinases: a critical balance / S. Löffek, O. Schilling, C.-W. Franzke // *European Respiratory Journal.* – 2011. – Vol. 38, № 1. – P. 191-208.
159. López-Novoa, J.M. Etiopathology of chronic tubular, glomerular and renovascular nephropathies: Clinical implications / J.M. López-Novoa [et al.] // *J Transl Med.* – 2011. – Vol. 9. – P. 13.
160. Lurbe, E. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents / E. Lurbe [et al.] // *J Hypertens.* – 2016. – Vol. 34, № 10. – P. 1887-1920.

161. Marlais, M. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease: a meta-analysis / M. Marlais [et al.] // *Arch Dis Child*. – 2016. – Vol. 101, N 12. – P. 1142-1147.
162. 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.
163. Martínez-Pulleiro, R. Molecular Basis, Diagnostic Challenges and Therapeutic Approaches of Alport Syndrome: A Primer for Clinicians / R. Martínez-Pulleiro [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2021. – Vol. 22, № 20. – P. 11063.
164. McEwan, P. A model to predict disease progression in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): the ADPKD Outcomes Model / P. McEwan [et al.] // *BMC Nephrol*. – 2018. – Vol. 19, № 1. – P. 37.
165. Meehan, D.T. Biomechanical strain causes maladaptive gene regulation, contributing to Alport glomerular disease / D.T. Meehan [et al.] // *Kidney International*. – 2009. – Vol. 76, № 9. – P. 968-976.
166. Meran, S. Fibroblasts and myofibroblasts in renal fibrosis / S. Meran, R. Steadman // *Int J Exp Pathol*. – 2011. – Vol. 92, № 3. – P. 158-167.
167. Mieusset, R. The spectrum of renal involvement in male patients with infertility related to excretory-system abnormalities: phenotypes, genotypes, and genetic counseling / R. Mieusset [et al.] // *J Nephrol*. – 2017. – Vol. 30, № 2. – P. 211-218.
168. Morinière, V. Improving mutation screening in familial hematuric nephropathies through next generation sequencing / V. Morinière [et al.] // *J Am Soc Nephrol*. – 2014. – Vol. 25, № 12. – P. 2740-2751.
169. Mott, J.D. Regulation of matrix biology by matrix metalloproteinases / J.D. Mott, Z. Werb // *Curr Opin Cell Biol*. – 2004. – Vol. 16, № 5. – P. 558-564.
170. Murphy, G. Progress in matrix metalloproteinase research / G. Murphy, H. Nagase // *Mol Aspects Med*. – 2008. – Vol. 29, № 5. – P. 290-308.
171. Mutsaers, H.A.M. Editorial: Organ Fibrosis: Triggers, Pathways, and Cellular Plasticity / H.A.M. Mutsaers, P. Olinga // *Front Med (Lausanne)*. – 2016. – Vol. 3. – P. 55.
172. Nagase, H. Matrix metalloproteinases / H. Nagase, J.F. Woessner // *J Biol Chem*. – 1999. – Vol. 274, № 31. – P. 21491-21494.
173. Nagase, H. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs / H. Nagase, R. Visse, G. Murphy // *Cardiovasc Res*. – 2006. – Vol. 69, N 3. – P. 562-573.
174. Nakopoulou, L. The expression of matrix metalloproteinase-11 protein in various types of glomerulonephritis / L. Nakopoulou [et al.] // *Nephrol Dial Transplant*. – 2007. – Vol. 22, № 1. – P. 109-117.
175. Norman, J. Fibrosis and progression of autosomal dominant polycystic kidney disease

(ADPKD) / J. Norman // *Biochim Biophys Acta*. – 2011. – Vol. 1812, № 10. – P. 1327-1336.

176. Nozu, K. A review of clinical characteristics and genetic backgrounds in Alport syndrome / K. Nozu [et al.] // *Clin Exp Nephrol*. – 2019. – Vol. 23, № 2. – P. 158-168.

177. Oda, T. PAI-1 deficiency attenuates the fibrogenic response to ureteral obstruction / T. Oda [et al.] // *Kidney Int*. – 2001. – Vol. 60, № 2. – P. 587-596.

178. Oliveira, E.A. Progression of chronic kidney disease in children – role of glomerular hemodynamics and interstitial fibrosis / E.A. Oliveira, R.H. Mak // *Curr Opin Pediatr*. – 2018. – Vol. 30, № 2. – P. 220-227.

179. OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.omim.org/>

180. Ong, A.C.M. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the changing face of clinical management / A.C.M. Ong [et al.] // *Lancet*. – 2015. – Vol. 385, № 9981. – P. 1993-2002.

181. Ozkok, A. Clinical characteristics and predictors of progression of chronic kidney disease in autosomal dominant polycystic kidney disease: a single center experience / A. Ozkok [et al.] // *Clin Exp Nephrol*. – 2013. – Vol. 17, № 3. – P. 345-351.

182. Page-McCaw, A. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling / A. Page-McCaw, A.J. Ewald, Z. Werb // *Nat Rev Mol Cell Biol*. – 2007. – Vol. 8, № 3. – P. 221-233.

183. Pakshir, P. The big five in fibrosis: Macrophages, myofibroblasts, matrix, mechanics, and miscommunication / P. Pakshir, B. Hinz // *Matrix Biol*. – 2018. – Vols. 68-69. – P. 81-93.

184. Panizo, N. Chronic kidney disease progression in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease / N. Panizo [et al.] // *Nefrologia*. – 2012. – Vol. 32, № 2. – P. 197-205.

185. Parks, W.C. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity / W.C. Parks, C.L. Wilson, Y.S. López-Boado // *Nat Rev Immunol*. – 2004. – Vol. 4, № 8. – P. 617-629.

186. Parrish, A.R. Matrix Metalloproteinases in Kidney Disease: Role in Pathogenesis and Potential as a Therapeutic Target / A.R. Parrish // *Prog Mol Biol Transl Sci*. – 2017. – Vol. 148. – P. 31-65.

187. Patey-Mariaud de Serre, N. Collagen alpha5 and alpha2 (IV) chain coexpression: analysis of skin biopsies of Alport patients / N. Patey-Mariaud de Serre [et al.] // *Kidney Int*. – 2007. – Vol. 72, № 4. – P. 512-516.

188. Peacock, J. Oxford Handbook of Medical Statistics / J. Peacock, P. Peacock. – Oxford University Press, 2011. – 517 p.

189. Pei, Y. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD / Y. Pei [et al.] // *J Am Soc Nephrol*. – 2009. – Vol. 20, № 1. – P. 205-212.

190. Pierides, A. Clinico-pathological correlations in 127 patients in 11 large pedigrees, segregating one of three heterozygous mutations in the COL4A3/ COL4A4 genes associated with familial haematuria and significant late progression to proteinuria and chronic kidney disease from focal

segmental glomerulosclerosis / A. Pierides [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2009. – Vol. 24, № 9. – P. 2721-2729.

191. Rabieian, R. Plasminogen Activator Inhibitor Type-1 as a Regulator of Fibrosis / R. Rabieian [et al.] // *J Cell Biochem.* – 2018. – Vol. 119, № 1. – P. 17-27.

192. Radisky, D.C. Epithelial-mesenchymal transition / D.C. Radisky // *J Cell Sci.* – 2005. – Vol. 118 (Pt 19). – P. 4325-4326.

193. Rahbari-Oskoui, F. Mechanisms and management of hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease / F. Rahbari-Oskoui, O. Williams, A. Chapman // *Nephrology Dialysis Transplantation.* – 2014. – Vol. 29, № 12. – P. 2194-2201.

194. Rao, V. Increased expression of MMP-2, MMP-9 (type IV collagenases/gelatinases), and MT1-MMP in canine X-linked Alport syndrome (XLAS). / V. Rao [et al.] // *Kidney international.* – 2003. – Vol. 63, № 5. – P. 1736-2748.

195. Rastogi, A. Autosomal dominant polycystic kidney disease: updated perspectives / A. Rastogi [et al.] // *Ther Clin Risk Manag.* – 2019. – Vol. 15. – P. 1041-1052.

196. Rayego-Mateos, S. Interplay between extracellular matrix components and cellular and molecular mechanisms in kidney fibrosis / S. Rayego-Mateos [et al.] // *Clin Sci (Lond).* – 2021. – Vol. 135, № 16. – P. 1999-2029.

197. Reed, B. Presence of de novo mutations in autosomal dominant polycystic kidney disease patients without family history / B. Reed [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2008. – Vol. 52, № 6. – P. 1042-1050.

198. Reis, K. Angiotensinogen and plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphism in relation to chronic allograft dysfunction / K. Reis [et al.] // *Clin Transplant.* – 2005. – Vol. 19, № 1. – P. 10-14.

199. Rheault, M.N. Inherited glomerular diseases / M.N. Rheault, C. Kashtan // *Pediatric Nephrology, Seventh Edition.* – 2015. – P. 777-803.

200. Rodríguez, D. Matrix metalloproteinases: what do they not do? New substrates and biological roles identified by murine models and proteomics / D. Rodríguez, C.J. Morrison, C.M. Overall // *Biochim Biophys Acta.* – 2010. – Vol. 1803, № 1. – P. 39-54.

201. Ronco, P. Matrix metalloproteinases and matrix receptors in progression and reversal of kidney disease: therapeutic perspectives / P. Ronco, C. Chatziantoniou // *Kidney Int.* – 2008. – Vol. 74, № 7. – P. 873-878.

202. Ruggenenti, P. Chronic proteinuric nephropathies: outcomes and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients with different patterns of renal injury / P. Ruggenenti [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2000. – Vol. 35, № 6. – P. 1155-1165.

203. Ruiz-Ortega, M. Targeting the progression of chronic kidney disease / M. Ruiz-Ortega

[et al.] // *Nat Rev Nephrol.* – 2020. – Vol. 16, № 5. – P. 269-288.

204. Safirstein, R. A clear pathway to tubulointerstitial disease: is an exclusive focus on fibrosis justified? / R. Safirstein // *J Clin Invest.* – 2021. – Vol. 131, № 5. – P. 144803.

205. Sato, Y. Resident fibroblasts in the kidney: a major driver of fibrosis and inflammation / Y. Sato, M. Yanagita // *Inflamm Regen.* – 2017. – Vol. 37, № 1. – P. 1-7.

206. Savige, J. Alport syndrome: its effects on the glomerular filtration barrier and implications for future treatment / J. Savige // *J Physiol.* – 2014. – Vol. 592, N 18. – P. 4013-4023.

207. Savige, J. Ocular Features in Alport Syndrome: Pathogenesis and Clinical Significance / J. Savige [et al.] // *CJASN.* – 2015. – Vol. 10, № 4. – P. 703-709.

208. Schnaper, H.W. TGF-beta signal transduction and mesangial cell fibrogenesis / H.W. Schnaper [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2003. – Vol. 284, № 2. – P. F243-252.

209. Scholbach, T. Body-surface-area related renal volume: a common normal range from birth to adulthood / T. Scholbach, D. Weitzel // *Scientifica (Cairo).* – 2012. – Vol. 2012. – P. 949164.

210. Schrier, R.W. The role of parental hypertension in the frequency and age of diagnosis of hypertension in offspring with autosomal-dominant polycystic kidney disease / R.W. Schrier [et al.] // *Kidney International.* – 2003. – Vol. 64, № 5. – P. 1792-1799.

211. 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, № 3. – P. 571-590.

212. Shen, W. The Effect of Amiloride on Proteinuria in Patients with Proteinuric Kidney Disease / W. Shen [et al.] // *Am J Nephrol.* – 2021. – Vol. 52, № 5. – P. 368-377.

213. Shukoor, S.S. Characteristics of Patients with End-Stage Kidney Disease in ADPKD / S.S. Shukoor [et al.] // *Kidney Int Rep.* – 2020. – Vol. 6, № 3. – P. 755-767.

214. Sternlicht, M.D. How Matrix Metalloproteinases Regulate Cell Behavior / M.D. Sternlicht, Z. Werb // *Annual Review of Cell and Developmental Biology.* – 2001. – Vol. 17, № 1. – P. 463-516.

215. Strutz, F. Renal fibrosis and the origin of the renal fibroblast / F. Strutz, G.A. Müller // *Nephrol Dial Transplant.* – 2006. – Vol. 21, № 12. – P. 3368-3370.

216. Suleiman, H. Nanoscale protein architecture of the kidney glomerular basement membrane / H. Suleiman [et al.] // *Elife.* – 2013. – Vol. 2. – P. e01149.

217. Tanaka, M. Loss of the BMP antagonist USAG-1 ameliorates disease in a mouse model of the progressive hereditary kidney disease Alport syndrome / M. Tanaka [et al.] // *J Clin Invest.* – 2010. – Vol. 120, 3 3. – P. 768-777.

218. Testa, F. ADPKD current management and ongoing trials / F. Testa, R. Magistroni // *J Nephrol.* – 2020. – Vol. 33, № 2. – P. 223-237.

219. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents / National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents // *Pediatrics*. – 2004. – Vol. 114, № 2 (Suppl 4th Report). – P. 555-576.
220. Theilig, F. Spread of glomerular to tubulointerstitial disease with a focus on proteinuria / F. Theilig // *Ann Anat*. – 2010. – Vol. 192, № 3. – P. 125-132.
221. Thrailkill, K.M. Matrix metalloproteinases: their potential role in the pathogenesis of diabetic nephropathy / K.M. Thrailkill, R. Clay Bunn, J.L. Fowlkes // *Endocrine*. – 2009. – Vol. 35, № 1. – P. 1-10.
222. Torres, V.E. Progress in the understanding of polycystic kidney disease / V.E. Torres, P.C. Harris // *Nat Rev Nephrol*. – 2019. – Vol. 15, № 2. – P. 70-72.
223. Trautmann, A. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome / A. Trautmann [et al.] // *Pediatr Nephrol*. – 2020. – Vol. 35, № 8. – P. 1529-1561.
224. Tryggvason, K. Chapter 4 – Alport's Disease and Thin Basement Membrane Nephropathy / K. Tryggvason, J. Patrakka // *Genetic Diseases of the Kidney* / Eds. R.P. Lifton [et al.]. – San Diego: Academic Press, 2009. – P. 77-96.
225. Van Lint, P. Chemokine and cytokine processing by matrix metalloproteinases and its effect on leukocyte migration and inflammation / P. Van Lint, C. Libert // *J Leukoc Biol*. – 2007. – Vol. 82, № 6. – P. 1375-1381.
226. Vehaskari, V.M. Microscopic hematuria in school children: epidemiology and clinicopathologic evaluation / V.M. Vehaskari [et al.] // *J Pediatr*. – 1979. – Vol. 95, № 5 (Pt 1). – P. 676-684.
227. Velosa, J.A. Can a transplanted living donor kidney function equivalently to its native partner? / J.A. Velosa [et al.] // *Am J Transplant*. – 2002. – Vol. 2, № 3. – P. 252-259.
228. Vidi, S.R. Role of hypertension in progression of chronic kidney disease in children / S.R. Vidi // *Curr Opin Pediatr*. – 2018. – Vol. 30, № 2. – P. 247-251.
229. Vilayur, E. Emerging therapies for chronic kidney disease: what is their role? / E. Vilayur, D.C.H. Harris // *Nat Rev Nephrol*. – 2009. – Vol. 5, № 7. – P. 375-383.
230. Visse, R. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry / R. Visse, H. Nagase // *Circ Res*. – 2003. – Vol. 92, № 8. – P. 827-839.
231. Vos, P. Diagnosing Alport Syndrome: Lessons from the Pediatric Ward / P. Vos [et al.] // *Nephron*. – 2018. – Vol. 140, № 3. – P. 203-210.
232. Warady, B.A. Alport Syndrome Classification and Management / B.A. Warady [et al.] // *Kidney Med*. – 2020. – Vol. 2, № 5. – P. 639-649.

233. Warady, B.A. Predictors of Rapid Progression of Glomerular and Nonglomerular Kidney Disease in Children and Adolescents: The Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Cohort / B.A. Warady [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2015. – Vol. 65, № 6. – P. 878-888.
234. Weinstock, B.A. Clinical trial recommendations for potential Alport syndrome therapies / B.A. Weinstock [et al.] // *Kidney International.* – 2020. – Vol. 97, № 6. – P. 1109-1116.
235. Wilson, P.D. Polycystic kidney disease / P.D. Wilson // *N Engl J Med.* – 2004. – Vol. 350, № 2. – P. 151-164.
236. Wong, A.T.Y. Randomised controlled trial to determine the efficacy and safety of prescribed water intake to prevent kidney failure due to autosomal dominant polycystic kidney disease (PREVENT-ADPKD) / A.T.Y. Wong [et al.] // *BMJ Open.* – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. e018794.
237. Wong, C.S. Association of proteinuria with race, cause of chronic kidney disease, and glomerular filtration rate in the chronic kidney disease in children study / C.S. Wong [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2009. – Vol. 4, № 4. – P. 812-819.
238. Woon, C. A systematic review of the predictors of disease progression in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease / C. Woon [et al.] // *BMC Nephrol.* – 2015. – Vol. 16. – P. 140.
239. Wühl, E. Therapeutic strategies to slow chronic kidney disease progression / E. Wühl, F. Schaefer // *Pediatr Nephrol.* – 2008. – Vol. 23, № 5. – P. 705-716.
240. Wynn, T.A. Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases / T.A. Wynn // *J Clin Invest.* – 2007. – Vol. 117, № 3. – P. 524-529.
241. Xue, C. Polycystic Kidney Disease and Renal Fibrosis / C. Xue, C.-L. Mei // *Adv Exp Med Biol.* – 2019. – Vol. 1165. – P. 81-100.
242. Yamanouchi, M. Clinicopathological predictors for progression of chronic kidney disease in nephrosclerosis: a biopsy-based cohort study / M. Yamanouchi [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2019. – Vol. 34, № 7. – P. 1182-1188.
243. Yp, K. Alport Syndrome: No Evidence of Improved Prognosis in Modern Era / Y. Kelly [et al.] // *J Clin Nephrol Ren Care.* – 2018. – Vol. 4, № 1. – P. 036.
244. Zakiyanov, O. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases in kidney disease / O. Zakiyanov [et al.] // *Adv Clin Chem.* – 2021. – Vol. 105. – P. 141-212.
245. Zakiyanov, O. Matrix Metalloproteinases in Renal Diseases: A Critical Appraisal / O. Zakiyanov [et al.] // *Kidney Blood Press Res.* – 2019. – Vol. 44, № 3. – P. 298-330.
246. Zeisberg, M. Mechanisms of Tubulointerstitial Fibrosis / M. Zeisberg, E.G. Neilson // *JASN.* – 2010. – Vol. 21, № 11. – P. 1819-1834.
247. Zeisberg, M. Stage-specific action of matrix metalloproteinases influences progressive

hereditary kidney disease / M. Zeisberg [et al.] // PLoS Med. – 2006. – Vol. 3, № 4. – P. e100.

248. Zervoudaki, A. Plasma levels of active extracellular matrix metalloproteinases 2 and 9 in patients with essential hypertension before and after antihypertensive treatment / A. Zervoudaki [et al.] // Journal of Human Hypertension. – 2003. – Vol. 17, № 2. – P. 119-124.

ПРИЛОЖЕНИЕ А
(информационное)

**Процентили (%) объема почек, скорректированные на стандартную поверхность тела:
общий нормальный диапазон с рождения до взрослого возраста [Scholbach E., 2012]**

Таблица А.1 – Процентили (%) объема почек, скорректированные на стандартную поверхность тела (BSARV) и относительные объемы почек

	Объем почек, скорректированный на стандартную поверхность тела (см ³ /1,73 м ² , %)								
Процентили	3%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	97%
Левая почка	36	40	45	55	66	78	86	92	94
Правая почка	38	40	45	55	66	75	85	90	94
Примечание – * объем почек, скорректированный на стандартную поверхность тела, рассчитывался как отношение объема почек по УЗИ (см ³) на стандартную поверхность тела (1,73 м ²).									