

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.611-036.12-053.2-036-07-08(043.3)

**КОЗЫРО**  
**Инна Александровна**

**ХРОНИЧЕСКИЕ ГЛОМЕРУЛЯРНЫЕ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ:  
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ,  
ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ, ЗАМЕДЛЕНИЕ  
ТЕМПОВ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

по специальности 14.01.08 – педиатрия

Минск 2022

Научная работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Научный консультант:** **Сукало Александр Васильевич**, доктор медицинских наук, профессор, академик НАН Беларуси, заслуженный деятель науки Республики Беларусь, заведующий 1-й кафедрой детских болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Официальные оппоненты:** **Василевский Игорь Вениаминович**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической фармакологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Пилотович Валерий Станиславович**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры урологии и нефрологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

**Настаушева Татьяна Леонидовна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Оппонирующая организация:** учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита состоится 16 марта 2022 года в 11.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.01 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, e-mail: uchsovet@bsmu.by; телефон 8 (017) 302 16 21.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан \_\_\_\_\_ февраля 2022 года.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций  
кандидат медицинских наук, доцент



О.Н. Волкова

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема гломерулярного повреждения почек остается значимой в педиатрической нефрологии в связи с многообразием причин ее развития, склонностью к прогрессированию [А.В. Папаян, 2008; М.С. Игнатова, 2011; L. Rees, 2019]. По данным Белорусского Центра детской нефрологии и заместительной почечной терапии (ЗПТ) в структуре причин терминальной стадии хронической болезни почек (тХБП) гломерулопатии (ГП) занимают 2-е место. Раннее выявление и замедление темпов прогрессирования, отдаление формирования тХБП, по крайней мере в детском возрасте, снижение риска осложнений, обусловленных нарушением функции почек, остается актуальной и нерешенной проблемой до настоящего времени [К. Ishikura, 2014; Л.С. Приходина, 2019].

### ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Связь работы с научными программами, темами.** Тема диссертации соответствует направлениям фундаментальных и прикладных исследований Министерства здравоохранения Республики Беларусь, приоритетному профилактическому направлению охраны материнства и детства, определенному Национальной программой демографической безопасности Республики Беларусь на 2011-2015 гг., Государственной программой «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» на 2016-2020 гг. Работа выполнена в рамках программ Министерства здравоохранения Республики Беларусь, НАН Беларуси, научных исследований, проводимых БГМУ в 2010-2020 гг.: задания ОНТП «Разработать и внедрить систему дифференциальной диагностики гломерулярных болезней почек у детей на основе комплексного иммуноморфологического и электронно-микроскопического исследования нефробиоптата» (2010-2015 гг.), № госрегистрации 20100766 от 04.05.2010; задания ОНТП «Разработать и внедрить систему прогнозирования течения вторичных гломерулопатий у детей и подростков на основании клинических, иммунологических и морфологических критериев с целью оптимизации лечения» (2013-2017 гг.), № госрегистрации 20132379 от 05.11.2013; задания ОНТП «Разработать и внедрить метод диагностики сердечно-сосудистых и обменных нарушений у детей с хроническими гломерулярными болезнями почек» (2016-2020 гг.), № госрегистрации 20163567 от 09.09.2016; задания БРФФИ НАН Беларуси: «Новые биомаркеры в диагностике наследственных синдромов с поражением почек у детей» (2017-2019 гг.), № госрегистрации 20171192 от 05.07.2017; мероприятия 6.4 «Молекулярно-генетическая оценка риска аутоиммунных заболеваний» НТП Союзного государства «Формирование групп пациентов с ювенильными аутоиммунными заболеваниями и условно-здоровых детей для проведения ДНК диагностики риска развития аутоиммунных заболеваний» (2017-2021 гг.), № госрегистрации 20171937 от 24.11.2017; задания

ГПНИ «Биотехнологии» «Молекулярно-генетическая характеристика различных форм гломерулопатий у детей и подростков» (2019-2020 гг.), № госрегистрации 20190366 от 29.03.2019.

**Цель:** разработать и научно обосновать персонифицированный подход к ранней диагностике, профилактике развития и предупреждения осложнений ХБП, инвалидизации и сохранению нефрологического здоровья на основании оценки механизмов формирования и закономерностей прогрессирования хронических гломерулярных болезней почек у детей.

**Задачи исследования:**

1. Установить по результатам анализа данных за 10-летний период распространенность, морфологическую, демографическую структуру хронических гломерулопатий (ХГП) у детей.

2. Изучить особенности течения первичных и вторичных хронических гломерулярных болезней у детей для выявления вероятных факторов риска прогрессирования.

3. Уточнить вклад в развитие и прогрессирование ХГП у детей отдельных иммунных и неиммунных факторов.

4. Провести сравнительный анализ темпов прогрессирования хронических гломерулярных и негломерулярных болезней у детей.

5. Выявить предикторы прогрессирования хронических гломерулярных болезней на основании оценки клинических и параклинических данных, выделить группы высокого риска прогрессирования.

6. Разработать модель прогнозирования течения первичных и вторичных хронических гломерулярных болезней у детей.

7. Оптимизировать нефропротективные стратегии на ранних стадиях хронической болезни почек с целью замедления темпов прогрессирования.

*Объект исследования:* пациенты с первичными и вторичными хроническими гломерулярными иммунными и неиммунными, а также негломерулярными болезнями почек, условно здоровые дети группы контроля; медицинская документация, анкеты, образцы крови, мочи, почечной ткани, генотипирования.

*Предмет исследования:* эпидемиология ХГП, клинические проявления, факторы риска и механизмы развития ХГП у детей, распределение частот полиморфных генотипов и аллелей генов, показатели биохимических, иммунных нарушений крови, метаболического статуса, мочи, показатели СМАД, УЗИ сердца, брахиоцефальных артерий (БЦА), описание светооптических, иммуногистохимических (ИГХ) и электронно-микроскопических изменений в почечной ткани, предикторы неблагоприятного исхода и их прогностическое значение, профилактика прогрессирования.

**Научная новизна.** Научная новизна исследования состоит в получении новых данных по эпидемиологии, выявлению предикторов формирования

и прогрессирования ХГП у детей, разработке моделей и классификационных схем прогнозирования течения для своевременного выявления пациентов с высоким риском развития неблагоприятных событий и исходов. Практическая значимость полученных результатов заключается в улучшении диагностических технологий в детской нефрологии, повышении эффективности проводимых лечебных и превентивных нефропротективных мероприятий у пациентов с ХГП, что позволит замедлить прогрессирование в тХБП, снизить инвалидизацию, экономические затраты, смертность.

Впервые в Республике Беларусь проведена оценка распространенности хронических гломерулярных болезней у детей, выявлены особенности течения первичных и вторичных ХГП. Определено влияние морфологического варианта поражения почек на исходы болезни. Рассчитан относительный риск (ОР) развития кардиоваскулярной болезни (КВБ) при первичных и вторичных ХГП. Проведено комплексное исследование показателей иммунных нарушений (активации Т- и В-лимфоцитов, провоспалительных и молекул эндотелиальной дисфункции (ЭД)), исследована их взаимосвязь с клиническими, параклиническими данными у детей с хроническими гломерулярными иммунными, неиммунными, а также негломерулярными ХБП. Показан вклад иммунных нарушений в развитие и прогрессирование ХГП у детей. Впервые изучены частота и характеристики АрГ по данным СМАД у детей с различными иммунными и неиммунными вариантами поражения почек, определена взаимосвязь между тяжестью почечного повреждения и результатами СМАД. Впервые у детей с ХГП исследованы параметры структурно-геометрической перестройки миокарда и изменения толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) по УЗИ сердца и БЦА, доказана целесообразность использования расчётных индексов (РИ) для раннего выявления кардиоремоделирования (КР). Отсутствие значимых различий в подгруппах детей с гломерулярной и негломерулярной патологией, приведшей к тХБП, при оценке маркеров структуры, функции и метаболизма сердца подтверждает универсальность механизмов прогрессирования ХБП и развития КВБ, независимо от инициального повреждения. Выявлено, что исследование уровня кардиоспецифических молекул (hsCRP, proBNP, показатель TSAT) в крови может служить биохимическим маркером ранней кардиальной дисфункции для своевременного выявления лиц с высоким риском КВБ и принятия превентивных мер. Новыми являются данные по частоте и характеру обменных нарушений у детей с ХГП, наличию взаимосвязи между степенью выраженности изменений липидограммы, адипоцитокинов, уровня витамина Д, мочевой кислоты и клинико-параклиническими показателями, активностью болезни. Показано, что дети с вторичными ГП (вследствие системной красной волчанки (СКВ) и системного васкулита (СВ) находятся в группе высокого риска раннего развития КВБ. Впервые у детей с СКВ и СВ установлены особенности распре-

деления частот полиморфных генотипов и аллелей генов, и связь с развитием заболевания. Дана оценка эффективности различных схем терапии ХГП. Определены различия в темпах прогрессирования у лиц с хроническими гломерулярными иммунными, неиммунными, а также негломерулярными болезнями почек. Впервые проведена комплексная оценка факторов, влияющих на прогрессирующий характер течения ГП. Установлены факторы риска и предикторы прогрессирования ХГП у детей. Впервые разработаны математические модели, позволяющие с высокой степенью вероятности сделать ближайший и отдаленный прогноз развития нежелательных исходов заболевания уже в его дебюте. Оптимизированы нефропротективные стратегии с целью замедления темпов прогрессирования. Предложена программа персонифицированной профилактики прогрессирования ХГП у детей.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Анализ распространенности ХГП у детей выявил преобладание первичных вариантов, более раннюю манифестацию, половые, морфологические различия, медленное прогрессирование, низкий риск развития КВБ в случае первичных в сравнении со вторичными. Показана связь с необратимыми изменениями почечной ткани персистирующей протеинурии нефротического уровня, ночной АрГ, КР, васкулита, серозита, поражения ЖКТ, нейролюпуса.

2. Клинические проявления вторичных ГП определяются вкладом основного заболевания, иммунных и неиммунных нарушений, что целесообразно использовать для прогнозирования индивидуального риска прогрессирования почечной патологии и формирования КВБ. Вероятность развития СКВ ассоциирована с полиморфными локусами генов *STAT4* rs7574865 и *PDCD1* rs11568821, СКВ с люпус нефритом (ЛН) с *STAT4* rs7574865 и rs3821236, *PTPN22* rs2476601, СВ с *STAT4* rs7574865. Для выявления дисфункции сосудистого эндотелиального фактора при СКВ, ЛН маркером риска может служить locus rs699947 гена *VEGF*. Применение ряда диагностических, терапевтических мероприятий и научных исследований привело к улучшению почечной выживаемости при СКВ, ЛН.

3. Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) характеризуется прогрессирующим течением (14,5%) в сравнении с нефропатией минимальных изменений (НСМИ, БМИ) и IgM нефропатией (IgMN),  $\chi^2=12,69$ ,  $p<0,01$ , с развитием гормонорезистентности (зависимости) или частых рецидивов (52,7%), АрГ ( $\chi^2=20,03$ ,  $p<0,001$ ). IgA нефропатия (IgAN) имеет низкие темпы прогрессирования (3,7%) и не приводит к полной утрате функции почек в детском возрасте, риск прогрессирования увеличивается при протеинурии свыше 0,5 г/сут, развитии гормонорезистентного нефротического синдрома (НС), АрГ, снижении СКФ 90-60 мл/мин/м<sup>2</sup>, наличии признаков хронизации процесса в нефробиоптате. Исследование иммунных, обменных и параметров состояния ССС при

ФСГС и IgAN показано в качестве дополнительных критериев своевременной диагностики и коррекции для предупреждения прогрессирования изменений.

4. Темпы прогрессирования хронических гломерулярных и негломерулярных болезней различны и зависят от генеза и выраженности инициирующего почечного повреждения. Изучение закономерностей течения первичных и вторичных ХГП позволило выделить клинические, лабораторные, морфологические, иммунологические, метаболические предикторы для ранней идентификации пациентов группы риска прогрессирования.

5. Разработанные многофакторные прогностические модели, основанные на оценке клинико-параклинических предикторов, позволяют с высокой предсказательной точностью сделать ближайший и отдаленный прогноз развития необратимых изменений в ткани почек у пациентов с первичными и вторичными ХГП.

6. Персонифицированная профилактика прогрессирования (нефропротекция) должна быть направлена на предотвращение снижения функций почек и развития КВБ: контроль АД, минимизация протеинурии, агрессивное подавление иммунного воспаления, поддержание референсных значений в крови липидов и адипоцитокинов, параметров минерального обмена и кислотно-основного гомеостаза.

**Личный вклад соискателя ученой степени.** Работа выполнена на базе 1-й кафедры детских болезней БГМУ и Белорусского центра детской нефрологии и ЗПТ УЗ «2-я ГДКБ» г. Минска при консультативной помощи д.м.н., профессора, академика НАН Беларуси А.В. Сукало. Автором совместно с научным консультантом обозначены проблема и круг нерешенных вопросов, определена идея исследования, сформулированы цель и задачи. Автором лично осуществлен анализ отечественной и зарубежной литературы, проведен патентно-информационный поиск, разработан дизайн исследования, выбраны методы, проанализированы эпидемиологические, данные историй болезни и амбулаторных карт, результаты морфологического исследования образцов почечной ткани, генотипирования. Самостоятельно проводилось динамическое клиническое наблюдение за пациентами, формирование базы данных на бумажном и электронном носителях, выполнена статистическая обработка и анализ полученных результатов исследования, формулирование научных положений и практических рекомендаций. Общеклинические исследования осуществлялись совместно с сотрудниками отделений и клинико-диагностической лаборатории УЗ «2-я ГДКБ». Анализ результатов иммунологических и вирусологических исследований проведен совместно с коллективом лаборатории РНПЦ эпидемиологии и микробиологии. Совместно с сотрудниками лаборатории молекулярных основ стабильности генома Института генетики и цитологии НАН Беларуси изучен полиморфизм по 8 полиморфным локусам генов: *PDCDI* rs11568821;

*PD-L1* rs2297136; *IL-6-174G/C* rs1800795; *VEGF2578* rs699947; *STAT4* rs7574865 и rs3821236; *PTPN22* rs2476601; *TGFβ* rs1800469. Анализ показателей адипоцитинового статуса, витамина Д выполнен при участии сотрудников гормональной лаборатории УЗ «10-я ГКБ» г. Минска. Материалы исследования изложены в статьях и материалах сборников конференций совместно с соавторами (личный вклад 75%). По теме диссертации разработаны и утверждены в Министерстве здравоохранения Республики Беларусь 6 инструкций по применению (личный вклад 80%).

**Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов.** Результаты исследований доложены на 62 форумах специалистов, из которых 43 имеют статус международных, 12 – за рубежом: в Москве (2011, 2013, 2015-2021), Ростове-на-Дону (2012), Санкт-Петербурге (2015-2021), Харькове (2015, 2017, 2020, 2021), Казани (2017-2020), Нью-Йорке (2010), Шанхае (2013), Фос-Ду-Игуасу (2016), Венеции (2019), Лионе (2008), Бирмингеме (2009), Дубровнике (2011), Кракове (2012), Порто (2014), Брюсселе (2015), Глазго (2017), Анталии (2018), Амстердаме (2021), Милане (2020), Берлине (2021), Оренбурге (2018, 2019), Минске (2009, 2012, 2013, 2015-2020), Могилеве (2015), Ежегодных научных сессиях БГМУ (2011, 2015, 2017-2021). Получено 24 акта о внедрении результатов диссертационного исследования в лечебный и учебный процесс.

**Опубликование результатов диссертации.** По теме диссертационного исследования опубликовано 126 печатных работ, в том числе 1 монография объемом 11,4 а.л., статей в рецензируемых журналах и сборниках – 35 (из которых соответствующих п. 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоения ученых званий в Республике Беларусь – 21 статья (13,1 а.л.), из них в зарубежных журналах – 7, в моноавторстве – 1), материалов конференций, конгрессов – 39, тезисов докладов – 45. Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждено 6 инструкций по применению.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 250 страницах компьютерного текста и состоит из введения, общей характеристики работы, основной части, в которую входят аналитический обзор литературы, глава с изложением материала и методов исследования, 6 глав собственных результатов исследований, заключения, библиографического списка использованных источников и списка публикаций соискателя, приложений. В диссертации содержится 87 рисунков, 113 таблиц. Библиография включает 381 научную работу (41 стр.), работы автора.

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Разделы выполненного диссертационного исследования представлены в таблице 1.



Таблица 1. – Разделы выполненного диссертационного исследования

Вид исследования	Количество обследованных пациентов
Исследование распространенности хронических гломерулярных болезней у детей (2010-2019 гг.)	2937 пациентов с хроническими ГП
Изучение морфологической структуры, особенностей течения первичных и вторичных ГП у детей за период 2010-2019 гг.	408 детей с первичными ГП, 117 – с вторичными ГП
Проспективное исследование для идентификации вероятных факторов риска прогрессирования первичных и вторичных ГП у детей (1998-2012 гг.)	Историческая проспективная когорта 30 детей с первичными и 30 детей с вторичными хроническими ГП (СКВ, ЛН), группа контроля 30 условно здоровых детей
Проспективное продольное эпидемиологическое исследование пациентов с первичными и вторичными хроническими ГП (2013-2020 гг.) для выявления предикторов риска прогрессирования	188 детей с первичными ГП: НСМИ (n=53), ФСГС (n=55), IgMN (n=26), IgAN (n=54); 88 детей с вторичными ГП: СКВ, ЛН (n=35), IgA васкулит (IgAV) с нефритом (n=33), СВ с поражением почек (n=20). Группа контроля (n=86)
Одномоментное поперечное исследование генетического полиморфизма по полиморфным локусам генов: PDCD1 rs11568821; PD-L1 rs2297136; IL-6-174G/C rs1800795; VEGF2578 rs699947; STAT4 rs7574865 и rs3821236; RPTN22 rs2476601; TGF1 $\beta$ rs1800469	1-я исследуемая (n=51) – дети с вторичными ГП: с поражением почек вследствие СВ (n=29), с СКВ, ЛН (n=22); 2-я исследуемая группа – с СКВ без вовлечения почек (n=13). Группа контроля (n=416)
Одномоментное поперечное исследование на наличие АТ и фрагментов ДНК герпес- и полиомавирусов, ультрамикроскопический анализ нефробиоптатов пациентов с первичными и вторичными ГП	130 детей с хроническими ГП: 1-я исследуемая группа (n=41) с вторичными ГП (СКВ, ЛН (n=20), с СВ нефритом (n=21), 11 детей с СКВ, ЛН обследованы в динамике. 2-я исследуемая группа (n=47) с первичными ГП: IgAN (n=18), НСМИ (n=15), ФСГС (n=14). 3-я исследуемая группа – РПТ (n=42). Группа контроля (n=36)
Продольное и одномоментное поперечное исследование состояния иммунологического статуса, включая определение VEGF, TGF1 $\beta$ , IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , каспазы 1, BAFF, RANTES	426 детей (188 – с первичными ГП, 88 – с вторичными ГП, 52 – с ВАМС, 45 – с наследственным нефритом (НН), 53 – РПТ), из них продольное исследование – 66 с вторичными ГП. Группа контроля (n=36)
Одномоментное поперечное исследование состояния метаболического статуса, включая определение адипонектина, лептина, обестатина, витамина Д, остеопротегерина	410 детей (187 – с первичными ГП, 75 – с вторичными ГП, 52 – с ВАМС, 43 – с НН, 53 – РПТ), 30 детей группы контроля
Продольное исследование маркеров сердечно-сосудистой болезни, включая определение proBNP, hsCRP, TSAT	188 детей с первичными ГП, 88 детей с вторичными ГП, 45 – с НН, 53 – РПТ. Группа контроля (n=56)
Оценка темпов прогрессирования первичных и вторичных хронических ГП	336 пациентов с первичными и вторичными хроническими ГП, группы сравнения – 104 пациента с ВАМС, 43 – с НН, 53 – РПТ
Профилактика прогрессирования	118 пациентов с вторичными, 188 – с первичными ГП, группы сравнения (с неиммунными ГП (НН, n=45), ВАМС (n=104), РПТ (n=53)) и контроля (n=86)

Концентрация в крови VEGF (пг/мл) определена с использованием ИФА тест-систем «VEGF Invitrogen» (Австрия), «Cusabio» (Китай); TGF1 $\beta$  (пг/мл) – «TGF1 $\beta$  DRG» (Германия); TNF $\alpha$  (нг/мл) – «TNF $\alpha$  Вектор-Бест» (Россия); IL1 $\beta$  (нг/мл) – «IL1 $\beta$  Вектор-Бест» (Россия); каспазы 1 (пг/мл) – «Caspase1 Cusabio» (Китай); RANTES (нг/мл) – «RANTES R&D Systems Quantikine» (США), «RANTES Cusabio» (Китай); BAFF (пг/мл) – «BAFF R&D Systems Quantikine» (США), «BAFF Cusabio» (Китай). Адипонектин (нг/мл) и остеопротегерин (ОПГ, нг/мл) в крови – ИФА тест-систем DRG (Германия), лептин (пг/мл) и обестатин (пг/мл) «Fine Test» (Китай), витамин Д (нг/мл) «Euroimmun» (Германия). Дегактозилированный IgA1 в крови (deGal-IgA1, нг/мл) – «Human Galactose-Deficient IgA1 Fine Test» (Китай). Концентрация в крови hsCRP (пг/мл), proBNP (пг/л), трансферрина (пг/мл) – «Cusabio» (Китай). Постановку реакций проводили в соответствии с инструкциями по применению, прилагаемыми производителями, учет результатов на ИФА анализаторе «АИФ-М/340» («Витязь», Республика Беларусь) при длине волны 450 нм. Для выявления аллельных вариантов генов *PDCD1* rs11568821, *PD-L1* rs2297136, *IL-6*-174G/C rs1800795, *VEGF2578* rs699947, *STAT4* rs7574865 и rs3821236, *PTPN22* rs2476601, *TGF $\beta$*  rs1800469 применялось 2 методики, основанные на ПЦР. С целью оценки факторов риска КВБ проанализированы результаты СМАД, ЭКГ, ЭХО-КГ, УЗИ БЦА с измерением ТКИМ. Для ранней диагностики изменений миокарда левого желудочка у пациентов с ХГП, реципиентов трансплантата (Тх) почки (РПТ) (до и после Тх) по результатам ЭХО-КГ проведен расчет массы миокарда (ММЛЖ), индекса массы миокарда (ИММЛЖ), относительной толщины стенки левого желудочка (ОТСЛЖ) с последующим сопоставлением данных с таблицами центильного распределения показателей в зависимости от пола и возраста. Статистическая обработка полученных в исследовании результатов проводилась с использованием программ Microsoft Excel, Statistica 10.0, SPSS Statistics 23.

### Результаты исследования

Кумулятивная распространенность ХГП за 10-летний период (2010-2019 гг.) составила 167,1 на 100 тыс. детского населения Республики Беларусь, анализ показал преобладание первичных, рост распространенности вторичных ГП. Первичные ГП чаще встречаются у мальчиков, вторичные – у девочек,  $\chi^2=33,2$ ,  $p<0,001$ . Отмечается более ранний возраст дебюта первичных против (vs) вторичных,  $\chi^2=30,1$ ,  $p<0,001$ . Среди первичных (n=408) чаще диагностируется ФСГС (26,2%), НСМИ (20,6%), IgAN (17,6%), среди вторичных (n=117) – нефрит при СКВ (38%), IgAV (29%), СВ (17%). Как первичные (38,2%), так и вторичные ГП (53,8%) чаще манифестируют с гематурии с протеинурией. Нарушение функций почек в дебюте чаще встречается при вторичных ГП,  $\chi^2=67,8$ ,  $p<0,001$ , как и прогрессирующее течение,  $\chi^2=19,1$ ,  $p<0,001$ . Сравнительный анализ данных ретроспективных групп СКВ, ЛН (n=30) vs первичных

(n=30) подтвердил, что первичные ГП дебютируют раньше, уровень креатинина, мочевины крови и СОЭ выше, а СКФ, Hb и IgG – ниже при СКВ, ЛН vs первичных. Вторичные ГП прогрессируют быстрее, почечная выживаемость (ПВ) (Log-rank) ниже при вторичных (p=0,003). С прогрессированием (СКФ менее 60 мл/мин/м<sup>2</sup>) вторичных ГП ассоциировались: персистирующая протеинурия нефротического уровня (ОШ=25,6 (95% ДИ 2,54-257,57), p=0,006), длительность постановки диагноза СКВ, ЛН (16,0 (1,66-154,59), p=0,017), васкулит (8,75 (1,39-54,79), p=0,020), мужской пол (7,5 (1,25-45,15), p=0,028), при СКФ менее 80 мл/мин/м<sup>2</sup>: персистирующая нефротическая протеинурия (41,25 (5,01-339,81), p=0,001), ночная Арг (10,67 (1,12-101,34), p=0,039), уровень альбумина крови в дебюте (6,07 (1,11-33,24), p=0,038). Монофакторный анализ объединенной группы первичных и вторичных ГП выявил прогностическую значимость персистирующей нефротической протеинурии (ОШ=91,0 (13,69-604,93), p<0,001), ночной Арг (9,0 (1,65-49,14), p=0,011), КР (8,67 (1,85-40,65), p=0,006), васкулита (7,8 (2,02-30,14), p=0,003), серозита (7,8 (2,02-30,14), p=0,003), поражения ЖКТ (6,79 (1,89-24,35), p=0,003), нейролюпуса (6,21 (1,28-30,12), p=0,023). Двухфакторный анализ (группы вторичные против первичных плюс фактор риска прогрессирования) показал, что принадлежность к группе вторичных ГП (ОШ=6,9 (0,036-0,586), p=0,007) выступает в качестве фактора прогрессирования. Персистирующая нефротическая протеинурия (70,5 (9,65-515,09), p<0,001), ночная Арг (6,91 (1,08-44,16), p=0,041), КР (6,81 (1,33-34,75), p=0,021), уровень альбумина крови в дебюте (4,38 (1,03-18,59), p=0,045) ассоциировались с прогрессирующим течением. ОР развития КВБ при вторичных ГП и наличии Арг и КР составляет 14,97 (95% ДИ 3,91-57,26),  $\chi^2=48,65$ , p<0,001, только КР 3,96 (2,21-7,10),  $\chi^2=22,39$ , p<0,001, Арг 11,00 (3,74-32,35),  $\chi^2=49,09$ , p<0,001, при первичных ГП и наличии Арг и КР – 2,75 (1,79-4,23),  $\chi^2=16,70$ , p<0,001, только Арг 2,58 (1,81-3,67),  $\chi^2=13,47$ , p<0,001.

Анализ данных **СКВ, ЛН проспективной группы** (n=35, из них 31 девочка, возраст 7-17 лет (Me 15,0), время наблюдения от 7 мес. до 10 лет) показал, что болезнь протекает с высокой и умеренной степенью активности, быстрым мультиорганным вовлечением (6-9 критериев ААР), требует высокодозной ИС. Манифестация чаще случается с неспецифических симптомов, среди экстра-ренальных – поражение суставов (71,4%), нефрит в дебюте у 51,4% (в 85,7% IV класс), прогрессирование у 11,4% (до ТХБП у 8,6%). Инфекционные осложнения – причина летального исхода (5,7%). Уровни иммунных молекул (BAFF, RANTES, каспаза 1, IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , VEGF, TGF1 $\beta$ ) при СКВ, ЛН значимо выше vs контроля. В период купирования активных проявлений концентрация всех исследованных медиаторов снижалась, однако даже в ремиссии показатели BAFF, RANTES, каспаза 1, IL1 $\beta$ , TGF1 $\beta$  превышали цифры здоровых. Прослежены взаимосвязи BAFF в обострении с уровнем общего белка (p=-0,40, p=0,02), аль-

бумина крови ( $\rho=-0,47$ ,  $p=0,01$ ), разовой ( $\rho=0,39$ ,  $p=0,03$ ) и суточной протеинурией ( $\rho=0,46$ ,  $p=0,01$ ), гематурией ( $\rho=0,46$ ,  $p=0,01$ ), лейкоцитурией ( $\rho=0,36$ ,  $p=0,01$ ); каспазы 1 с лейкоцитурией ( $\rho=0,45$ ,  $p=0,01$ ); TNF $\alpha$  с числом тромбоцитов ( $\rho=-0,37$ ,  $p=0,04$ ); VEGF с СКФ ( $\rho=0,40$ ,  $p=0,02$ ), С3 компонентом ( $\rho=0,3$ ,  $p=0,03$ ). В ремиссии взаимосвязь BAFF с гематурией ( $\rho=0,49$ ,  $p=0,01$ ); RANTES с СКФ ( $\rho=-0,38$ ,  $p=0,04$ ), лейкоцитами крови ( $\rho=0,40$ ,  $p=0,03$ ); каспазы 1 и общего белка крови ( $\rho=-0,39$ ,  $p=0,03$ ) и лимфоцитов ( $\rho=-0,37$ ,  $p=0,046$ ), а также TNF $\alpha$  и СКФ ( $\rho=-0,37$ ,  $p=0,045$ ); VEGF и уровнем альбумина крови ( $\rho=0,43$ ,  $p=0,02$ ); TGF1 $\beta$  и общего белка ( $\rho=-0,40$ ,  $p=0,03$ ), альбумина крови ( $\rho=-0,38$ ,  $p=0,04$ ), СКФ ( $\rho=-0,50$ ,  $p=0,01$ ), разовой ( $\rho=0,37$ ,  $p=0,048$ ) и суточной ( $\rho=0,38$ ,  $p=0,04$ ) протеинурией. Снижение BAFF, RANTES, каспазы 1, IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , VEGF, TGF1 $\beta$  в период неактивного люпуса, полученные взаимосвязи свидетельствуют об участии в патофизиологии, что можно использовать в качестве дополнительных критериев в диагностике и оценке адекватности терапии, индикаторов хронической активации иммунного ответа и факторов риска ранних сосудистых нарушений. Регрессионный монофакторный анализ показал высокую диагностическую значимость всех исследованных молекул в период активной СКВ ( $p<0,001$ ), что позволяет использовать их в качестве предикторов обострения болезни. Мультивариантная математическая модель на основе комбинации VEGF, TNF $\alpha$  и BAFF с диагностической точностью 97,0% (93,9-100%) и экономической целесообразностью предложена для предикции обострения СКВ, ЛН. Взаимосвязи ренальной экспрессии VEGF, TGF, Ki67 с клиническими и лабораторными параметрами (общий белок, креатинин крови, суточная протеинурия, VEGF и TGF1 $\beta$  крови, высокий индекс хронизации ЛН, прогрессирующее течение) показывают возможность их применения в качестве факторов, влияющих на течение ЛН. В плане прогнозирования обострения ЛН актуально динамическое исследование АТ к ДНК, нуклеосомам, гистонам, а также компонента С3 и С4. Раннее выявление антифосфолипидных АТ, наряду с клиническими данными, позволит своевременно назначать патогенетическую, антикоагулянтную, антиагрегантную терапию, что предупредит ЭД и снизит риск КВБ. Нарушения липидного обмена атерогенной направленности (повышение ОХ, ТГ, ЛПНП, ЛПОНП, КА) отмечались при высокой активности СКВ, в ремиссии показатели липидограммы, пуринового и углеводного обмена улучшались: ОХ ( $T=3,0$ ,  $p<0,001$ ); ЛПНП ( $T=17,0$ ,  $p=0,03$ ); ЛПОНП ( $T=11,0$ ,  $p=0,005$ ); ТГ ( $T=13,5$ ,  $p=0,002$ ); КА ( $T=20,0$ ,  $p=0,013$ ); мочевая кислота ( $T=42,0$ ,  $p=0,002$ ); глюкоза ( $T=42,0$ ,  $p=0,002$ ). Стероидный диабет отмечен у 5/35 (14,3%). В группе контроля адипонектин ( $U=64,5$ ,  $p<0,001$ ), витамин Д ( $U=120,5$ ,  $p<0,001$ ) выше, а лептин ( $U=183,0$ ,  $p<0,001$ ) и обестатин ( $U=272,5$ ,  $p=0,009$ ) ниже vs СКВ, ЛН. Прослежено наличие связи между мужским полом и уровнем КА ( $\rho=-0,42$ ,  $p=0,049$ ) и мочевой кислоты ( $\rho=-0,38$ ,  $p=0,03$ ); развитием стероидного диабета

и возрастом ( $\rho=0,43$ ,  $p=0,012$ ), рецидивирующим течением СКВ ( $\rho=0,36$ ,  $p=0,034$ ), необходимостью в ЗПТ ( $\rho=0,43$ ,  $p=0,01$ ). Адипонектин коррелировал с ОХ ( $\rho=-0,39$ ,  $p=0,04$ ), ВАФФ ( $\rho=0,39$ ,  $p=0,032$ ), лептин – с IL1 $\beta$  ( $\rho=0,40$ ,  $p=0,03$ ), IL1 $\beta$  – с прогрессирующим течением СКВ, ЛН ( $\rho=0,39$ ,  $p=0,03$ ); обес- татин – с ЛПВП ( $\rho=0,59$ ,  $p=0,01$ ), ЛПОНП ( $\rho=-0,48$ ,  $p=0,04$ ), мочевой кислотой ( $\rho=-0,39$ ,  $p=0,03$ ), каспаза 1 ( $\rho=-0,43$ ,  $p=0,02$ ), ВАФФ ( $\rho=-0,41$ ,  $p=0,02$ ), TGF1 $\beta$  ( $\rho=-0,53$ ,  $p=0,003$ ); иммунореактивный инсулин – с TNF $\alpha$  ( $\rho=-0,42$ ,  $p=0,04$ ), TNF $\alpha$  – с прогрессированием СКВ, ЛН ( $\rho=0,44$ ,  $p=0,01$ ).

По результатам профиля АрГ выявлена у 23/35 (65,7%), по СМАД систо- ло-диастолическая (С-Д) АрГ у 21/35, систолическая (САрГ) у 11/35, ночная АрГ или недостаточная степень ночного снижения АД (Non-dippers) у всех,  $\chi^2=14,5$ ,  $p<0,001$ . Коррекция АрГ требовала от 2 до 4 гипотензивных. В динамике СМАД: С-Д АрГ сохранялась у 2, САрГ – у 3, ДАрГ – у 3. С-Д АрГ в течение болезни развилась у 1, ночная АрГ сохранялась у 12, Non-dippers – у 17. ЭХО-КГ в период манифестации СКВ выявила изменения у 7/35 (20%), в то время как при расчете ИММЛЖ и ОТСЛЖ признаки КР обнаружены у 17/35 (48,6%),  $\chi^2=6,34$ ,  $p<0,05$ , что отражает целесообразность внесения в протокол ЭХО-КГ расчета индексов КР для ранней диагностики начала структурно-геометрической перестройки миокарда. Чаще выявлялась дилатационная гипертрофия миокарда ЛЖ (ДГМ) ( $n=12$ ), реже – концентрическая (КГМ,  $n=3$ ), концентрическое ремо- делирование (КРМ,  $n=2$ ). При повторной ЭХО-КГ у 7/14 РИ нормализовались, ДГМ сохранялась у 2, ДГМ сменилась КГМ у 2. У 4 с нормальной ЭХО-КГ и РИ в дебюте в динамике выявлено КР: КГМ ( $n=3$ ) и КРМ ( $n=1$ ), 2 из них с тХБП. ГЛЖ у 1 с прогрессированием до тХБП. ИММЛЖ до начала терапии свыше 95 центиля у 15 (43%), по мере купирования активности и приема гипо- тензивных сохранялся у 8/31 (26%). ОТСЛЖ свыше 0,4 до лечения в 14,3% (5/35), в динамике сохранялась в 9,7% (3/31), развилась у 6 (19,3%). ГЛЖ по ЭХО-КГ осталась у 5. Значимых изменений РИ при оценке в динамике не вы- явлено. Прослежена тенденция к увеличению ТКИМ: справа Ме 0,5 (0,4-0,55), слева – 0,5 (0,4-0,57),  $p>0,05$  vs контроля. Повышение proBNP, трансферрина, снижение TSAT ( $p<0,001$ ) vs контроля. Тесная взаимосвязь иммунных и обмен- ных нарушений при СКВ, ЛН (атерогенная направленность липидного спектра крови со снижением ЛПВП, адипонектина, увеличением ТГ, ОХ, ЛПНП, ЛПОНП, мочевой кислоты, лептина, обес- татина, наряду с АрГ, КР, ИМТ, гипо- витаминозом Д, повышением proBNP, развитием стероидного диабета) может быть использована для прогнозирования индивидуального риска КВБ и превен- тивной коррекции.

**При IgAV нефрите** ( $n=33$ , из них 21 мальчик, возраст 3-17 лет, длитель- ность наблюдения от 1 до 14 лет) Ме возраста дебюта 7,0 (3-15) лет, у всех смешанный вариант IgAV. Время проведения нефробиопсии от дебюта IgAV от

2 до 65 мес. (Me 4,0), 18 детей до нефробиопсии получали ГКС. Как минимум 1 рецидив отмечался у 4, два и более – у 2, непрерывно-рецидивирующее течение – у 9, минимальный мочевого синдром – у 18. У большинства степень активности В (n=23), С – у 10. На момент 18-летия (n=11) или последнего осмотра (n=22) степень А у 4, В – у 24, С – у 3, из С с трансформацией в Д – у 2. У 6 пациентов НС с гематурией и АрГ. АрГ у 15/33 (43%), из них у 5 только ночная, Non-dippers – у 4. Из 11 детей, достигших 18 лет, у 2 (6,1%) – прогрессирование до тХБП, у остальных функция почек сохранна (степень А у 3, В у 6). На момент установления диагноза СКФ менее 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> не выявлена, повышение креатинина – у 3, при последнем обследовании прогрессирование у 3/33 (9,1%), 2/3 – до тХБП. Класс II по ISKDC у 17, IIIa – у 10, IIIb – у 2, IV (IVb) – у 1, VI – у 1, комбинация IIIa+VI – у 1, IVb+VI – у 1, трансформация IVb (при 1-й биопсии) в VI – у 1. По MEST+C: M1 – у всех детей; E1 не выявлена; S1 – у 18; T1 – у 7; C1 – у 8. ИГХ: депозиты IgA (n=25), изолированная экспрессия IgA у 11, комбинация IgA+IgM у 12, IgA+IgG у 6, и также у 6 свечение всех трех классов Ig. Комбинация IgA+C3 у 8. Экстракапиллярная пролиферация (ЭП) у 5/8, с депозитами IgA+C3. Свечения всех классов Ig и C3, C1q компонента по типу full house не было. Пациенты с прогрессированием до тХБП показали дебют в возрасте 8 и 9 лет, классы IIIa (M1E0S1T0+C0), IVb+VI (M1E0S1T0+C1), яркую ИГХ 2-3+ Ig и компонента, ЭП у 1, непрерывно-рецидивирующее течение нефрита, развитие резистентного к проводимой ИС терапии НС с гематурией и АрГ. У мальчика с ХБП III дебют в возрасте 6 лет, персистирующая АрГ, КР, ISKDC класс IIIa, M1E0S1T1+C0.

DeGal-IgA1 при IgAV 0,0 – 87,3 (Me 4,55, (1,0-19,7)) выше vs здоровых: 0-6,9 (1,0 (0,4-2,5)), U=305,5, p=0,004, что предполагает возможное участие в иммунопатогенезе. При IgAV повышение BAFF, RANTES, каспаза 1, TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$ , VEGF, TGF1 $\beta$  vs контроля, со снижением уровня в период купирования активных проявлений (p<0,05). Прослежены взаимосвязи VEGF в ремиссии и степенью А (p=-0,43, p=0,03), TGF1 $\beta$  в ремиссии и креатинином (p=0,42, p=0,03). RANTES в обострении и мочевиной (p=-0,42, p=0,02), в ремиссии с креатинином (p=0,39, p=0,048), каспаза 1 в ремиссии с альбумином крови (p=0,43, p=0,02), IL1 $\beta$  в ремиссии с S (p=-0,4, p=0,04) и клиническим С (p=0,44, p=0,02), TNF $\alpha$  в обострении с количеством депозитов IgM (p=0,41, p=0,04) и С3 крови (p=0,61, p<0,001), в ремиссии с клиническим С (p=0,46, p=0,02) и уровнем мочевины (p=0,46, p=0,02), BAFF в обострении с Т (p=-0,44, p=0,03), что позволяет рекомендовать исследование deGal-IgA1 и иммунных молекул в качестве дополнительных критериев диагностики IgAV нефрита. При IgAV снижение адипонектина, витамина Д, повышение обестатина vs здоровых, p<0,001, взаимосвязи адипонектина с суточной протеинурией (p=-0,36, p=0,049), С-Д АрГ (p=-0,51, p=0,01), ночной АрГ (p=-0,57, p=0,001), персистирующей АрГ

( $\rho=-0,43$ ,  $p=0,02$ ); лептина с ОХ ( $\rho=0,39$ ,  $p=0,03$ ), ночной Арг ( $\rho=0,39$ ,  $p=0,03$ ); обестатина с СКФ ( $\rho=0,37$ ,  $p=0,048$ ), с ОХ ( $\rho=-0,46$ ,  $p=0,01$ ), с ЛПНП ( $\rho=-0,56$ ,  $p=0,02$ ), ночной Арг ( $\rho=-0,38$ ,  $p=0,04$ ). ОПГ свыше 5 нг/мл у 21%, Ме 2,2 (1,6-4,0) vs здоровых 1,5 (1,4-1,6),  $U=43,5$ ,  $p=0,17$ . ProBNP, hsCRP, трансферрин, TSAT при IgAV выше vs здоровых. ОПГ коррелировал с ОХ ( $\rho=0,4$ ,  $p=0,03$ ), ЛПВП ( $\rho=0,49$ ,  $p=0,049$ ); hsCRP с ОХ ( $\rho=0,37$ ,  $p=0,04$ ), ЛПНП ( $\rho=0,52$ ,  $p=0,03$ ), ЛПОНП ( $\rho=0,68$ ,  $p=0,002$ ) и ТГ ( $\rho=0,55$ ,  $p=0,02$ ); proBNP с протеинурией ( $\rho=0,37$ ,  $p=0,04$ ) и лептином ( $\rho=0,39$ ,  $p=0,03$ ); TSAT с ОХ ( $\rho=0,49$ ,  $p=0,01$ ).

КР по результатам ИММЛЖ и ОТСЛЖ у 6/31 (19,4%): КГМ ( $n=3$ ), КРМ ( $n=1$ ), ММЛЖ свыше 90-95 центилей ( $n=2$ ), по ЭХО-КГ – только у 1 ГМЖП,  $\chi^2=4,0$ ,  $p<0,05$ . КР сохранялось в динамике у 1 и развилось у второго (КРМ) с прогрессированием до тХБП (у обоих по УЗИ гипертрофия МЖП и ЗСЛЖ). КР у 1 в дебюте IgAV с ММ 90-95 центилей усилилось с развитием ДГМ, у другого КРМ сменилось увеличением ММ свыше 95 центилей, у 3 РИ нормализовались (УЗИ у всех в норме), что показывает лучшую информативность расчета индексов как ранних предикторов КР в сравнении с ЭХО-КГ. ТКИМ справа – 0,4 (0,3-0,4), слева – 0,4 (0,3-0,5),  $p>0,05$  vs здоровых. 20 пациентам назначен преднизолон в дозе 1-2 мг/кг, двоим (с прогрессированием до тХБП) – 6 пульсов циклофосфана (ЦФ) (до ЦФ одному назначался ММФ, другому – циклоспорин А (СусА)). Из других ЦС: СусА ( $n=7$ ), азатиоприн ( $n=5$ ), ММФ ( $n=1$ ), лейкеран ( $n=1$ ). Смена ЦС терапии проведена у 4 по причине непрерывно-рецидивирующего течения нефрита (2/4 с тХБП). Большинство ( $n=27$ ) получали иАПФ с антипротеинурической и нефропротективной целью. ОР КВБ при IgAV и наличии Арг и КР – 3,26 (2,01-5,29),  $\chi^2=25,14$ ,  $p<0,001$ , только Арг – 2,67 (1,85-3,84),  $\chi^2=17,9$ ,  $p<0,001$ , только КР – 1,85 (1,22-2,81),  $\chi^2=3,85$ ,  $p<0,05$ .

**Особенности течения СВ с поражением почек.** В группу вошли 20 детей, из них 15 девочек, в возрасте 5-17 лет (Ме 13,5). Длительность наблюдения – от 5 до 96 мес. (Ме 14,0), от момента появления первых симптомов до постановки диагноза – от 1 до 36 мес. (Ме 5,0), возраст манифестации СВ – от 2 до 17 лет (Ме 13,0). У 15 определялись «положительные» АНЦА+ (к МРО – у 11, к PR3 – у 6, у двоих – и к МРО, и к PR3), у 1 – и АНЦА, и АТ к ГБМ. У 1 – АТ к ГБМ и диагностирован синдром Гудпасчера [18]. Четверо «серонегативны». У 13/20 (65%) манифестации СВ предшествовали неспецифические симптомы. Почечные проявления в дебюте СВ у 65% варьировали от изолированных изменений в анализе мочи (50%) до ОПП, требующего ЗПТ (15%). Из внепочечных – поражение кожи, артралгии и миалгии (60%), рецидивирующие инфекции ВДП (60%), риносинуситы, вовлечение легких (50%) и органов зрения (25%). Наиболее характерные лабораторные сдвиги в дебюте СВ – анемия и СОЭ 50-60 мм/час. Мочевой синдром характеризовался протеинурией с гематурией, реже – НС с гематурией и Арг (15%). Нарушение функции почек в дебюте – у 13 (65%), из

них у 7 (54%) развилась тХБП. У 2/5, достигших 18 лет, тХБП. Летальный исход у мальчика 14 лет по причине сепсиса и геморрагического шока. Рецидивирующее течение – у 5, среди них 3 МРО+ и 1 с АТ и к МРО+, и к ГБМ+. Течение микроскопического полиангиита (МП), как и поражение почек при нем, более тяжелое, чем гранулематоза с полиангиитом (ГСП). Из 6 АНЦА+, достигших тХБП, у 5 – АТ к МПО, из 4 с ОНМК (все МПО+) трое прогрессировали до тХБП. Легочные симптомы при МП отмечены реже, чем при ГСП, но все дети с одновременным вовлечением легких и почек достигли тХБП в пределах года. Включение КТ в протокол диагностики поражений легких позволяет чаще находить изменения, не выявляемые при проведении рентгенографии,  $\chi^2=6,67$ ,  $p<0,01$ . Смешанный класс нефрита – у 13, фокальный – у 3, «полулунный» – у 3, сочетание смешанного и склеротического – у 1. У большинства (80%) — малоиммунный некротизирующий ГН с ЭП (18/20). Наличие клеточной ЭП ассоциировалось с улучшением функции почек, независимо от исходной СКФ ( $\chi^2=7,82$ ,  $p<0,01$ ). Хроническое воспаление, фиброзная ЭП, наоборот, было связано с потребностью в ЗПТ с ранних этапов болезни и плохим почечным прогнозом ( $\chi^2=9,75$ ,  $p<0,01$ ). При МП чаще встречались хронические изменения, при ГСП – большее число интактных клубочков. Гломерулосклероз более выражен у МРО+, прогрессирование также чаще у МПО+ в сравнении с PR3+ (6 против 2, один из которых и МРО+, и PR3+).

Концентрация BAFF, RANTES, каспаза 1, TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$ , VEGF, TGF1 $\beta$  значимо выше vs контроля. Снижение уровней в ремиссии, выявленные ассоциации отражают вклад в патофизиологию и позволяют использовать в качестве маркеров активности СВ (в обострении VEGF коррелировал с креатинином ( $\rho=0,47$ ,  $p=0,04$ ); BAFF с креатинином ( $\rho=0,6$ ,  $p=0,01$ ), альбумином крови ( $\rho=-0,5$ ,  $p=0,03$ ) и СКФ ( $\rho=-0,56$ ,  $p=0,02$ ); в ремиссии VEGF с СКФ ( $\rho=-0,55$ ,  $p=0,01$ ), креатинином ( $\rho=0,53$ ,  $p=0,02$ ) и мочевиной ( $\rho=0,57$ ,  $p=0,01$ ); TGF1 $\beta$  с креатинином ( $\rho=0,49$ ,  $p=0,03$ ), мочевиной ( $\rho=0,46$ ,  $p=0,048$ ), СКФ ( $\rho=-0,56$ ,  $p=0,01$ )). Метаболические нарушения, как в случае активных проявлений, так и ремиссии характеризовались атерогенной направленностью: повышением ОХ, ТГ, ЛПНП и ЛПОНП, снижением ЛПВП. Стероидный диабет у 3/20. В процессе лечения и снижения активности СВ улучшился ЛПОНП (T=5,0,  $p=0,04$ ). Снижение адипонектина, витамина Д, обестатина, повышение лептина при СВ vs здоровых. Прослежены корреляции адипонектина и ЛПВП ( $\rho=-0,55$ ,  $p=0,03$ ); обестатина и ЛПВП ( $\rho=0,57$ ,  $p=0,03$ ), витамина Д и ОХ ( $\rho=0,47$ ,  $p=0,046$ , ЛПНП ( $\rho=0,55$ ,  $p=0,03$ ), ЛПОНП ( $\rho=0,54$ ,  $p=0,04$ ), КА ( $\rho=0,58$ ,  $p=0,02$ ), ЛПВП с КР ( $\rho=-0,53$ ,  $p=0,04$ ), ЛПНП с АрГ ( $\rho=0,61$ ,  $p=0,01$ ) и ночной АрГ ( $\rho=0,57$ ,  $p=0,02$ ). АрГ с уровнем ЛПОНП ( $\rho=0,66$ ,  $p=0,01$ ), КА ( $\rho=0,58$ ,  $p=0,02$ ), КР ( $\rho=0,56$ ,  $p=0,03$ ), ТГ ( $\rho=0,5$ ,  $p=0,047$ ), ОХ ( $\rho=0,5$ ,  $p=0,03$ ). АрГ в период активных проявлений – у 17/20 (85%), на фоне проводимой терапии (2-4 препарата) сохраня-



лась у 14 (70%), ночная АрГ и/или Non-dippers – у всех. Признаки КР по РИ – у 40% (8/20): КГМ – у 3, ДГМ – у 3, КРМ – у 2. ММЛЖ выше 90-95 центилей – у 3. ЭХО-КГ выявила изменения только у 4/8: ГМЖП – у 2, толщина МЖП и ЗСЛЖ – у 1 и размер полости ЛЖ на 95 центили – у 1. У 5/7 с прогрессированием до тХБП – признаки КР (КГМ), у 2 ЭХО-КГ в норме. Отмечена тенденция к увеличению ТКИМ (справа 0,4 (0,3-0,5), слева 0,4 (0,3-0,5)),  $p > 0,05$ . Уровни proBNP, hsCRP, TSAT выше при СВ vs здоровых. ОПГ определен у 6 (от 0,9 до 407,5), выше 5 – у 2/6 (Ме 3,15 (1,7-8,4) vs здоровых 1,5 (1,4-1,6),  $U=7,0$ ,  $p=0,17$ ). ОПГ при ФСГС (группа сравнения,  $n=22$ ) – от 1 до 8,3, Ме 1,65 (1,1-3,3), выше 5 – у 18%. Лечебная тактика предполагает максимально быстрое достижение ремиссии с агрессивной ИС индукции и последующей длительной поддерживающей терапией. 16 детей получили пульс ЦФ, 4 – пульс ГКС в синхронизации с плазмаферезом (№ 5-10). После пульс терапии пациент переводился на длительный пероральный прием ГКС и ЦС: азатиоприн ( $n=9$ ), ММФ ( $n=2$ ), эндоксан ( $n=3$ )). ОР КВБ у детей с СВ при наличии АрГ и КР – 14,68 (3,83-56,32),  $\chi^2=38,26$ ,  $p < 0,001$ , только АрГ – 10,07 (3,41-29,75),  $\chi^2=34,74$ ,  $p < 0,001$ , КР – 3,04 (1,79-5,15),  $\chi^2=10,93$ ,  $p < 0,001$ .

Нами установлено, что IgM к ВПГ и IgM к ЦМВ чаще встречаются у детей с вторичными и первичными ГП vs контроля (17,1% и 12,8% vs 0%; 20% и 17 % vs 5,5% соответственно),  $\chi^2=10,77$ ,  $p < 0,01$ , а также РПТ (vs 0% к ВПГ, 5% к ЦМВ и 7% к ВЭБ, что делает РПТ сопоставимыми с условно здоровыми). При вторичных ГП показано одновременное выявление IgM к двум и более герпесвирусам,  $\chi^2=10,55$ ,  $p < 0,01$ . У 10/41 (24,4%) детей с вторичными ГП в сыворотке крови обнаруживались как АТ к ВЭБ (IgG к раннему АГ и IgM к вирусному капсидному АГ), ЦМВ и ВПГ (IgM), так и нуклеиновые кислоты ВПГ, ЦМВ и ВЭБ, что может указывать на роль герпетической инфекции в течении вторичных ГП, при первичных ГП таких изменений не выявлено,  $\chi^2=12,93$ ,  $p < 0,001$  [11, 14, 44, 104].

У детей с СКВ без ЛН маркерами повышенного риска развития заболевания являлись гетерозиготный GT и генотипы, содержащие хотя бы один минорный аллель T гена *STAT4* rs7574865: ОШ=7,91 (2,11-29,68),  $p < 0,001$  и ОШ=5,93 (1,59-22,13),  $p=0,003$  соответственно), как и в группе девочек: ОШ=6,56 (1,68-25,72),  $p=0,003$  и ОШ=4,83 (1,24-18,86),  $p=0,015$ . Доминантная, овердоминантная и лог-аддитивная модели наследования (ОШ=3,76 (1,21-11,67),  $p=0,024$ , ОШ=4,10 (1,32-12,73),  $p=0,016$  и ОШ=2,70 (1,03-7,04),  $p=0,05$ ) показывают, что риск СКВ выше у гетерозигот и генотипов, содержащих хотя бы один минорный аллель T гена *PDCD1* rs11568821. У детей с СКВ, ЛН при лог-аддитивной модели как для rs7574865 *STAT4*, так и для rs2476601 *PTPN22* связь показали минорные аллели (ОШ=2,15 (1,16-4,00),  $p=0,018$  и ОШ=2,34 (1,12-4,89),  $p=0,03$ ). При доминантной модели генотипы, содержащие хотя бы один минор-

ный аллель T rs7574865 *STAT4*, связаны с СКВ, ЛН как в общей (ОШ=2,56, (1,05-6,27), p=0,04), так и в группе девочек (ОШ=2,72 (1,06-7,00), p=0,04). У девочек значима и лог-аддитивная модель (ОШ=2,04, (1,06-3,91), p=0,04). При объединении двух групп (*СКВ без ЛН и СКВ с ЛН*) маркером риска выступает rs7574865 *STAT4*: минорный аллель T как в общей (ОШ=2,24 (1,33-3,79), p=0,003), так и в группе девочек (ОШ=2,08 (1,19-3,64), p=0,012). При доминантной и овердоминантной модели маркеры риска – гетерозиготный GT и генотипы, содержащие хотя бы один минорный аллель T гена rs7574865 *STAT4* (ОШ=3,42 (1,62-7,23), p=0,001 и ОШ=2,80 (1,36-5,77), p=0,005), как и у девочек (ОШ=3,30 (1,49-7,31), p=0,003 и ОШ=2,99 (1,37-6,50), p=0,006). Для rs3821236 *STAT4* значимы гетерозиготный GA и генотипы, содержащие хотя бы один минорный аллель A (ОШ=2,23 (1,08-4,58), p=0,03 и ОШ=2,43 (1,18-5,03), p=0,017). При генотипировании rs2297136 *PD-L1* в группах *СКВ без и СКВ с ЛН* достоверных ассоциаций частот встречаемости аллелей/генотипов с риском развития с ЛН не найдено, однако в *общей группе СКВ* при рецессивной и лог-аддитивной модели ОШ=2,69 (1,27-5,70), p=0,012 и ОШ=1,88 (1,10-3,22), p=0,018, что говорит о рисковом значении минорного аллеля G для СКВ, но не для ЛН. В случае обострения СКВ, ЛН существенно увеличивается выработка продукта локуса rs699947 *VEGF* при генотипе AA по сравнению с группой CC+CA (p<0,001), а также локуса rs2010963 *VEGF* у носителей мажорного GG и группы генотипов GC+CC (p=0,036), из-за сцепления этих локусов для выявления дисфункции *VEGF* маркером риска может служить rs699947. У детей с *СВ нефритом* при генотипировании rs7574865 *STAT4* отмечены различия частот генотипов в группе девочек при доминантной (ОШ=3,99 (1,33-11,98), p=0,01) и частот минорных аллелей при лог-аддитивной модели (ОШ=2,09 (1,01-4,36), p=0,05). Показана ассоциация как генотипов, содержащих хотя бы один минорный аллель, так и минорного T с развитием у девочек *СВ*. В подгруппе с ААВ обнаружены значимые различия частот генотипов GT+TT локуса rs7574865 *STAT4* при доминантной модели (ОШ=3,46 (1,02-11,78), p=0,039), а также частот минорных аллелей (ОШ=2,45 (1,09-5,47), p=0,035) vs контроля, что предполагает вовлеченность локуса в развитие *СВ*.

Для оценки темпов и установления основных факторов риска прогрессирования проведен анализ данных пациентов с наиболее часто встречающимися в педиатрии **первичными ГП** (n=188: группа № 1 с НСМИ, n=53; № 2 с IgMN, n=26; № 3 с ФСГС, n=55; № 4 с IgAN, n=54).

53 ребенка (из них 36 мальчиков) с гистологическими критериями **БМИ** в возрасте 1-17 лет (Me 7,0) вошли в исследование. Показания для нефробиопсии: НС (гормонорезистентный, зависимый или часто рецидивирующий), чистый или в сочетании с гематурией и/или АрГ; неполный НС с или без гематурии и АрГ. До нефробиопсии 52 ребенка получали ГКС. Ранний возраст дебюта (Me

3,0 года) случился у 52, рецидивирующее течение – у 52, транзиторное нарушение функции почек – у 5, ОПП – у 1. АрГ – у 19/53 (35,8%), ночная – у 16 (30,2%). Исследование RANTES, BAFF, каспаза 1, TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$ , VEGF и TGF1 $\beta$  выявило, что TGF1 $\beta$  выше vs здоровых, что показывает его вклад в развитие БМИ (U=702,0, p=0,04). Взаимосвязи между VEGF и креатинином ( $\rho$ =-0,35, p=0,01); каспаза 1 и ЛПВП ( $\rho$ =0,61, p=0,03), и мочевой кислотой ( $\rho$ =0,46, p=0,003); TNF $\alpha$  и ЛПОИП ( $\rho$ =0,58, p=0,04), и мочевой кислотой ( $\rho$ =0,38, p=0,02) отражают связь иммунных и обменных нарушений. Снижение витамина Д, повышение обестатина при НСМИ (p<0,001), взаимосвязи адипонектина и ТГ ( $\rho$ =-0,58, p=0,03), АрГ ( $\rho$ =-0,29, p=0,03), С4 компонента ( $\rho$ =0,3, p=0,03). Признаки КР по РИ – у 8/36 (22,2%): КРМ – у 5, ДГМ – у 3, ЭХО-КГ изменения – у 1,  $\chi^2$ =6,22, p<0,05. ТКИМ: справа – 0,4 (0,4-0,5), слева – 0,5 (0,4-0,5), p>0,05 vs здоровых. ОР КВБ при НСМИ и наличии АрГ и КР – 2,04 (1,53-2,72),  $\chi^2$ =19,42, p<0,001, АрГ – 1,88 (1,5-2,37),  $\chi^2$ =13,95, p<0,001, КР – 1,81 (1,27-2,57),  $\chi^2$ =4,96, p<0,05. Прогрессирования НСМИ в детском возрасте не отмечено.

26 детей (из них 18 мальчиков) 2-17 лет (Me 7,5) с гистологическими критериями IgMN включено в исследование. Показания для нефробиопсии: НС (гормонорезистентный, зависимый или часто рецидивирующий), чистый или в сочетании с гематурией и/или АрГ, а также изолированная не-нефротического уровня протеинурия или с гематурией. Длительность наблюдения от 7 мес. до 11,5 лет. Дебют IgMN в возрасте от 1 до 17 лет (Me 4,0) занял промежуточное положение между НСМИ (Me 3,0) и ФСГС (Me 6,0). ГКС до биопсии получили 17 человек, рецидивирующее течение – у 14. НС – наиболее частое клиническое проявление IgMN (73,1%, 19/26): чистый НС – у 8, НС с АрГ и гематурией – у 5, НС с АрГ – у 6. Гематурия с протеинурией – у 6, изолированная протеинурия – у 1, у всех протеинурия, нефротического уровня – у 19. АрГ – у 61,5% (16/26) чаще vs НСМИ ( $\chi^2$ =4,67, p<0,05), ночная АрГ – у 42,3% (11/26). Гематурия у 42,3% (11/26), также чаще vs НСМИ (2/53),  $\chi^2$ =18,84, p<0,001, сопутствовала нефротической протеинурии в 26,3%. Возможно, депозиты IgM служат причиной гематурии и/или АрГ при IgMN. У 3 транзиторное нарушение функции почек, ОПП не было. При IgMN vs НСМИ чаще мезангиальная пролиферация (25/26 vs 20/53,  $\chi^2$ =24,28, p<0,001) сегментарного, реже диффузного характера, возможно с участием IgM в ее стимуляции. Также чаще гломерулосклероз (8/53 vs 14/26,  $\chi^2$ =13,04, p<0,001), изменения со стороны канальцев и стромы (15/26 vs 15/53,  $\chi^2$ =6,4, p<0,05), ЭП (0/53 vs 4/26,  $\chi^2$ =7,42, p<0,01). ИГХ моноэкспрессия IgM, реже ко-доминантная с присутствием других классов Ig и компонента. У большинства (62%, 16/26) гормонозависимость, резистентность либо частые рецидивы, что предполагает вклад депозитов IgM в формирование ответа на терапию и требует ЦС (с хорошим ответом на СуСа у 46%). Исследование иммунных молекул показало, что TGF1 $\beta$  выше vs здоровых, U=101,0,

$p < 0,001$ , что отражает вклад в развитие IgMN. Прослежены взаимосвязи между VEGF и креатинином ( $\rho = -0,4$ ,  $p = 0,04$ ), RANTES и СКФ ( $\rho = -0,44$ ,  $p = 0,03$ ), VAFB и СЗ компонентом ( $\rho = -0,44$ ,  $p = 0,02$ ), каспаза 1 и нефротической протеинурией ( $\rho = 0,43$ ,  $p = 0,03$ ), а также АрГ ( $\rho = 0,45$ ,  $p = 0,02$ ). Снижение витамина Д, повышение обестатина ( $p < 0,001$ ) при IgMN vs здоровых, взаимосвязи витамина Д и ЛПОНП ( $\rho = -0,58$ ,  $p = 0,02$ ), а также ТГ ( $\rho = -0,58$ ,  $p = 0,01$ ). TGF1 $\beta$  при IgMN выше vs НСМИ ( $U = 391,5$ ,  $p = 0,002$ ), что можно использовать для оценки в динамике с целью прогнозирования течения и предиктора прогрессирования БМИ. При сравнении IgMN с НСМИ и ФСГС показан вклад RANTES, VEGF и TGF1 $\beta$ , IL1 $\beta$ , изменение адипоцитокинов, возможно принимающих участие в трансформации изменений от БМИ до ФСГС. Обестатин при НСМИ ниже vs IgMN ( $U = 442,0$ ,  $p = 0,02$ ), а адипонектин – наоборот ( $U = 416,0$ ,  $p = 0,008$ ). При IgMN vs с ФСГС более низкие VEGF ( $U = 500,0$ ,  $p = 0,03$ ), RANTES ( $U = 499,0$ ,  $p = 0,03$ ), более высокие обестатин ( $U = 472,0$ ,  $p = 0,01$ ), IL1 $\beta$  ( $U = 390,0$ ,  $p = 0,001$ ). Признаки КР по РИ – у 5/17 (29,4%): у 2 КРМ, у 2 ДГМ, у 1 КГМ, по ЭХО-КГ изменения у 2. ТКИМ: справа – 0,4 (0,3-0,4), слева – 0,4 (0,3-0,4),  $p > 0,05$  vs контроля. ОР КВБ при IgMN и наличии АрГ и КР – 6,49 (2,87-14,65),  $\chi^2 = 35,02$ ,  $p < 0,001$ , АрГ – 4,0 (2,34-6,84),  $\chi^2 = 25,85$ ,  $p < 0,001$ , КР – 2,85 (1,57-5,16),  $\chi^2 = 6,63$ ,  $p < 0,01$ . Прогрессирования IgMN в детском возрасте не отмечалось.

**ФСГС** – самая частая причина тХБП среди первичных ГП у детей. В группу включены 55 детей (29 мальчиков) 1-17 лет (Me 11,0) с гистологическими критериями ФСГС. Показания для нефробиопсии: НС (гормонорезистентный, зависимый или часто рецидивирующий), чистый или в сочетании с гематурией и/или АрГ; изолированная не-нефротического уровня протеинурия или с гематурией. Протеинурия отмечалась у всех, нефротического уровня – у 38. ГКС до нефробиопсии назначены 34. Три ребенка биоптированы дважды: из группы № 1 перешли в № 3 (трансформация в ФСГС). Ранний возраст дебюта – у 38 (Me 6,0), рецидивирующее течение – у 29, некомплаентность к терапии – у 4. Нарушение азотвыделительной функции – у 13/55 (чаще против НСМИ,  $\chi^2 = 3,92$ ,  $p < 0,05$ , но без различий с IgMN), ОПП – у 4. АрГ – у 78,2% (43/55), чаще против НСМИ и IgMN ( $\chi^2 = 20,03$ ,  $p < 0,001$ ), ночная – у 45,5% (25/55). У большинства (52,7%) отмечалась гормонорезистентность, зависимость или рецидивирующее течение. RANTES ( $U = 70,0$ ,  $p = 0,02$ ); IL1 $\beta$  ( $U = 614,0$ ,  $p = 0,002$ ); TGF1 $\beta$  ( $U = 443,5$ ,  $p < 0,001$ ) выше, а TNF $\alpha$  ниже vs контроля ( $U = 591,0$ ,  $p = 0,001$ ), что отражает вклад в развитие ФСГС. Прослежены корреляции между VEGF и КА ( $\rho = 0,69$ ,  $p = 0,04$ ), TGF1 $\beta$  и мочевой кислотой ( $\rho = -0,54$ ,  $p = 0,01$ ), RANTES и нефротической протеинурией ( $\rho = -0,41$ ,  $p = 0,04$ ), и недостаточным контролем АрГ ( $\rho = 0,48$ ,  $p = 0,02$ ), VAFB и СКФ ( $\rho = 0,49$ ,  $p = 0,01$ ), и мочевой кислотой ( $\rho = -0,62$ ,  $p = 0,002$ ); каспаза 1 и мочевой кислотой ( $\rho = -0,54$ ,  $p = 0,01$ ). TGF1 $\beta$  при НСМИ ниже vs ФСГС ( $U = 1012,5$ ,  $p = 0,006$ ), что может быть полезным для кли-

ниста в плане предикции прогрессирования изменений в ткани почки. При ФСГС адипонектин ( $U=606,5$ ,  $p=0,04$ ) и витамин Д снижены ( $U=127,5$ ,  $p<0,001$ ), обестатин повышен ( $U=373,0$ ,  $p<0,001$ ), взаимосвязи между адипонектином и мочевой кислотой ( $\rho=0,42$ ,  $p=0,046$ ), лептином и ОХ ( $\rho=-0,43$ ,  $p=0,03$ ), обестатином и общим белком ( $\rho=0,41$ ,  $p=0,04$ ), а также альбумином крови ( $\rho=0,39$ ,  $p=0,04$ ), витамином Д и ЛПВП ( $\rho=-0,78$ ,  $p=0,01$ ). КР по результатам РИ – у 13/44 (29,5%): КРМ – у 5, ДГМ – у 7, КГМ – у 1; ЭХО-КГ изменения – у 7. ТКИМ справа – 0,35 (0,3-0,4), слева – 0,4 (0,35-0,4),  $p>0,05$  vs здоровых. ОР КВБ при ФСГС при АрГ и КР – 3,82 (2,23-6,52),  $\chi^2=48,16$ ,  $p<0,001$ , только АрГ – 3,5 (2,17-5,65),  $\chi^2=47,47$ ,  $p<0,001$ , КР – 1,8 (1,35-2,39),  $\chi^2=7,99$ ,  $p<0,01$ . ФСГС характеризуется прогрессирующим течением (8/55, 14,5%) vs НСМИ и IgMN  $\chi^2=12,69$ ,  $p<0,01$ , у 7/8 до тХБП. TGF1 $\beta$ , RANTES, BAFF, IL1 $\beta$ , лептин при ФСГС выше vs НСМИ, а каспаза 1 и адипонектин ниже, что можно использовать в плане предикции трансформации изменений от БМИ до ФСГС.

**IgAN** характеризуется благоприятным течением в периоде детства, однако в молодом взрослом возрасте занимает 1-е место среди ГП, приводящих к тХБП. В исследование включено 54 ребенка с морфологическими критериями IgAN (36 мальчиков) в возрасте 2-17 лет, длительность наблюдения – от 13 мес. до 10 лет. Возраст дебюта – от 2 до 17 лет (Me 13,5), рецидивирующее течение болезни у 51. До нефробиопсии 10 детей получали ГКС, показания для нефробиопсии: наличие НС или сочетания нефритического и НС, высокоактивного нефрита (нарастание креатинина, мочевины крови в динамике, АрГ, снижение СКФ), персистирующей не-нефротической протеинурии с гематурией. Транзиторное нарушение функции почек – у 5, ОПП – у 1. АрГ у 18/54 (33,3%) детей, ночная АрГ – у 11 (23,4%), КР – у 10 /49 (20,4%). Прогрессирование (СКФ менее 60 мл/мин/м<sup>2</sup>) у 2/54, при СКФ менее 80 мл/мин/м<sup>2</sup> – у 3/54, тХБП не было. У большинства ( $n=22$ ) клиническая презентация IgAN в виде минимального мочевого синдрома: эпизодической макрогематурии с и/или протеинурией до 0,2 г/сут., АрГ – в 9%, СКФ менее 90 мл/мин/м<sup>2</sup> не было, М1 – у 32%. За время наблюдения повышения креатинина, мочевины, суточной протеинурии, снижения СКФ не произошло. ИС не назначалась. Несмотря на 11 эпизодов макрогематурии и АрГ у 1 мальчика, суточная протеинурия не превысила 0,2 г/сут, прогрессирования не было. У 16 детей гематурия с протеинурией 0,2-0,5 г/сут., АрГ – у 25%, транзиторное нарушение функций почек – у 1, СКФ – 90-60 мл/мин/м<sup>2</sup>, без значимого повышения мочевины и креатинина за время наблюдения, незначительные морфологические изменения (M1 – у всех, S1 – у 50%, C1 – у 1). У 16 детей протеинурия более 0,5 г/сут., из них у 5 – НС с гематурией и/или АрГ, АрГ – у 50%, M1, S1 практически у всех, T1 – у 30%, в этой подгруппе отмечено прогрессирование ХБП.

Описана общность патогенеза IgAN и IgAV, предполагается участие deGal-IgA1 в развитии заболеваний. При IgAN deGal-IgA1 выше vs контроля,  $U=495,5$ ,  $p<0,001$ , в группах сравнения (НН и IgAV),  $p>0,05$ . Связи между deGal-IgA1 и повышением общего IgA крови при IgAN не выявлено. RANTES, BAFF, каспаза 1, TGF1 $\beta$  при IgAN выше, чем у здоровых, а TNF $\alpha$  ниже. Корреляции TGF1 $\beta$  с уровнем мочевины ( $\rho=0,29$ ,  $p=0,03$ ), TGF1 $\beta$  с S1 ( $\rho=0,28$ ,  $p=0,04$ ), и ApГ ( $\rho=0,29$ ,  $p=0,03$ ); VEGF с ночной ApГ ( $\rho=0,34$ ,  $p=0,02$ ); TNF $\alpha$  с ApГ ( $\rho=0,3$ ,  $p=0,03$ ), а также ночной ApГ ( $\rho=0,33$ ,  $p=0,02$ ) и нефротической протеинурией ( $\rho=0,31$ ,  $p=0,02$ ), что можно использовать в качестве дополнительных критериев диагностики IgAN. Снижение адипонектина ( $U=465,0$ ,  $p=0,002$ ), витамина Д ( $U=430,5$ ,  $p<0,001$ ), повышение обестатина ( $U=198,5$ ,  $p<0,001$ ) vs контроля. Прослежены взаимосвязи между уровнем витамина Д и ЛПОНП ( $\rho=-0,44$ ,  $p=0,048$ ), ApГ ( $\rho=-0,29$ ,  $p=0,03$ ), а также ночной ApГ ( $\rho=-0,36$ ,  $p=0,01$ ), адипонектина с M1 в ткани почки ( $\rho=-0,3$ ,  $p=0,03$ ), лептина с S1 ( $\rho=-0,3$ ,  $p=0,02$ ). Признаки КР по результатам РИ выявлены у 10/49: КРМ – у 5, ДГМ – у 4, ВПС – у 1, по ЭХО-КГ изменения – только у 2 (ВПС – у 1 и размер полости ПЖ свыше 95 центили – у 1,  $\chi^2=6,08$ ,  $p<0,05$ ). При IgAN ТКИМ: справа – 0,4 (0,4-0,5), слева – 0,45 (0,4-0,5),  $p>0,05$  vs здоровых.

У большинства детей с IgAN (70,4%) протеинурия не превышает 0,5 г/сут., в ткани почки M1 и S1, ИС не требуется. Вероятно, в связи с вынужденно небольшим объемом выборки, нами не получено связи параметров MEST+С с прогрессированием, однако T1 и S1 отмечались у всех «прогрессоров». Повышение deGal-IgA1, RANTES, BAFF, каспаза 1, TGF1 $\beta$ , снижение TNF $\alpha$ , выявленные корреляции подтверждают участие в патофизиологии болезни. Наличие протеинурии более 0,5 г/сут, ApГ, СКФ 90-60 мл/мин/м<sup>2</sup>, S1, T1, E, фиброзных полулуний, высокоактивного нефрита, гормонорезистентного НС, нарушение функций почек относит пациента в группу риска прогрессирования. ОР КВБ при IgAN при ApГ и КР – 2,04 (1,53-2,72),  $\chi^2=20,08$ ,  $p<0,001$ , только ApГ – 1,83 (1,47-2,28),  $\chi^2=12,73$ ,  $p<0,001$ , только КР – 1,51 (1,16-1,96),  $\chi^2=4,53$ ,  $p<0,05$ .

Дальнейший анализ был направлен на **определение скорости прогрессирования хронических ГП** различного генеза (иммунных и неиммунных гломерулярных, а также негломерулярных) и установление основных факторов риска развития этого процесса. Методом Каплан–Майер была изучена длительность периода от дебюта болезни до достижения необратимого снижения СКФ менее 60 мл/мин/м<sup>2</sup>, а также выявлены основные предикторы, влияющие на скорость прогрессирования.

В проспективной группе СКВ, ЛН прогрессирование случилось у 4/35 (11,4%), в ретроспективной – у 12/30 (40%). 1-летняя почечная выживаемость (ПВ) (% (SE%)) – 88% (6%) в проспективной vs 80% (7%),  $p=0,377$  ретроспективной, 3- и 5-летняя – 88% (6%) vs 63% (10%),  $p=0,018$ , 10-летняя – 69% (13%)

vs 39% (15%),  $p=0,015$ , что подтверждает эффективность современных протоколов терапии. Доказана прогностическая значимость факторов, ассоциированных с прогрессированием (АР (95% ДИ): тяжелый высокоактивный дебют СКВ, ЛН (27% (8-55%),  $p=0,03$ ); рецидивирующее течение (27% (8-55%),  $p=0,03$ ); неполная комплаентность к терапии (75% (19-99%),  $p=0,002$ ); нарушение функций почек в дебюте (креатинин крови свыше 100 мкмоль/л (44% (14-79%),  $p=0,002$ ), мочевины более 10 ммоль/л (36% (11-69%),  $p=0,006$ ), СКФ менее 85 мл/мин/м<sup>2</sup> (40% (12-74%),  $p=0,004$ ); поражение легких (57% (18-90%),  $p=0,001$ ); VEGF в ремиссии более 420 (100% (16-100%),  $p=0,001$ ); TNF $\alpha$  в ремиссии более 50 (60% (15-95%),  $p=0,003$ ); лептин свыше 2142 (33% (7-70%),  $p=0,02$ ), что рекомендуется для мониторинга с целью ранней идентификации пациентов группы риска прогрессирования. Все вышеприведенные факторы являются потенциально модифицируемыми, соответственно высокодозная ИС для подавления и поддерживающая длительная для контроля хронического иммунного воспаления, выполнение врачебных рекомендаций позволит предупредить развитие необратимых изменений. Хроническое аутоиммунное системное воспаление – один из ведущих факторов риска раннего АС, следовательно, хороший иммунологический и метаболический контроль предотвратит формирование КВБ у детей. В ретроспективной группе с прогрессированием связаны персистирующая нефротическая протеинурия, васкулит, длительность постановки диагноза СКВ, ЛН, также потенциально управляемые своевременной диагностикой и назначением адекватной ИС. Время от появления первых признаков до постановки диагноза в проспективной группе сократилось (от 2 недель до 77 мес., Ме 2,0) vs ретроспективной (от 1 до 60 мес., Ме 6,0), что способствует незамедлительному началу лечения и предотвращению необратимых изменений. Купировать активные проявления люпуса в проспективной группе удастся быстрее (5-11 мес., Ме 6,0) vs ретроспективной (6-24 мес., Ме 13,5),  $U=57,5$ ,  $p<0,001$ , что снижает длительность госпитализаций и побочные эффекты ИС. Непрерывно-рецидивирующее течение в проспективной (6/35 (17,1%)) отмечалось реже vs ретроспективной (16/30, 53,3%),  $\chi^2=9,5$ ,  $p<0,01$ , и доказало, что агрессивная терапия индукции позволяет быстрее купировать активность и перейти на низкие поддерживающие дозы ИС. Из немодифицируемых факторов только мужской пол связан с прогрессированием, что соответствует данным ученых о более тяжелом течении СКВ, ЛН у мужчин.

Прогрессирование случилось в 3/33 (9,1%) случаев IgAV нефрита, все лица мужского пола, у 2/3 – тХБП. 1-летняя ПВ – 100% (0%), 3- и 5-летняя – 97% (3%), 10-летняя – 68% (14%). С прогрессированием ассоциировались (АР (95% ДИ): неконтролируемая Арг (60% (15-95%),  $p=0,002$ ), персистирующая высокая активность IgAV (50% (7-93%),  $p=0,03$ ); депозиты IgM более 1+ в ткани почки (33% (0-21%),  $p=0,04$ ); VEGF в ремиссии свыше 200 (30% (7-62%),  $p=0,046$ ), IL1 $\beta$  в ремиссии более 28 (50% (12-88%),  $p=0,008$ ), TNF $\alpha$  в ремиссии

более 50 (100% (16-100%),  $p=0,009$ ), deGal-IgA более 18 (38% (9-76%),  $p=0,01$ ); лептин более 2000 (50% (7-93%)  $p=0,04$ ), proBNP более 160 (67% (9-99%),  $p=0,02$ ), также потенциально модифицируемые. Улучшение выявления, коррекции этих факторов у лиц группы риска прогрессирования позволит улучшить не только почечный прогноз, но и развитие КВБ.

Самые быстрые темпы прогрессирования при СВ нефрите (8/20): 1-летняя ПВ – 65% (11%), 3- и 5-летняя – 56% (13%). Выделены (АР (95% ДИ)) факторы: рецидивирующее течение СВ (88% (47-99%),  $p<0,001$ ); персистирующая нефротическая протеинурия (62% (32-86%),  $p=0,015$ ); нарушение функций почек в дебюте: креатинин крови более 300 мкмоль/л (100% (29-100%),  $p=0,049$ ), СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (70% (35-93%),  $p=0,02$ ); VEGF в ремиссии более 150 (83% (36-99%),  $p=0,01$ ), лимфоциты в дебюте СВ менее 25% (60% (27-86%),  $p=0,013$ ); адипонектин менее 24 (55% (23-83%),  $p=0,04$ ), обестатин менее 50 (55% (23-83%),  $p=0,04$ ), с возможностью внедрения их динамического исследования для ранней диагностики, прогнозирования течения и предупреждения прогрессирования.

Среди первичных ГП прогрессирование отмечалось при ФСГС и IgAN. АР прогрессирования при ФСГС выше (АР (95%ДИ) 0,15 (0,04-0,35),  $p<0,001$ ) vs НСМИ и IgMN: 1-летняя ПВ – 98,1% (1,8%), 3- и 5-летняя – 89,3% (4,6%), 10-летняя – 67,4% (11,5%). С прогрессированием ассоциировались: трансформация в ФСГС (ОР 13,4 (АР 0,67 (0,09-0,99),  $p=0,009$ ); перинатальные факторы повреждения почек (ОР 12,5 (0,5 (0,12-0,88),  $p=0,003$ ); некомплаентность к терапии (ОР 10,0 (0,5 (0,07-0,93),  $p=0,018$ )); нарушение функции почек в дебюте (ОР 8,0 (0,24 (0,08-0,47),  $p=0,003$ )); ОПН в дебюте (ОР 8,0 (0,4 (0,05-0,85),  $p=0,029$ ); креатинин в дебюте более 66 (ОР 10,5 (0,21 (0,08-0,41),  $p=0,001$ ); СКФ в дебюте менее 87 (ОР 23,0 (0,46 (0,19-0,75),  $p<0,001$ ); анемия (ОР 11,0 (0,33 (0,10-0,65),  $p=0,002$ ); персистирующая АpГ (0,10 (0,04-0,19),  $p=0,021$ ); Non-dippers (0,1 (0,04-0,21),  $p=0,012$ ); КР (ОР 5,0 (0,20 (0,07-0,41),  $p=0,025$ ); С4 компонент более 0,33 (ОР 6,5 (0,13 (0,03-0,31),  $p=0,015$ ); TGF1 $\beta$  более 240 (ОР 3,0 (0,09 (0,04-0,19)), что подтверждает преобладающий вклад неиммунных факторов в прогрессирование первичных ГП.

При IgAN ПВ 1-, 3-, 5-летняя – 100% (-), 10-летняя – 61,9% (18,5%). Риск прогрессирования в зависимости от наличия негативного фактора: высокоактивная манифестация (ОР 4,2 (0,100 (0,003-0,445),  $p=0,345$ ); нарушение функции почек в дебюте ОР 10,0 (0,200 (0,005-0,716); Т1 (ОР 8,0 (0,167 (0,004-0,164),  $p=0,218$ ); протеинурия более 0,8 г/сут (0,154 (0,019-0,455),  $p=0,055$ ); СКФ менее 105 (0,250 (0,032-0,651),  $p=0,020$ ); ЛПОНП менее 0,5 (0,143 (0,004-0,479),  $p=0,318$ ). Несмотря на доброкачественное течение у детей, 10-летняя ПВ IgAN (61,9% (18,5%)) vs ФСГС (67,4% (11,5%)) не показала различий.

Объединение 3 групп с вторичными ГП показало, что 1-летняя ПВ в общей группе 87% (4%), 3- и 5-летняя – 84% (4%), 10-летняя – 60% (10%), объ-



единение 4 групп с первичными ГП: 1-летняя – 99,5% (0,5%), 3- и 5-летняя – 96,7% (1,5%), 10-летняя – 80,8% (6,3%). Темпы прогрессирования различны и зависят от генеза заболевания и выраженности инициирующего почечного повреждения: вторичные ГП прогрессируют быстрее vs первичных и ВАМС,  $\chi^2=35,53$ ,  $p<0,001$  (Log-rank тест: вторичные ГП быстрее первичных ( $p<0,001$ ), а первичные быстрее негломерулярных ( $p<0,03$ )).

**Математические модели** ближайшего и отдаленного прогноза прогрессирования хронических ГП у детей разработаны на основании изучения темпов прогрессирования и выявления наиболее значимых факторов риска неблагоприятного течения, что позволит выявлять лиц с высоким риском прогрессирования на ранней стадии болезни и проводить превентивные мероприятия для профилактики необратимых изменений. В окончательную модель *ближайшего прогноза прогрессирующего течения вторичных ГП* вошли (Exp (B) (95% ДИ)): перинатальные факторы повреждения почек (38,608 (0,971-1534,35),  $p=0,052$ ); рецидивирующее течение болезни (104,171 (1,135-9559,04),  $p=0,044$ ); персистирующая нефротическая протеинурия (40,776 (2,196-757,01),  $p=0,013$ ); снижение СКФ в дебюте (21,135 (1,693-344,09),  $p=0,019$ ). Прогностическая точность модели – 97,3% (95% ДИ 92,4-100%). На основе модели разработана классификационная схема: факторам риска присвоены определенные баллы, отображающие их вклад в вероятность наступления негативного события. Достаточно сложить баллы и сравнить полученную сумму с пороговым значением (не менее 7), схема обеспечивает чувствительность 92,3% и специфичность 90,7%. В модель *отдаленного прогноза прогрессирования вторичных ГП* вошли: перинатальные факторы повреждения почек (118,7 (6,2-2282,7),  $p=0,002$ ); некомплаентность к терапии (22,2 (1,1-483,0),  $p=0,048$ ); персистирующая нефротическая протеинурия (21,4 (1,8-258,3),  $p=0,016$ ); креатинин более 200 мкмоль/л (39,0 (1,3-1170,8),  $p=0,035$ ). Прогностическая точность модели – 93,6% (95% ДИ 84,8-100%). Метод точного расчета вероятности прогрессирования с помощью формулы логистической функции для применения в практике неудобен, поэтому мы разработали классификационную схему, основанную на подсчете баллов и позволяющую прогнозировать риск без сложных вычислений (пороговое значение суммы баллов – 5), чувствительность – 73,3%, специфичность – 89,0%.

В качестве предикторов для математической модели *ближайшего риска прогрессирования первичных ГП* рассматривались: нарушение функции почек в дебюте, ОПН, КР, мочевины более 8 ммоль/л, СКФ менее 87 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. В окончательную модель вошли (Exp (B) (95% ДИ): нарушение функции почек в дебюте (15,15 (1,2-194),  $p=0,037$ ) и СКФ<87 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (35,857 (2,9-448),  $p=0,005$ ). Диагностическая точность модели 96,9% (95% ДИ 93,1-100%). На основе модели предложено прогностическое правило, которое может строиться на фактах наличия негативных факторов: для фактора только «нарушение

функции почек в дебюте» чувствительность – 80%, специфичность – 89,7%, ПЦПР – 25,0%, для только «СКФ менее 87» чувствительность – 80%, специфичность – 94,9%, ПЦПР – 40,0%, для любого из двух факторов чувствительность – 100%, специфичность – 86,3%, ПЦПР – 23,8%. Среди рассматриваемых предикторов для моделирования *отдаленного риска прогрессирования первичных ГП*: некомплаентность к терапии, нарушение функции почек в дебюте, ОПН, СКФ <87 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, креатинин более 66 мкмоль/л, КР; в окончательную модель вошли: некомплаентность к терапии (17,7 (1,8-173,6), p=0,014), нарушение функции почек в дебюте (6,6 (1,3-34,9), p=0,026), СКФ <87 (21,8 (4,0-117,7), p<0,001). Прогностическая точность модели – 90,9% (95% ДИ 79,3-100%). Классификационная схема на основе модели (сумма баллов не менее 3) выделяет пациента без сложных вычислений, чувствительность – 70,0%, специфичность – 93,8%, ПЦПР – 69,9%.

**Целью следующего этапа** явилась оценка модифицируемых факторов риска и разработка оптимальной стратегии ведения пациентов для предупреждения прогрессирующего снижения функции почек. Проведен сравнительный анализ групп с вторичными; первичными; неиммунными ГП; негломерулярными ВАМС; РПТ с гломерулярными и негломерулярными болезнями, приведшими к тХБП. Показан вклад в прогрессирование основного заболевания: нефрит при СВ и СКВ прогрессирует быстрее vs IgAV, первичных ГП и ВАМС, что требует ИС и ренопротекции. Протеинурия и АрГ – наиболее важные фактора риска, степень протеинурии коррелирует со скоростью прогрессирования: персистирующая нефротическая протеинурия ассоциируется со скорейшим повреждением. Снижению протеинурии будет способствовать назначение иАПФ или БРА, при иммунных ГП – ИС. АрГ при вторичных ГП встречается чаще vs первичных и ВАМС,  $\chi^2=32,7$ , p<0,001, как и ночная АрГ,  $\chi^2=21,8$ , p<0,001, и КР,  $\chi^2=8,6$ , p<0,001. Разовые офисные измерения и профиль АД не всегда выявляют АрГ, необходим СМАД для диагностики и своевременного лечения ночной и латентной АрГ. ЭХО-КГ показана всем детям с АрГ, однако стандартный протокол ЭХО-КГ не позволяет выявить ранние признаки КР, целесообразен расчет индексов КР и коррекция терапии при значениях свыше 90-95 центилей, не дожидаясь повреждения органов-мишеней. Поддержание оптимального АД важно не только для замедления прогрессирования ХБП, но и для предотвращения КВБ (основной причины летальных исходов у детей с тХБП): целевой уровень АД менее 75 центиля при ХБП без протеинурии и 50 с протеинурией. Однако скорость прогрессирования зависит и от наличия дополнительных факторов: хронического иммунного воспаления и метаболических нарушений. При хронической активации иммунного ответа (повышение RANTES, BAFF), наблюдается гиперпродукция провоспалительных (IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , каспаза 1) и недостаток противовоспалительных цитокинов, что способствует развитию сосудистых нарушений:

ЭД, вазоконстрикции, дислипидемии, гиперкоагуляции. Более высокие значения всех иммунных молекул отмечены при вторичных ГП в сравнении с первичными, неиммунными и негломерулярными болезнями. Атерогенная направленность метаболических сдвигов выше при вторичных ГП vs неиммунных и негломерулярных: снижение адипонектина, повышение лептина и обестатина. Дети с СКВ, ЛН и СВ составляют группу высокого риска по раннему развитию КВБ, что обусловлено сочетанием как традиционных, так и факторов, связанных с заболеванием (неконтролируемая активность, поражение почек), вкладом антифосфолипидных АТ, проатерогенным действием хронического воспаления. ИС терапия приведет к снижению провоспалительных, молекул активации иммунной системы и ЭД, назначение иАПФ или БРА уменьшит внутриклубочковую и системную АрГ, способствуя замедлению темпов прогрессирования и развития КВБ. Дислипидемия, нарушения минерального обмена требуют ранней диагностики и коррекции: изменение образа жизни, диета, физическая активность, снижение массы тела, терапия витамином Д, что замедлит прогрессирование. Снижение уровня мочевой кислоты в крови в ремиссии СКВ ( $T=42,0$ ,  $p=0,002$ ) подтверждает необходимость агрессивной ИС обострения, в том числе и для снижения риска КВБ.

Анализ данных РПТ и разделенных подгрупп с гломерулярными ( $n=26$ ) и негломерулярными ( $n=27$ ) ХБП показал, что  $TGF1\beta$  и лептин выше, а адипонектин, витамин Д и обестатин ниже vs здоровых, что подтверждает сохраняющийся риск ранней КВБ, несмотря на Тх. У РПТ отмечается улучшение индексов КР ( $T=55,0$ ,  $p=0,04$ ), ЭХО-КГ ( $T=38,0$ ,  $p=0,04$ ), контроля АрГ ( $T=0,00$ ,  $p<0,001$ ), что говорит об управляемости факторами КВ риска при ХБП. Различия между детьми с сохраняющимися изменениями или ухудшением ИММЛЖ и  $TGF1\beta$  ( $U=167,5$ ,  $p=0,04$ ) подтверждают роль  $TGF1\beta$  как мультифункционального профиброгенного медиатора. ТКИМ: справа Me – 0,4 (0,3-0,4), слева – 0,4 (0,4-0,4),  $p>0,05$  vs здоровых. Повышение proBNP, hsCRP vs здоровых, связь proBNP и ИММЛЖ ( $\rho=0,32$ ,  $p=0,03$ ) подчеркивает важность исследования в динамике для своевременного выявления лиц с высоким риском КВБ и превентивных мер.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. Кумулятивная распространенность хронических ГП за 10-летний период (2010-2019 гг.) составила 167,1 на 100 тыс. детского населения Республики Беларусь, анализ показал преобладание первичных, рост распространенности вторичных ГП (средний многолетний темп прироста 0,1). Первичными ГП чаще болеют мальчики, вторичными – девочки,  $\chi^2=33,2$ ,  $p<0,001$ . Отмечается более ранний возраст дебюта первичных ГП,  $\chi^2=30,1$ ,  $p<0,001$ . Среди первичных ( $n=408$ ) лидируют ФСГС (26,2%), БМИ (20,6%), IgAN (17,6%), среди вторичных ( $n=117$ ) – нефрит при СКВ (38%), IgAV (29%), СВ (17%). Как первичные

(38,2%), так и вторичные ГП (53,8%) чаще манифестируют с гематурии с протеинурией. Нарушение функций почек в дебюте ( $\chi^2=67,8$ ,  $p<0,001$ ), прогрессирующее течение ( $\chi^2=19,1$ ,  $p<0,001$ ) чаще при вторичных, почечная выживаемость (Log-rank) ниже при вторичных ( $p=0,003$ ) против (vs) первичных ГП: 1-летняя – 80% (7%) vs 97% (3%),  $p=0,039$ ; 3- и 5-летняя – 63% (10%) vs 93% (5%),  $p=0,005$ ; 10-летняя – 39% (15%) vs 87% (7%),  $p<0,001$ . С прогрессированием вторичных ГП ассоциировались: персистирующая протеинурия нефротического уровня, длительность постановки диагноза СКВ, васкулит, мужской пол. Монофакторный анализ объединенной группы первичных и вторичных ГП выявил значимость персистирующей нефротической протеинурии, ночной АрГ, КР, васкулита, серозита, поражения ЖКТ, нейролюпуса. Двухфакторный анализ показал, что принадлежность пациентов к группе вторичных ГП, персистирующая нефротическая протеинурия, ночная АрГ, КР, уровень альбумина крови в дебюте ассоциируются с прогрессирующим течением. Маркеры КВБ чаще встречаются при вторичных ГП vs первичных: ОР при АрГ и КР – 5,53 (1,48-20,72), только КР – 2,46 (1,37-4,41), АрГ – 5,21 (1,79-15,20) [1, 25, 26, 30, 43, 45, 70, 83, 117].

2. СКВ у детей протекает с высокой и умеренной степенью активности, быстрым мультиорганным вовлечением, требует агрессивной ИС. Манифестирует с неспецифических симптомов, среди экстраренальных – поражение суставов (71,4%), нефрит в дебюте у 51,4%, (в 85,7% IV класс), прогрессирование у 11,4%. Инфекционные осложнения являются причиной летального исхода (5,7%). Повышение BAFF, RANTES, каспаза 1, IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , VEGF, TGF1 $\beta$  со снижением в период неактивного люпуса, полученные взаимосвязи свидетельствует об участии в патофизиологии, что можно использовать в качестве дополнительных критериев в диагностике, оценке адекватности терапии, индикаторов хронической активации иммунного ответа и факторов риска ранних сосудистых нарушений. Мультивариантная математическая модель на основе комбинации VEGF, TNF $\alpha$  и BAFF с диагностической точностью 97,0% (93,9-100%) предложена для предикции обострения СКВ, ЛН. Связь ренальной экспрессии VEGF, TGF, Ki67 с клиническими и лабораторными параметрами предполагает их применение в качестве факторов, влияющих на течение ЛН. Ассоциация иммунных и обменных нарушений (атерогенная направленность спектра липидов, АрГ, КР, ИМТ, гиповитаминоз Д, повышение proBNP, развитие стероидного диабета) может быть использована для прогнозирования индивидуального риска КВБ и превентивной коррекции [1, 8-10, 12, 13, 19, 23, 32-41, 55-58, 76-81, 91-96].

При IgAV нефрите чаще отмечается минимальный мочевого синдром (степень В), класс II, редкие рецидивы, прогрессирование в 9,1%. Показано возможное участие deGal-IgA1, RANTES, BAFF, IL1 $\beta$ , каспаза 1, VEGF, TGF1 $\beta$  в развитии заболевания. АрГ (43%), КР (19,4%), снижение адипонектина, витамина Д, повышение обестатина, proBNP, hsCRP относит пациентов с IgAV

в группу риска развития КВБ, ОР КВБ при наличии АрГ и КР – 3,26 (2,01-5,29), только АрГ – 2,67 (1,85-3,84), КР – 1,85 (1,22-2,81) [22, 46-53, 82, 85-90].

СВ сопряжен с тяжелым органическим поражением и смертностью (5%). Нефрит значительно отягощает прогноз, нарушение функции почек в дебюте у 65%, прогрессирование до тХБП в 35%, почечный прогноз хуже у МРО АНЦА+ позитивных. У 80% малоимунный некротизирующий ГН с ЭП (90%), наличие клеточных полулуний ассоциируется с улучшением функции почек ( $\chi^2=7,82$ ,  $p<0,01$ ), а хронического воспаления – с потребностью в ЗПТ с ранних сроков и плохим почечным прогнозом ( $\chi^2=9,75$ ,  $p<0,01$ ). Включение КТ в протокол диагностики поражений легких позволяет чаще находить изменения, не выявляемые при рентгенографии ( $\chi^2=6,67$ ,  $p<0,01$ ). Повышение RANTES, BAFF, каспаза 1, TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$ , VEGF и TGF1 $\beta$  со снижением в период ремиссии отражает вклад в иммунопатогенез и позволяет использовать в качестве маркеров активности СВ. Высокая частота АрГ как в период активных проявлений (85%), так и на фоне терапии (70%), ночная АрГ и/или Non-dippers, КР (40%), атерогенная направленность метаболических сдвигов относит пациентов в группу высокого риска раннего развития КВБ, ОР при АрГ и КР – 14,68 (3,83-56,32), только АрГ – 10,07 (3,74-32,35), КР – 3,04 (1,79-5,15) [21, 69, 71, 97-99, 119].

3. При СКВ без ЛН с риском развития заболевания ассоциировались гетерозиготный GT и генотипы, содержащие хотя бы один минорный аллель T гена *STAT4* rs7574865: ОШ=7,91 (2,11-29,68),  $p<0,001$  и ОШ=5,93 (1,59-22,13),  $p=0,003$ , как и в группе девочек: ОШ=6,56 (1,68-25,72),  $p=0,003$  и ОШ=4,83 (1,24-18,86),  $p=0,015$ . Доминантная, овердоминантная и лог-аддитивная модели (ОШ=3,76 (1,21-11,67),  $p=0,024$ , ОШ=4,10 (1,32-12,73),  $p=0,016$  и ОШ=2,70 (1,03-7,04),  $p=0,05$ ) показывают, что риск выше у гетерозигот и генотипов, содержащих хотя бы один минорный аллель T гена *PDCD1*rs11568821. У детей СКВ с ЛН при лог-аддитивной модели связь показали минорные аллели rs7574865 *STAT4* и rs2476601 *PTPN22* (ОШ=2,15 (1,16-4,00),  $p=0,018$  и ОШ=2,34 (1,12-4,89),  $p=0,03$ ), при доминантной – генотипы, содержащие хотя бы один минорный аллель T rs7574865 *STAT4* (ОШ=2,56, (1,05-6,27)  $p=0,04$ ), как и у девочек (ОШ=2,72 (1,06-7,00),  $p=0,04$ ) со значимостью и лог-аддитивной модели (ОШ=2,04, (1,06-3,91),  $p=0,04$ ). В общей группе (СКВ без и с ЛН) маркер риска rs7574865 *STAT4*, в частности его аллель T (ОШ=2,24 (1,33-3,79),  $p=0,003$ ), как и у девочек (ОШ=2,08 (1,19-3,64),  $p=0,012$ ). При доминантной и овердоминантной модели маркеры риска гетерозиготный GT и генотипы, содержащие хотя бы один минорный аллель T гена *STAT4* rs7574865 (ОШ=3,42 (1,62-7,23),  $p=0,001$  и ОШ=2,80 (1,36-5,77),  $p=0,005$ ), как и у девочек (ОШ=3,30 (1,49-7,31),  $p=0,003$  и ОШ=2,99 (1,37-6,50),  $p=0,006$ ). Для rs3821236 *STAT4* значимы гетерозиготный GA и генотипы, содержащие хотя бы один минорный аллель A (ОШ=2,23 (1,08-4,58),  $p=0,03$  и ОШ=2,43 (1,18-5,03),  $p=0,017$ ). В общей группе

СКВ при рецессивной и лог-аддитивной модели связь показал минорный аллель G rs2297136 *PD-L1* (ОШ=2,69 (1,27-5,70),  $p=0,012$  и ОШ=1,88 (1,10-3,22),  $p=0,018$ ). При обострении СКВ, ЛН увеличивается выработка продукта локуса rs699947 *VEGF* у лиц с генотипом AA vs группы CC+CA ( $p<0,001$ ), а также rs2010963 *VEGF* у носителей мажорного GG и группы GC+CC,  $p=0,036$ , из-за сцепления локусов для выявления дисфункции *VEGF* маркером риска может служить rs699947. При СВ нефрите значимые различия частот генотипов rs7574865 *STAT4* у девочек при доминантной (ОШ=3,99 (1,33-11,98),  $p=0,01$ ) и частот минорных аллелей при лог-аддитивной модели (ОШ=2,09 (1,01-4,36),  $p=0,05$ ). Показана ассоциация как генотипов, содержащих хотя бы один минорный аллель, так и минорного T с развитием СВ у девочек. Различия частот генотипов GT+TT rs7574865 *STAT4* при доминантной модели (ОШ=3,46 (1,02-11,78),  $p=0,039$ ), а также частот минорных аллелей (ОШ=2,45 (1,09-5,47),  $p=0,035$ ) vs контроля предполагают вовлеченность локуса в развитие СВ [1, 15, 36, 67, 72, 74, 75, 111, 115, 116, 118, 120].

4. Повышение TGF1 $\beta$  в крови ( $U=702,0$ ,  $p=0,04$ ) при НСМИ можно использовать для исследования в динамике с целью идентификации лиц с риском прогрессирования. Снижение витамина Д, повышение обестатина, корреляции VEGF и креатинина крови ( $\rho=-0,35$ ,  $p=0,01$ ); каспаза 1 и ЛПВП ( $\rho=0,61$ ,  $p=0,03$ ), и мочевой кислоты ( $\rho=0,46$ ,  $p=0,003$ ); TNF $\alpha$  и ЛПОНИ ( $\rho=0,58$ ,  $p=0,04$ ), и мочевой кислоты ( $\rho=0,38$ ,  $p=0,02$ ); адипонектина и ТГ ( $\rho=-0,58$ ,  $p=0,03$ ), и АрГ ( $\rho=-0,29$ ,  $p=0,03$ ), и С4 компонента ( $\rho=0,3$ ,  $p=0,03$ ) подтверждают связь иммунных и обменных нарушений при НСМИ, ОР КВБ при наличии АрГ и КР 2,04 (1,53-2,72), только АрГ 1,88 (1,5-2,37), КР 1,81 (1,27-2,57).

Наиболее частым клиническим проявлением IgMN является НС (73,1%) в сочетании с АрГ и/или гематурией у 58%, гормонорезистентный / зависимый или часто рецидивирующий (62%). АрГ и гематурия встречаются чаще vs НСМИ ( $\chi^2=4,67$ ,  $p<0,05$  и  $\chi^2=18,84$ ,  $p<0,001$ ), возможно, депозиты IgM служат их причиной. Учитывая частое выявление мезангиальной пролиферации (vs БМИ  $\chi^2=24,28$ ,  $p<0,001$ ), предполагается участие IgM в ее стимуляции. При IgMN vs НСМИ чаще склероз клубочков ( $\chi^2=13,04$ ,  $p<0,001$ ), изменения канальцев и стромы ( $\chi^2=6,4$ ,  $p<0,05$ ), ЭП ( $\chi^2=7,42$ ,  $p<0,01$ ). TGF1 $\beta$  при IgMN выше vs НСМИ ( $U=391,5$ ,  $p=0,002$ ), что можно использовать в качестве предиктора прогрессирования БМИ. Взаимосвязи между VEGF и креатинином крови ( $\rho=-0,4$ ,  $p=0,04$ ), RANTES и СКФ ( $\rho=-0,44$ ,  $p=0,03$ ), BAFF и С3-компонентом ( $\rho=-0,44$ ,  $p=0,02$ ), каспаза1 и нефротической протеинурией ( $\rho=0,43$ ,  $p=0,03$ ), и АрГ ( $\rho=0,45$ ,  $p=0,02$ ), снижение витамина Д и повышение обестатина, корреляции витамина Д и ЛПОНИ ( $\rho=-0,58$ ,  $p=0,02$ ), и ТГ ( $\rho=-0,58$ ,  $p=0,01$ ) отражают усугубление иммунных и обменных нарушений при IgMN. При сравнении IgMN с НСМИ и ФСГС показан вклад RANTES, VEGF, TGF1 $\beta$ , IL1 $\beta$ , адипонектина, обестати-

на, возможно принимающих участие в трансформации изменений от минимальных до ФСГС. ОР КВБ при IgMN и наличии АрГ и КР – 6,49 (2,87-14,65), только АрГ – 4,0 (2,34-6,84), КР – 2,85 (1,57-5,16) [17, 24, 100,105].

ФСГС характеризуется прогрессирующим течением (14,5%, vs НСМИ и IgMN,  $\chi^2=12,69$ ,  $p<0,01$ ), гормонорезистентностью / зависимостью или частыми рецидивами (52,7%). Нарушение функции почек чаще чем при НСМИ,  $\chi^2=3,92$ ,  $p<0,05$ , но без различий с IgMN. АрГ чаще vs НСМИ и IgMN,  $\chi^2=20,03$ ,  $p<0,001$ . Повышение RANTES, TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$ , TGF1 $\beta$ , взаимосвязи VEGF и КА ( $\rho=0,69$ ,  $p=0,04$ ); TGF1 $\beta$  и мочевой кислоты ( $\rho=-0,54$ ,  $p=0,01$ ); RANTES и нефротической протеинурией ( $\rho=-0,41$ ,  $p=0,04$ ), и недостаточным контролем АрГ ( $\rho=0,48$ ,  $p=0,02$ ); ВАФФ и СКФ ( $\rho=0,49$ ,  $p=0,01$ ), и мочевой кислоты ( $\rho=-0,62$ ,  $p=0,002$ ); каспаза 1 и мочевой кислоты ( $\rho=-0,54$ ,  $p=0,01$ ) отражают вклад в развитие ФСГС. TGF1 $\beta$ , RANTES, ВАФФ, IL1 $\beta$  выше, а каспаза 1 ниже при ФСГС vs НСМИ, что можно использовать в плане предикции трансформации изменений от БМИ до ФСГС. Снижение адипонектина, витамина Д, повышение обестатина, взаимосвязи адипонектина и мочевой кислоты ( $\rho=0,42$ ,  $p=0,046$ ); лептина и ОХ ( $\rho=-0,43$ ,  $p=0,03$ ); обестатина и общего белка ( $\rho=0,41$ ,  $p=0,04$ ), и альбумина крови ( $\rho=0,39$ ,  $p=0,04$ ); витамина Д и ЛПВП ( $\rho=-0,78$ ,  $p=0,01$ ) отражают вклад метаболических нарушений в развитие ФСГС. Снижение адипонектина, повышение лептина при ФСГС vs НСМИ повышает риск КВБ, ОР при АрГ и КР 3,82 (2,23-6,52), только АрГ 3,5 (2,17-5,65), КР 1,8 (1,35-2,39) [25, 108].

IgAN имеет низкие темпы прогрессирования (3,7%) и не приводит к тХБП в детском возрасте. У 70,4% характеризуется невыраженным мочевым синдромом с протеинурией до 0,5 г/сут., не требуя ИС. Риск прогрессирования увеличивается при протеинурии более 0,5 г/сут, гормонорезистентном НС, АрГ, СКФ 90-60 мл/мин/м<sup>2</sup>, наличии S1, T1, фиброзных ЭП. Исследование deGal-IgA1, RANTES, ВАФФ, каспаза 1, TNF $\alpha$ , TGF1 $\beta$  в крови показано в качестве дополнительных критериев диагностики IgAN. АрГ (33,3%, ночная АрГ – у 23,4%, КР – у 20,4%), снижение адипонектина, витамина Д, повышение обестатина относят пациентов в группу риска ранней КВБ, что определяет необходимость своевременной диагностики и коррекции. ОР КВБ при АрГ и КР – 2,04 (1,53-2,72), АрГ – 1,83 (1,47-2,28), КР – 1,51 (1,16-1,96) [16, 29, 42, 66, 68, 84, 106, 110, 112, 114].

5. У пациентов с СКВ, ЛН проспективной группы 1-летняя ПВ (% (SE%)) – 88% (6%) vs 80% (7%),  $p=0,377$  ретроспективной; 3- и 5-летняя – 88% (6%) vs 63% (10%),  $p=0,018$ ; 10-летняя – 69% (13%) vs 39% (15%),  $p=0,015$ , что подтверждает эффективность современных протоколов терапии. С прогрессированием ассоциировались: тяжелый высокоактивный дебют СКВ, ЛН (АР (95% ДИ) 27% (8-55%),  $p=0,03$ ); рецидивирующее течение (27% (8-55%),  $p=0,03$ ); низкая комплаентность к терапии (75% (19-99%),  $p=0,002$ ); нарушение функций почек в дебюте (креатинин крови свыше 100 мкмоль/л (44% (14-79%),  $p=0,002$ ), моче-

вина более 10 ммоль/л (36% (11-69%),  $p=0,006$ ), СКФ менее 85 мл/мин/м<sup>2</sup> (40% (12-74%),  $p=0,004$ ); поражение легких (57% (18-90%),  $p=0,001$ ); VEGF в ремиссии >420 (100% (16-100%),  $p=0,001$ ); TNF $\alpha$  в ремиссии >50 (60% (15-95%),  $p=0,003$ ); лептин более 2142 (33% (7-70%),  $p=0,02$ ), что рекомендуется для динамического мониторинга с целью ранней идентификации пациентов группы риска прогрессирования [1, 26].

1-летняя ПВ при IgAV нефрите – 100% (0%), 3- и 5-летняя – 97% (3%), 10-летняя – 68% (14%). С прогрессированием ассоциируются (АР (95%ДИ)): персистирующая АрГ (60% (15-95%),  $p=0,002$ ), неконтролируемая активность болезни (50% (7-93%),  $p=0,03$ ), депозиты IgM более 1+ в ткани почки (33% (0-21%),  $p=0,04$ ), VEGF в ремиссии свыше 200 (30% (7-62%),  $p=0,046$ ), IL1 $\beta$  в ремиссии >28 (50% (12-88%),  $p=0,008$ ), TNF $\alpha$  в ремиссии >50 (100% (16-100%),  $p=0,009$ ), лептин >2000 (50% (7-93%),  $p=0,04$ ), deGal-IgA>18 (38% (9-76%),  $p=0,01$ ), proBNP>160 (67% (9-99%),  $p=0,02$ ) [26].

1-летняя ПВ при СВ нефрите – 65% (11%), 3- и 5-летняя – 56% (13%). Рецидивирующее течение (88% (47-99%),  $p<0,001$ ); персистирующая нефротическая протеинурия (62% (32-86%),  $p=0,015$ ); креатинин в дебюте более 300 мкмоль/л (100% (29-100%),  $p=0,049$ ); СКФ в дебюте менее 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (70% (35-93%),  $p=0,02$ ); VEGF в ремиссии более 150 (83% (36-99%),  $p=0,01$ ); лимфоциты в дебюте менее 25% (60% (27-86%),  $p=0,013$ ); адипонектин менее 24 (55% (23-83%),  $p=0,04$ ); обестатин ниже 50 (55% (23-83%),  $p=0,04$ ) определяли прогрессирующее течение СВ нефрита [26, 69,71].

6. АР прогрессирования в случае принадлежности пациента к группе ФСГС значимо выше (АР (95% ДИ) 0,15 (0,04-0,35),  $p<0,001$ ) vs НСМИ и IgMN, 1-летняя ПВ – 98,1% (1,8%), 3- и 5-летняя – 89,3% (4,6%), 10-летняя – 67,4% (11,5%). С прогрессированием ассоциировались: трансформация в ФСГС (ОР 13,4 (АР 0,67 (0,09-0,99),  $p=0,009$ ); перинатальные факторы повреждения почек (ОР 12,5 (0,5 (0,12-0,88),  $p=0,003$ )); низкая комплаентность к терапии (ОР 10,0 (0,5 (0,07-0,93),  $p=0,018$ )); нарушение функции почек в дебюте (ОР 8,0 (0,24 (0,08-0,47),  $p=0,003$ )); ОПН в дебюте (ОР 8,0 (0,4 (0,05-0,85),  $p=0,029$ ); креатинин крови в дебюте более 66 мкмоль/л (ОР 10,5 (0,21 (0,08-0,41),  $p=0,001$ ); СКФ в дебюте менее 87 мл/мин/м<sup>2</sup> (ОР 23,0 (0,46 (0,19-0,75),  $p<0,001$ ); анемия (ОР 11,0 (0,33 (0,10-0,65),  $p=0,002$ ); персистирующая АрГ (0,10 (0,04-0,19),  $p=0,021$ ); Non-dippers (0,1 (0,04-0,21),  $p=0,012$ ); КР (ОР 5,0 (0,20 (0,07-0,41),  $p=0,025$ ); С4 комплемент более 0,33 (ОР 6,5, (0,13 (0,03-0,31),  $p=0,015$ ); TGF1 $\beta$  более 240 (ОР 3,0 (0,09 (0,04-0,19)) [25, 61].

1-, 3- и 5-летняя ПВ при IgAN – 100% (-), 10-летняя – 61,9% (18,5%). Риск прогрессирования IgAN связан с высокоактивной манифестацией (ОР 4,2 (0,100 (0,003-0,445),  $p=0,345$ ); нарушением функции почек в дебюте (ОР 10,0 (0,200 (0,005-0,716)); T/MEST (ОР 8,0 (0,167 (0,004-0,164),  $p=0,218$ ); протеинурией бо-



лее 0,8 г/сут (0,154 (0,019-0,455),  $p=0,055$ ; СКФ менее 105 мл/мин/м<sup>2</sup> (0,250 (0,032-0,651),  $p=0,020$ ); ЛПОНП менее 0,5 (0,143 (0,004-0,479),  $p=0,318$ ). Несмотря на доброкачественное течение у детей, 10-летняя ПВ не выявила значимых различий с ФСГС (67,4% (11,5%)), что ломает стереотипы о благоприятном почечном прогнозе IgAN [25, 62, 65].

Объединение 3 групп вторичных ГП показало, что 1-летняя ПВ – 87% (4%), 3- и 5-летняя – 84% (4%), 10-летняя – 60% (10%), объединение 4 групп первичных ГП: 1-летняя – 99,5% (0,5%), 3- и 5-летняя – 96,7% (1,5%), 10-летняя – 80,8% (6,3%). Темпы прогрессирования различны и зависят от генеза заболевания и выраженности инициирующего почечного повреждения: вторичные ГП прогрессируют быстрее первичных и ВАМС,  $\chi^2=35,53$ ,  $p<0,001$  (Log-rank тест: вторичные vs первичных ( $p<0,001$ ), первичные vs ВАМС,  $p<0,03$ ). Изучение закономерностей течения ХГП позволило выделить клинические, лабораторные, морфологические, иммунологические, метаболические предикторы для ранней идентификации лиц группы риска прогрессирования. Своевременная коррекция улучшит не только почечный прогноз, но и предупредит развитие осложнений ХБП [1, 25-27].

7. Разработана мультивариантная математическая модель прогнозирования ближайшего риска прогрессирующего течения вторичных ГП у детей, в которую вошли: перинатальные факторы повреждения почек; рецидивирующее течение болезни; персистирующая нефротическая протеинурия; снижение СКФ в дебюте. Прогностическая точность модели – 97,3% (95% ДИ 92,4-100%). С помощью модели создана классификационная схема, позволяющая определить принадлежность пациента к группе риска прогрессирующего течения на основе подсчета баллов (не менее 7), обеспечивающая чувствительность 92,3% и специфичность 90,7%. В модель прогнозирования отдаленного риска прогрессирования вторичных ГП вошли: перинатальные факторы повреждения почек; некомплаентность к терапии; персистирующая нефротическая протеинурия; повышение креатинина крови более 200 мкмоль/л. Прогностическая точность модели – 93,6% (95% ДИ 84,8-100%). Разработанная на основе модели классификационная схема обеспечивает чувствительность 73,3% и специфичность 89,0% [10, 24].

Установлены наиболее значимые факторы, ассоциированные с ближайшим риском прогрессирования первичных ГП: нарушение функции почек в дебюте и СКФ<87 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Диагностическая точность математической модели – 96,9% (95% ДИ 93,1-100%). Наличие хотя бы одного из факторов дает прогноз с чувствительностью 100%, специфичностью 86,3% и ПЦПР 23,8%. Математическая модель отдаленного риска прогрессирования первичных ГП включила: некомплаентность к терапии, нарушение функции почек в дебюте и СКФ<87 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Прогностическая точность модели – 90,9% (95% ДИ

79,3-100%). Классификационная схема на основе модели обеспечивает чувствительность 70,0%, специфичность 93,8%, ПЦПР 69,9% [24].

8. Показан вклад в прогрессирование основного заболевания: нефрит при СВ и СКВ прогрессирует быстрее vs IgAV, первичных ГП и ВАМС, что требует ИС и нефропротекции. Протеинурия и АрГ – наиболее важные факторы, степень протеинурии коррелирует с темпами прогрессирования. Контроль АрГ снижает риск прогрессирования и КВБ. Хроническое иммунное воспаление в стенке сосуда способствует прогрессии ГП, ЭД и раннему АС. Стратегия агрессивной ИС подавляет воспаление, замедляет скорость прогрессирования и развития КВБ. Наряду с повышением атерогенных фракций липидов, при вторичных ГП изменен профиль адипоцитокинов, отмечен гиповитаминоз Д, что ассоциируется с риском прогрессирования и раннего АС. Исследование КВ и метаболического здоровья у детей с ХГП целесообразно включить в протоколы ведения для улучшения выявления и проведения ранней медицинской профилактики развития КВБ у групп высокого риска [1-6, 12, 13, 24, 26, 27, 101, 102, 103, 107, 113].

У РПТ происходят значимые улучшения индексов КР ( $T=55,0$ ,  $p=0,04$ ), ЭХО-КГ ( $T=38,0$ ,  $p=0,04$ ), коррекции АрГ ( $T=0,00$ ,  $p<0,001$ ), что говорит об управляемости факторами КВ риска при ХБП. Повышение уровня в крови, особенно при сохраняющихся или ухудшающихся изменениях ИММЛЖ, отражает вклад TGF1 $\beta$  не только в ремоделирование ткани почки, но и общую профиброгенную активность. У РПТ сохраняется атерогенная направленность метаболических сдвигов. Уровень proBNP, hsCRP крови служит биохимическим маркером ранней дисфункции ЛЖ для своевременного выявления лиц с высоким риском КВБ и превентивных мер. Связь proBNP и ИММЛЖ ( $p=0,32$ ,  $p=0,03$ ) отражает важность исследования в динамике для диагностики состояния сердца. Отсутствие различий в подгруппах с гломерулярной и негломерулярной патологией, приведшей к тХБП, при оценке маркеров структуры, функции и метаболизма сердца доказывает универсальность механизмов прогрессии ХБП и развития КВБ, независимо от инициального повреждения [28, 63, 64, 109].

Нефропротективная стратегия должна быть направлена на предотвращение утраты функций почек и развития КВБ: контроль АД, снижение протеинурии с назначением иАПФ и/или БРА, агрессивное подавление иммунного воспаления, поддержание референсных значений в крови липидов и адипоцитокинов, параметров минерального обмена и кислотно-основного гомеостаза [7, 27, 31].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. Установленные предикторы прогрессирования и факторы развития хронических ГП у детей следует учитывать при формировании групп риска для своевременной диагностики и проведения лечебно-профилактических мероприятий [124, 126].

2. Педиатрам, нефрологам при наблюдении диспансерных пациентов следует руководствоваться разработанными нами прогностическими моделями, позволяющими с высокой степенью вероятности оценить риск прогрессирования хронических ГП по результатам выявления индивидуальных факторов [24].

3. Диспансерное наблюдение детей с хроническими ГП осуществлять совместно нефрологам и кардиологам с проведением контроля АД, расчетом индексов КР, определением параметров метаболического статуса с целью выделения групп риска для предотвращения снижения функции почек и развития КВБ [125].

4. Полученные новые научные знания о предикторах прогрессирования хронических ГП у детей внедрены в работу отделений клинических больниц и в учебный процесс при проведении практических занятий со студентами 4-6 курсов медицинских ВУЗов [121-126].

5. Информационный ресурс «База данных полиморфной изменчивости по отдельным локусам генов связанных с ангиогенезом (TGFB и VEGF), воспалительным и иммунным ответом (STAT4; PTPN22; PDCD1; PD-L1) у детей с ГП и поликистозом почек» (РС № 1342023381 от 14.08.2020) рекомендуется использовать в научно-исследовательских целях при изучении генетических факторов, влияющих на предрасположенность к развитию СКВ и СВ у детей.

**СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ****Монография**

1. Козыро, И. А. Системная красная волчанка с поражением почек у детей : моногр. / И. А. Козыро, А. В. Сукало. – Минск, Беларус. навука, 2021. – 213 с.

**Статьи в научных журналах**

2. Козыро, И. А. Современные принципы лечения волчаночного нефрита у детей и подростков / И. А. Козыро, А. В. Сукало // Репродуктивное здоровье в Беларуси. – 2009. – № 6. – С. 93–102.

3. Mycophenolate mofetil treatment in children and adolescents with lupus / I. Kazyra, C. Pilkington, S. D. Marks, K. Tullus // Arch. in Dis. of Child. – 2010. – Vol. 95, № 12. – P. 1059–1061.

4. Козыро, И. А. Современные подходы к терапии волчаночного нефрита у детей и подростков / И. А. Козыро, А. В. Сукало // Рецепт. – 2011. – № 2. – С. 142–153.

5. Козыро, И. А. Современные подходы к терапии волчаночного нефрита у детей и подростков / И. А. Козыро, А. В. Сукало // Нефрология. Санкт-Петербург. – 2012. – Т. 16, № 1. – С. 74–81.

6. Козыро, И. А. Новые возможности в лечении нефрита при болезни Шенляйн–Геноха / И. А. Козыро, А. В. Сукало, Н. И. Тур // Мед. панорама. – 2013. – № 8. – С. 43–46.

7. Козыро, И. А. Хроническая болезнь почек у детей / И. А. Козыро, А. В. Сукало // Педиатрия. Вост. Европа. – 2013. – № 2. – С. 112–119.

8. Козыро, И. А. Новые маркеры в диагностике люпус нефрита у детей. Обзор литературы / И. А. Козыро, А. В. Сукало // Нефрология. – 2015. – Т. 15, № 3. – С. 39–43.

9. Козыро, И. А. Вторичные гломерулопатии у детей: дополнительные критерии диагностики и прогрессирования / И. А. Козыро, А. В. Сукало // Рецепт. – 2017. – Т. 20, № 4. – С. 489–498.

10. Козыро, И. А. Факторы прогрессирования вторичных гломерулонефритов у детей / И. А. Козыро, А. В. Сукало // Нефрология. – 2017. – Т. 21, № 4. – С. 68–72.

11. Альфа-, бета-, гаммагерпесвирусы и хронические гломерулопатии у детей / И. А. Козыро, Л. В. Рубаник, А. В. Сукало, Н. Н. Полещук, А. Н. Асташонок // Педиатрия. Вост. Европа. – 2018. – Т. 6, № 4. – С. 561–570.

12. Козыро, И. А. Оценка факторов риска кардиоваскулярных и метаболических нарушений у детей с нефритом при системной красной волчанке / И. А. Козыро, А. В. Сукало // Нефрология. – 2018. – Т. 22, № 3. – С. 26–32.

13. Козыро, И. А. Факторы риска сердечно-сосудистых нарушений у детей с волчаночным нефритом / И. А. Козыро, А. В. Сукало // Педиатрия. Вост. Европа. – 2018. – Т. 6, № 3. – С. 381–386.

14. Оценка вклада герпесвирусной инфекции в развитие и прогрессирование хронических гломерулярных болезней у детей / И. А. Козыро, Л. В. Рубаник, А. В. Сукало, Т. К. Чеботарева // Здоровье ребенка. – 2018. – Т. 13, № 7. – С. 621–628.

15. Исследование влияния полиморфизма генов иммунного и воспалительного ответа (STAT4, PD-1, PD-L1) на риск развития СКВ у детей / А. В. Сукало, Е. С. Синявская, Р. И. Гончарова, И. А. Козыро // Бюл. Оренбург. научн. центра УрО РАН. – 2019. – № 3. – С. 1–9.

16. Козыро, И. А. Иммуноглобулин А-нефропатия у детей: обзор литературы и собственные данные / И. А. Козыро, А. В. Сукало // Здоровье ребенка. – 2019. – Т. 4, № 2. – С. 115–122.

17. Козыро, И. А. Иммуноглобулин М (IgM) нефропатия у детей: клинико-иммунопатологические, морфологические особенности / И. А. Козыро, А. В. Сукало // Нефрология. – 2019. – Т. 23, № 5. – С. 71–76.

18. Синдром Гудпасчера: случай из практики / И. А. Козыро, А. В. Сукало, Т. А. Маховская, А. Г. Белькевич, Н. И. Тур, Ю. Л. Шинкоренко, Т. А. Летковская, В. В. Савош // Педиатрия. Вост. Европа. – 2019. – Т. 7, № 3. – С. 487–497.

19. Характеристика системной красной волчанки и люпус нефрита у детей в Республике Беларусь и Республике Татарстан / Т. П. Макарова, А. В. Сукало, И. А. Козыро, Ю. С. Мельникова, Н. Н. Фирсова, Л. В. Поладова, М. О. Тюленева // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64, № 5. – С. 199–203.

20. Козыро, И. А. Современные возможности диагностики и лечения системных васкулитов с поражением почек у детей: обзор литературы (часть 1) / И. А. Козыро, А. В. Сукало // Неотлож. кардиология и кардиоваскуляр. риски. – 2020. – Т. 4, № 1. – С. 917–924.

21. Козыро, И. А. Современные возможности диагностики и лечения системных васкулитов с поражением почек у детей: собственные данные (часть 2) / И. А. Козыро, А. В. Сукало // Неотлож. кардиология и кардиоваскуляр. риски. – 2020. – Т. 4, № 2. – С. 994–1001.

22. Сукало, А. В. Особенности течения нефрита, ассоциированного с IgA-васкулитом Шенлейна–Геноха у детей / А. В. Сукало, И. А. Козыро // Нефрология. – 2020. – Т. 24, № 3. – С. 64–71.

23. Kazyra, I. Lupus nephritis in children: 21 year experience of a single center in Belarus / I. Kazyra, A. Sukalo // Am. J. of Pediatr. – 2020. – Vol. 6, № 1. – P. 31–36.

24. Козыро, И. А. Модели прогноза прогрессирующего течения хронических гломерулопатий у детей / И. А. Козыро, А. В. Сукало // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2021. – Т. 19, № 4. – С. 424–427.

25. Козыро, И. А. Оценка факторов риска и темпов прогрессирования первичных гломерулопатий у детей / И. А. Козыро, А. В. Сукало, А. П. Мириленко // Воен. медицина. – 2021. – № 2. – С. 47–55.

26. Козыро, И. А. Оценка факторов риска прогрессирования вторичных гломерулопатий у детей / И. А. Козыро, А. В. Сукало, А. П. Мириленко // Мед. журн. – 2021. – № 2. – С. 91–96.

27. Козыро, И. А. Профилактика прогрессирования хронических гломерулярных болезней у детей / И. А. Козыро, А. В. Сукало // Педиатрия. Вост. Европа. – 2021. – Т. 9, № 2. – С. 189–205.

28. Козыро, И. А. Состояние сердечно-сосудистой системы у детей реципиентов почечного трансплантата / И. А. Козыро, А. В. Сукало, О. А. Кондратенко // Мед. журн. – 2021. – № 3. – С. 65–70.

29. Козыро, И. А. IgA нефропатия: анализ темпов прогрессирования в детском возрасте / И. А. Козыро, А. В. Сукало // Нефрология. – 2021. – Т. 25, № 3. – С. 61–67.

30. Характеристика иммуноморфологических и электронно-микроскопических изменений в материале пункционных нефробиопсий у детей Республики Беларусь / А. В. Сукало, И. А. Козыро, Н. И. Тур, А. Н. Асташонок, Н. Н. Полещук, В. В. Савош, Т. А. Летковская // Педиатрия. Вост. Европа. – 2021. – Т. 9, № 2. – С. 176–188.

### **Статьи в сборниках научных трудов**

31. Хроническая болезнь почек у детей / А. В. Сукало, А. М. Чичко, И. А. Козыро, Н. И. Тур // Экологическая антропология : ежегод. / Ин-т истории Нац. акад. наук Беларуси, Отд. антропологии и экологии ; гл. ред. Л. И. Тегако. – Минск, 2009. – С. 118–120.

32. Волчаночный нефрит (люпус-нефрит). Диагностика и лечение / А. В. Сукало, К. А. Судновская, И. А. Козыро, Ю. Л. Шинкоренко // Экологическая антропология : ежегод. / Ин-т истории Нац. акад. наук Беларуси ; гл. ред. Л. И. Тегако. – Минск, 2011. – С. 258–260.

33. Козыро, И. А. Опыт применения мофетила микофенолата у детей с системной красной волчанкой / И. А. Козыро, С. Маркс, К. Туллус // БГМУ: 90 лет в авангарде медицинской науки и практики : сб. науч. тр. – Минск, 2011. – Т. 1. – С. 126–127.

34. Козыро, И. А. Характеристика системной красной волчанки и люпус нефрита у детей: проспективный анализ 30 случаев / И. А. Козыро, А. В. Сукало // Современные перинатальные технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя»; редкол.: К. У. Вильчук, Е. А. Улезко. – Вып. 11. – Минск, 2018. – С. 284–288.

35. Козыро, И. А. Прогностический потенциал исследования некоторых метаболических показателей и характера изменения миокарда у детей с системной красной волчанкой и люпус нефритом / И. А. Козыро // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; ред.: Е. А. Улезко, И. В. Курлович. – Вып. 12. – Минск, 2019. – С. 274–278.

36. Полиморфизм генов STAT4, PD-1, PD-L1 у детей, страдающих системной красной волчанкой и люпус нефритом / Е. С. Синявская, И. А. Козыро, А. В. Сукало, Р. И. Гончарова // Молекулярная и прикладная генетика : сб. науч. тр. / ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси». – Т. 27. – Минск, 2019. – С. 25–31.

### **Материалы конференций, конгрессов**

37. Пролиферативная активность клеток клубочка у больных с различными классами волчаночного нефрита / В. В. Савощ, Т. А. Летковская, И. А. Козыро, Н. И. Тур, Л. А. Дохова, Е. Д. Черствый // Актуальные вопросы морфологической диагностики заболеваний : материалы Респ. науч.-практ. конф., Витебск, 30 сент. – 1 окт. 2010 г. / Витеб. гос. мед. ун-т ; ред.: В. П. Дейкало, С. А. Сушков, И. В. Самсонова. – Витебск, 2010. – С. 171–174.

38. Козыро, И. А. Опыт применения мофетила микофенолата у детей с системной красной волчанкой / И. А. Козыро, С. Маркс, К. Тулус // Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии : материалы 10 Рос. конгр. и 2 конгр. дет. врачей союз. государства, Москва, 18–20 окт. 2011 г. – М., 2011. – С. 207.

39. Морфологические признаки активности волчаночного нефрита у детей / В. В. Савощ, Т. А. Летковская, А. В. Сукало, Н. И. Тур, И. А. Козыро, Л. А. Дохова, Е. Д. Черствый // Материалы конференции педиатров-нефрологов Северо-Западного Федерального округа г. Санкт-Петербург. – СПб., 2011. – [Опубл. в журн.] Педиатр. – Т. 2, № 1. – С. М33.

40. Козыро, И. А. Стероидный сахарный диабет у детей с нефрологическими заболеваниями: факторы риска / И. А. Козыро, А. В. Солнцева // Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии : материалы 12 Рос. конгр., Москва, 22–24 окт. 2013 г. – М., 2013. – С. 127–128.

41. Опыт применения моноклональных антител antiCD20 в лечении люпус-нефрита у детей / И. А. Козыро, Н. И. Тур, А. В. Сукало, Т. А. Летковская // Здоровье детей: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний. Санкт-Петербург – 2013 : материалы VII Рос. форума с междунар. участием, Санкт-Петербург, 13–14 мая 2013 г. – СПб., 2013. – С. 84–85.

42. IgA-нефропатия (болезнь Берже) у детей: клинические и морфологические особенности / И. А. Козыро, А. В. Сукало, О. Г. Сабалинкайте,

И. А. Кравчук // Студенческая наука – 2013 : материалы Всерос. студ. науч. конф., Санкт-Петербург, 17–18 окт. 2013 г. – СПб., 2013. – С. 213–214.

43. Анализ результатов биопсии нативной и трансплантированной почки: опыт республиканского центра детской нефрологии и почечно-заместительной терапии г. Минска / И. А. Козыро, А. В. Сукало, Н. И. Тур, Т. А. Летковская, Е. Д. Черствой // Здоровье детей: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний. Санкт-Петербург – 2014 : материалы VIII Рос. форума с междунар. участием, Санкт-Петербург, 12–13 мая 2014 г. – СПб., 2014. – С. 107–108.

44. Козыро, И. А. Роль вирусной инфекции в развитии вторичных гломерулопатий / И. А. Козыро, Л. В. Рубаник, А. В. Сукало // Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии : сб. материалов 12 Рос. конгр., Москва, 21–23 окт. 2014 г. – М., 2014. – С. 103.

45. Структура морфологических вариантов заболеваний почек у детей в Республике Беларусь / И. А. Козыро, А. В. Сукало, Е. Д. Черствый, Т. А. Летковская, В. В. Савош, Н. И. Тур, И. В. Сахаров // Проблеми питания диагностики та лікування дітей з соматичною патологією : матеріали науч.-практ. конф. лікарів педіатрів з междунар. участием, Харків, 21 марта 2014 г. – Харків, 2014. – С. 244–245.

46. Козыро, И. А. Такролимус в лечении нефрита при геморрагическом васкулите у детей / И. А. Козыро, А. В. Сукало, Н. И. Тур // Проблеми питания диагностики та лікування дітей з соматичною патологією : матеріали науч.-практ. конф. лікарів педіатрів з междунар. участием, Харків, 21 марта 2014 г. – Харків, 2014. – С. 100–101.

47. Факторы риска прогрессирования нефрита при геморрагическом васкулите у детей / И. А. Козыро, А. В. Сукало, Н. И. Тур, Т. А. Летковская, Е. Д. Черствой // Здоровье детей: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний. Санкт-Петербург – 2014 : материалы VIII Рос. форума с междунар. участием, Санкт-Петербург, 12–13 мая 2014 г. – СПб., 2014. – С. 108–109.

48. Козыро, И. А. Иммуноопосредованные гломерулопатии у детей: дополнительные критерии диагностики и прогнозирования течения / И. А. Козыро, Л. В. Рубаник, А. В. Сукало // Здоровье детей: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний. Санкт-Петербург – 2015 : материалы IX Рос. форума с междунар. участием, Санкт-Петербург, 19–20 мая 2015 г. – СПб., 2015. – С. 82–83.

49. Козыро, И. А. Клиническая значимость определения маркеров активации иммунной системы у детей с гломерулопатиями / И. А. Козыро, Л. В. Рубаник, А. В. Сукало // Здоровье детей: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний. Санкт-Петербург – 2015 : материалы IX Рос. форума с междунар. участием, Санкт-Петербург, 19–20 мая 2015 г. – СПб., 2015. – С. 80–81.



50. Козыро, И. А. Провоспалительные медиаторы развития и прогрессирования вторичных гломерулопатий у детей / И. А. Козыро, Л. В. Рубаник, А. В. Сукало // Здоровье детей: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний. Санкт-Петербург – 2015 : материалы IX Рос. форума с междунар. участием, Санкт-Петербург, 19–20 мая 2015 г. – СПб., 2015. – С. 81–82.

51. Клиническая и диагностическая ценность исследования иммунных молекулярных медиаторов у детей с гломерулопатиями (ГП) / И. А. Козыро, Л. В. Рубаник, А. В. Сукало, Н. И. Тур // Мультидисциплинарность и дифференциация направлений современной нефрологии : материалы 4 конгр. ассоц. нефрологов новых независимых государств. – Минск, 2016. – С. 118–119.

52. Козыро, И. А. Дополнительные критерии прогрессирования вторичных гломерулопатий у детей / И. А. Козыро, А. В. Сукало, Т. В. Амвросьева // Памяти А. В. Папаяна посвящается : материалы конференции педиатров-нефрологов, Санкт-Петербург, 2016. – [Опубл. в журн.] Педиатр. – 2016. – Т. 7., № 2. – С. 197–198.

53. Козыро, И. А. Иммуноопосредованные гломерулопатии у детей: дополнительные критерии диагностики и прогнозирования течения / И. А. Козыро, Л. В. Рубаник, А. В. Сукало // Проблемные вопросы диагностики и лечения детей с соматической патологией : сб. тез. науч.-практ. конф. врачей-педиатров с междунар. участием, Харьков, 18 марта 2016 г. / Харьков. нац. мед. ун-т. – Харьков, 2016. – С. 61–62.

54. Козыро, И. А. Полиомавирусная инфекция у детей с нефрологической патологией / И. А. Козыро, А. В. Сукало, Т. В. Амвросьева // Памяти А. В. Папаяна посвящается : материалы конференции педиатров-нефрологов, Санкт-Петербург, 2016. – [Опубл. в журн.] Педиатр. – 2016. – Т. 7, № 2. – С. 197.

55. Ренальная экспрессия VEGF, TGF, Ki-67, CD68 у детей с гломеруло-нефритами / И. А. Козыро, А. В. Сукало, Н. И. Тур, В. В. Савош, Т. А. Летковская // Мультидисциплинарность и дифференциация направлений современной нефрологии : материалы 4 конгр. ассоц. нефрологов новых независимых государств. – Минск, 2016. – С. 116.

56. Экспрессия VEGF, TGF1 $\beta$ , Ki-67, CD68 в почечной ткани у детей с гломерулопатиями / И. А. Козыро, В. В. Савош, Т. А. Летковская, А. В. Сукало // Проблемные вопросы диагностики и лечения детей с соматической патологией : сб. тез. науч.-практ. конф. врачей-педиатров с междунар. участием, Харьков, 18 марта 2016 г. / Харьков. нац. мед. ун-т. – Харьков, 2016. – С. 63–64.

57. Козыро, И. А. Клиническая ценность исследования NGAL у детей с хроническими гломерулопатиями / И. А. Козыро, Ю. Л. Шинкоренко, Е. В. Кильчевская // Здоровые дети – будущее страны : материалы конгресса. – [Опубл. в журн.] Педиатр. – 2017. – Т. 8, спецвып. – С. M156.

58. Козыро, И. А. Факторы риска сердечно-сосудистых нарушений у детей с системной красной волчанкой, люпус нефритом / И. А. Козыро, А. В. Сукало // Здоровые дети – будущее страны : материалы конгресса. – [Опубл. в журн.] Педиатр. – 2017. – Т. 8, спецвып. – С. М154–155.

59. Белькевич, А. Г. Клиническая, лабораторная и морфологическая характеристика наследственного нефрита у детей / А. Г. Белькевич, И. А. Козыро, А. В. Сукало // Здоровые дети – будущее страны : материалы конгр. с междунар. участием, Санкт-Петербург, 24–25 мая 2018 г. – СПб., 2018. – [Опубл. в журн.] Дет. медицина Северо-Запада. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 37–38.

60. Белькевич, А. Г. Характеристика наследственного нефрита у детей / А. Г. Белькевич, И. А. Козыро, А. В. Сукало // Актуальные вопросы педиатрии : сб. материалов межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участием / отв. ред. Н. С. Парамонова. – Гродно, 2018. – С. 26–32.

61. Козыро, И. А. Сосудисто-эндотелиальный и трансформирующий факторы роста в сыворотке крови у детей с фокально-сегментарным гломерулосклерозом / И. А. Козыро, А. В. Крылова-Олефиренко, А. В. Сукало // Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии : сб. материалов XVII Рос. конгр. с междунар. участием. – М., 2018. – [Опубл. в журн.] Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 4. – С. 218.

62. Козыро, И. А. Факторы риска прогрессирования IgA нефропатии у детей / И. А. Козыро, Т. А. Маховская // Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2018 : сб. материалов 72 Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, Минск, 18–19 апр. 2018 г. – Минск, 2018. – С. 1177.

63. Козыро, И. А. Cardiovascular risk factors in children after kidney transplantation / И. А. Козыро, М. Г. Хошярихани // Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2018 : сб. материалов 72 Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, Минск, 18–19 апр. 2018 г. – Минск, 2018. – С. 1186.

64. Оценка факторов риска сердечно-сосудистых нарушений у детей после трансплантации почки / И. А. Козыро, А. В. Сукало, Т. К. Чеботарева, М. Хошярихани, Ф. Фотоваткасбширази // Здоровые дети – будущее страны : материалы конгр. с междунар. участием, Санкт-Петербург, 24–25 мая 2018 г. – СПб., 2018. – [Опубл. в журн.] Дет. медицина Северо-Запада. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 153.

65. Факторы риска прогрессирования IgA нефропатии у детей / И. А. Козыро, А. В. Сукало, Е. В. Кильчевская, Т. А. Маховская // Актуальные вопросы педиатрии : сб. материалов межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участием / отв. ред. Н. С. Парамонова. – Гродно, 2018. – С. 134–139.

66. Факторы риска прогрессирования IgA нефропатии у детей / И. А. Козыро, А. В. Сукало, Е. В. Кильчевская, Т. А. Маховская // // Здоровые дети – будущее страны : материалы конгр. с междунар. участием, Санкт-Петербург, 24–25 мая 2018 г. – СПб., 2018. – [Опубл. в журн.] Дет. медицина Северо-Запада. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 151–152.

67. Влияние полиморфизмов генов IL-6 и STAT4 на вероятность развития системной красной волчанки с поражением почек у детей / И. А. Козыро, А. В. Сукало, Р. И. Гончарова, Е. С. Синявская, Д. В. Большакова // Здоровые дети – будущее страны : сб. тр. 3-го нац. конгр. с междунар. участием. – СПб., 2019. – С. 259–260.

68. Козыро, И. А. К вопросу диагностики IgA нефропатии у детей: оценка вклада иммунных нарушений / И. А. Козыро, А. В. Сукало // Проблемы питания, диагностики и лечения детей с соматической патологией : сб. материалов укр. Науч.-практ. конф. с междунар. участием, Харьков, 19–20 марта 2019 г. – Харьков, 2019. – С. 116–118.

69. Маховская, Т. А. Системные васкулиты с поражением почек у детей / Т. А. Маховская, [науч. рук.] И. А. Козыро // Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2019 : сб. материалов 73 Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых / Белорус. гос. мед. ун-т, Студ. науч. о-во ; под ред.: А. В. Сикорского, В. Я. Хрыщановича. – Минск, 2019. – С. 1448–1451.

70. Козыро, И. А. Люпус нефрит у детей: 20-летний опыт Белорусского нефрологического центра / И. А. Козыро, А. В. Сукало // Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии : сб. материалов XVIII Рос. конгр. с междунар. участием. – М., 2019. – [Опубл. в журн.] Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64, № 4. – С. 239.

71. Козыро, И. А. Системные васкулиты с поражением почек у детей / И. А. Козыро, Т. А. Маховская // Здоровые дети – будущее страны : сб. тр. 3-го нац. конгр. с междунар. участием. – СПб., 2019. – С. 261–262.

72. Полиморфизм гена STAT4 RS 7574865 у детей с хроническими гломерулопатиями / А. В. Сукало, Р. И. Гончарова, Н. В. Никитченко, И. А. Козыро // Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии : сб. материалов Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии Рос. конгр. с междунар. участием. – М., 2019. – [Опубл. в журн.] Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64, № 4. – С. 239–240.

73. Белькевич, А. Г. Трансформирующий фактор роста  $\beta 1$  в диагностике повреждения почек у детей с наследственным нефритом и тубулопатиями / А. Г. Белькевич, И. А. Козыро, Н. И. Тур // Проблемные вопросы диагностики и лечения детей с соматической патологией : материалы укр. науч.-практ. конф. врачей-педиатров с междунар. участием, Харьков, 17–20 марта 2020 г. – Харьков, 2020. – С. 30–32.

74. Роль полиморфизмов генов STAT4, PTPN22 и VEGF2578 у детей с гломерулопатиями / И. А. Козыро, А. В. Сукало, А. Г. Белькевич, А. В. Крылова-Олефиренко, Р. И. Гончарова, Н. В. Никитченко, Н. В. Савина, Н. И. Тур, Ю. Л. Шинкоренко // *Материалы 6 Конгресса нефрологов новых независимых государств*, Минск, 7–8 дек. 2020 г. – Минск, 2020. – С. 44–46.

75. Полиморфизмы rs7574865 и rs3821236 гена STAT4 ассоциированы с различными аутоиммунными заболеваниями детей и взрослых белорусской популяции / Н. В. Никитченко, Е. С. Синявская, В. Е. Ягур, И. А. Козыро, Т. Д. Кужир, Р. И. Гончарова // *Генетика и биотехнология XXI века: проблемы, достижения, перспективы : материалы IV Междунар. науч. конф.*, Минск, 3–4 нояб. 2020 г. / редкол. А. В. Кильчевский [и др.]. – Минск, 2020. – С. 130.

### **Тезисы докладов**

76. Mycophenolate Mofetil (MMF) treatment in paediatric onset systemic lupus erythematosus (SLE) / I. Kazyra, C. Pilkington, S. D. Marks, K. Tullus // *15th Congress of the International Pediatric Nephrology Association*. – [Publ.] *Pediatr. Nephrol.* – 2010. – Vol. 25, № 9. – P. 24.

77. The pathological signs of lupus nephritis activity / I. Kazyra, T. Letkovskaja, V. Savosh, N. Tur // *44<sup>th</sup> ESPN Meeting, Dubrovnik, Sept. 2011 : abstr.* – [Publ.] *Pediatr. Nephrol.* – 2011. – Vol. 26, № 9. – P. 166.

78. The glomerular mitotic activity in cases of lupus nephritis / L. Pashkevich, V. Savosh, T. Letkovskaja, E. Cherstvoj, I. Kazyra, A. Sukalo, N. Tur // *23<sup>rd</sup> European Congress of Pathology*. – [Publ.] *Virchows Arch.* – 2011. – Vol. 459, suppl. 1. – P. S262.

79. Козыро, И. А. Волчаночный нефрит (ВН) у детей: 10-летний опыт Белорусского центра детской нефрологии и почечной заместительной терапии (ПЗТ) / И. А. Козыро, А. В. Сукало // *10 Российский Конгресс по детской нефрологии : [тез.]*. – [Опубл. в журн.] *Мед. вестн. Юга России*. – 2012. – Прил. – С. 39.

80. Kazyra, I. Childhood lupus nephritis: 10 years single center experience / I. Kazyra, A. Sukalo, T. Letkovskaja // *45<sup>th</sup> ESPN Meeting, Krakow, Sept. 2012 : abstr.* – [Publ.] *Pediatr. Nephrol.* – 2012. – Vol. 27, № 9. – P. 1694.

81. Steroid-induced diabetes mellitus and related risk factors in pediatric nephrology patients / I. Kazyra, H. Grichkevitch, A. Solntsava, N. Tur // *16th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Shanghai, Sept. 2013 : abstr.* – Shanghai, 2013. – P. 86.

82. Tacrolimus as a steroid sparing agent for treatment of severe Henoch–Schonlein purpura nephritis / I. Kazyra, A. Sukalo, T. Letkovskaja, N. Tur // *16th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Shanghai, Sept. 2013 : abstr.* – Shanghai, 2013. – P. 47–48.

83. Analysis of renal biopsies (native and transplant): a single center experience / I. Kazyra, V. Savosh, N. Tur, T. Letkovskaja // 47<sup>th</sup> ESPN Meeting, Porto, Sept. 2014 : abstr. – [Publ.] *Pediatr. Nephrol.* – 2014. – Vol. 29. – P. 1748.

84. Expression of Antibodies and Mest classification in children with IgA-nephropathy in Belarus / I. Kazyra, V. Savosh, N. Tur, T. Letkovskaja // 47<sup>th</sup> ESPN Meeting, Porto, Sept. 2014 : abstr. – [Publ.] *Pediatr. Nephrol.* – 2014. – Vol. 29. – P. 1747.

85. The risk factors of progression Henoch-Schonlein purpura nephritis in children / I. Kazyra, V. Savosh, N. Tur, T. Letkovskaja // 47<sup>th</sup> ESPN Meeting, Porto, Sept. 2014 : abstr. – [Publ.] *Pediatr. Nephrol.* – 2014. – Vol. 29. – P. 1748.

86. Козыро, И. А. Дополнительные критерии диагностики и прогнозирования течения иммуноопосредованных гломерулопатий у детей / И. А. Козыро, Л. В. Рубаник, А. В. Сукало // Проблемные вопросы диагностики и лечения детей с соматической патологией : сб. тез. науч.-практ. конф. врачей-педиатров с междунар. участием, Харьков, 20 марта 2015 г. – Харьков, 2015. – С. 63–64.

87. Козыро, И. А. Клиническое значение определения маркеров активации иммунной системы у детей с гломерулопатиями / И. А. Козыро, Л. В. Рубаник, А. В. Сукало // Проблемные вопросы диагностики и лечения детей с соматической патологией : сб. тез. науч.-практ. конф. врачей-педиатров с междунар. участием, Харьков, 20 марта 2015 г. – Харьков, 2015. – С. 64–66.

88. Козыро, И. А. Молекулярные медиаторы развития и прогрессирования вторичных гломерулопатий у детей / И. А. Козыро, Л. В. Рубаник, А. В. Сукало // Проблемные вопросы диагностики и лечения детей с соматической патологией : сб. тез. науч.-практ. конф. врачей-педиатров с междунар. участием, Харьков, 20 марта 2015 г. – Харьков, 2015. – С. 66–68.

89. Additional criteria for diagnosis and prognosis of immune-mediated glomerulopathies in children / I. Kazyra, L. Rubanik, N. Tur, A. Sukalo // 48th ESPN Meeting, Brussels, Sept. 2015 : abstr. – [Publ.] *Pediatr. Nephrol.* – 2015. – Vol. 30. – P. 1664.

90. Clinical value of determination markers of immune system activation in children with glomerulopathies / I. Kazyra, L. Rubanik, N. Tur, A. Sukalo // 48th ESPN Meeting, Brussels, Sept. 2015 : abstr. – [Publ.] *Pediatr. Nephrol.* – 2015. – Vol. 30. – P. 1663.

91. Kazyra, I. Lupus nephritis in children: experience of the Republic Center in Pediatric nephrology in Minsk, Belarus / I. Kazyra, A. Sukalo // World Congress of Nephrology 2015, Cape Town, Mar. 13, 2015. – Cape Town, 2015. – E-abstr. 154892.

92. Molecular mediators of development and progression of secondary glomerulopathies in children / I. Kazyra, L. Rubanik, N. Tur, A. Sukalo // 48th ESPN

Meeting, Brussels, Sept. 2015 : abstr. – [Publ.] *Pediatr. Nephrol.* – 2015. – Vol. 30. – P. 1664.

93. Clinical and diagnostical value of immune molecular mediators in children with glomerulopathies / I. Kazyra, L. Rubanik, N. Tur, A. Sukalo // Abstracts for the 17th IPNA Congress, Iguacu. – [Publ.] *Pediatr. Nephrol.* – 2016. – Vol. 31. – P. 1883.

94. Renal expression of VEGF, TGF1 $\beta$ , Ki-67, CD 68 in children with glomerulopathies (GP) / I. Kazyra, N. Tur, V. Savosh, T. Letkovskaja, A. Sukalo // Abstracts for the 17th IPNA Congress, Iguacu. – [Publ.] *Pediatr. Nephrol.* – 2016. – Vol. 31. – P. 1818–1819.

95. Козыро, И. А. Кардиоваскулярные и метаболические факторы риска у детей с вторичными гломерулопатиями / И. А. Козыро, Н. Н. Амбросимова // Проблемные вопросы диагностики и лечения детей с соматической патологией : сб. тез. науч.-практ. конф. врачей-педиатров с междунар. участием, Харьков, 14–15 марта 2017 г. – Харьков, 2017. – С. 97–98.

96. Козыро, И. А. Факторы риска кардиоваскулярных нарушений у детей с СКВ, люпус нефритом (ЛН) / И. А. Козыро, А. В. Сукало // Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии : тез. XVI Рос. конгр. с междунар. участием. – [Опубл. в журн.] *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.* – 2017. – Т. 62, № 4. – С. 180–181.

97. Козыро, И. А. ANCA-ассоциированные васкулиты с поражением почек у детей: клиническая характеристика и прогноз / И. А. Козыро, А. В. Сукало // Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии : тез. XVI Рос. конгр. с междунар. участием. – [Опубл. в журн.] *Рос. Вестн. перинатологии и педиатрии.* – 2017. – Т. 62, № 4. – С. 181.

98. ANCA-associated vasculitis with renal involvement in children: clinical characteristic and outcome / I. Kazyra, I. Abrosimava, M. Hoshyarikhani, F. Fotovatkasbshirazi // 50 ESPN Congress, Glasgow, Sept. 2017 : abstr. – [Publ.] *Pediatr. Nephrol.* – 2017. – Vol. 32. – P. 1749.

99. Cardio-metabolic risk factors in children with secondary glomerulopathies / I. Kazyra, M. Hoshyarikhani, F. Fotovatkasbshirazi, N. I. Abrosimava // World Congress of Nephrology 2017, Mexico, April 24, 2017. – Mexico, 2017. – E-abstr. 178443.

100. Clinical and immunopathological study of glomerulopathies with dominant mesangial IgM expression in Belarusian children / I. Kazyra, N. Tur, V. Savosh, T. Letkovskaja, A. Sukalo // 50 ESPN Congress, Glasgow, Sept. 2017 : abstr – [Publ.] *Pediatr. Nephrol.* – 2017. – Vol. 32. – P. 1750.

101. Kidneys involvement in children with systemic diseases: contribution of cardiovascular comorbidity / I. Kazyra, M. Hoshyarikhani, F. Fotovatkasbshirazi,

N. I. Abrosimava // 50 ESPN Congress, Glasgow, Sept. 2017 : abstr. – [Publ.] *Pediatr. Nephrol.* – 2017. – Vol. 32. – P. 1683–1684.

102. Renal involvement in systemic diseases in children: contribution of cardiovascular comorbidity / I. Kazyra, N. I. Abrosimava, M. Hoshyarikhani, F. Fotovatkasbshirazi // 12th Global nephrologists annual meeting, London, June 26–28, 2017. – [Publ.] *The J. of Nephrol. and Ther.* – 2017. – Vol. 7, № 3, suppl. – P. 52.

103. Special features of bone mineral metabolism and body composition in children with nephrotic syndrome / N. Volkova, A. Solntsava, I. Kazyra, N. Vasileva // *Osteoporosis International with other metabolic bone diseases : World congress on osteoporosis*, Florence, March 2017 : abstr. – [Publ.] *Osteoporos. Int.* – 2017. – Vol. 8, suppl 1. – P. 620.

104. Вклад вирусной инфекции в развитие и прогрессирование хронических гломерулопатий у детей / И. А. Козыро, Л. В. Рубаник, А. В. Сукало, Т. К. Чеботарева // Проблемные вопросы диагностики и лечения детей с соматической патологией : сб. тез. науч.-практ. конф. врачей-педиатров с междунар. участием, Харьков, 22–23 марта 2018 г. / Харьков. нац. мед. ун-т. – Харьков, 2018. – С. 122–124.

105. Козыро, И. А. IgM нефропатия у детей: клиничко-иммунологические особенности / И. А. Козыро, А. В. Сукало // *Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии : тез. XVII Рос. Конгр. с междунар. участием.* – М., 2018. – [Опубл. в журн.] *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.* – 2018. – Т. 63, № 4. – С. 217.

106. Козыро, И. А. Аберрантный иммуноглобулин А у детей с IgA нефропатией и IgA васкулитом [Электронный ресурс] / И. А. Козыро, Е. В. Кильчевская, Ю. Л. Шинкоренко // X съезд педиатров и I перинатальный конгресс Республики Беларусь, Минск, 3–7 окт. 2018 г. : тез. докл. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь. – Минск, 2018. – С. 93–94. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

107. Козыро, И. А. Остеопротегерин у детей с хроническими гломерулопатиями [Электронный ресурс] / И. А. Козыро, Ю. Л. Шинкоренко, Е. И. Дашкевич // X съезд педиатров и I перинатальный конгресс Республики Беларусь, Минск, 3–7 окт. 2018 г. : тез. докл. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь. – Минск, 2018. – С. 91–92. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

108. Clinical manifestation and serum growth factors in children with FSGS / I. Kazyra, N. Krylova-Alefirenko, T. Letkovskaya, A. Sukalo // 51<sup>st</sup> ESPN Meeting, Antalya, Sept. 2017: abstr. – [Publ.] *Pediatr. Nephrol.* – 2018. – Vol. 33. – P. 1908.

109. Kazyra, I. Cardiovascular risk factors in children after kidney transplantation / I. Kazyra, M. Hoshyarikhani // 51st ESPN Meeting, Antalya, Sept. 2017: abstr. – [Publ.] *Pediatr. Nephrol.* – 2018. – Vol. 33. – P. 1952.

110. Renal prognosis in children with IgA nephropathy in Belarus / I. Kazyra, A. Sukalo, N. Tur, T. Machovskaja // 51st ESPN Meeting, Antalya, Sept. 2017 : abstr. – [Publ.] *Pediatr. Nephrol.* – 2018. – Vol. 33. – P. 1906.

111. Influence of IL-6, STAT4 genes polymorphism on the development of lupus nephritis in children / I. Kazyra, A. Sukala, R. Goncharova, E. Siniauskaya, D. Balshakova // 18th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Venice, Oct. 2019: abstr. – [Publ.] *Pediatr. Nephrol.* – 2019. – Vol. 34. – P. 1888.

112. Immunohistochemical markers of IgA-nephropathy prognosis in children / I. Kazyra, V. Savosh, T. Letkovskaya, A. Sukalo // 18th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Venice, Oct. 2019: abstr. – [Publ.] *Pediatr. Nephrol.* – 2019. – Vol. 34. – P. 2191.

113. Kazyra, I. Serum osteoprotegerin as a marker of severity, metabolic risks and progression in children with glomerulopathies / I. Kazyra, H. Dashkevich, A. Solntsava // 18th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Venice, Oct. 2019: abstr. – [Publ.] *Pediatr. Nephrol.* – 2019. – Vol. 34. – P. 1888–1889.

114. Self-healing tuberculosis associated IgA nephropathy (TB-IgAN): clinical case / I. Kazyra, T. Letkovskaya, A. Sukala, N. Tur, V. Savosh, Z. Kryvasheeva, Y. Shynkarenka // 18th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Venice, Oct. 2019: abstr. – [Publ.] *Pediatr. Nephrol.* – 2019. – Vol. 34. – P. 1891.

115. Генетический полиморфизм STAT4, PTPN22, VEGF, TGFB, PDCD1 и PD-L1 у пациентов с первичными гломерулопатиями / И. А. Козыро, А. Г. Белькевич, А. В. Сукало, Р. И. Гончарова, Н. В. Никитченко, Н. В. Савина // Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии : тез. XIX конгресса с междунар. участием. – М., 2020. – [Опубл. в журн.] *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.* – 2020. – Т. 65, № 4. – С. 275.

116. Genetic polymorphism of STAT4, PTPN22 and VEGF2578 in children with glomerulopathies / I. Kazyra, A. Sukala, H. Bialkevich, A. Krylova-Alefrenko // 57th ERA-EDTA Congress : abstr. – [Publ.] *Nephrol. Dialys. Transpl.* – 2020. – Vol. 35, suppl. 3. – P. 2125.

117. Козыро, И. А. Клинико-морфологическая характеристика хронических гломерулопатий у детей за 10-летний период по данным одного центра / И. А. Козыро, А. В. Сукало // Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии : тез. XX Рос. конгр. с междунар. участием. – [Опубл. в журн.] *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.* – 2021. – № 4. – С. 254.

118. Association of VEGF and TGF1 genes polymorphisms with serum concentration of gene products in children with lupus nephritis / I. Kazyra, A. Sukalo, H. Bialkevich, A. Krylova-Alefrenko, N. Nikitchenko, R. Goncharova // 58th ERA-



EDTA Congress : abstr. – [Publ.] Nephrol. Dialys. Transpl. – 2021. – Vol. 36, suppl. 1. – P. 550.

119. Predictors of renal outcome in children with ANCA associated vasculitis: results of the ERKNET/ESPN/IPNA survey / M. Marlais, T. Wlodkowski, N. Printza, D. Kronsteiner, R. Brinster, M. Aksenova, I. Ashoor, A. Awan, R. Balasubramanian, B. Basu, Z. Bekassy, O. Boyer, E. Chan, C. Chica, D. Csaicsich, S. Decramer, E. Dorresteijn, M. Drozynska-Duklas, L. Eid, L. Espinosa, V. Ferraris, H. Flögelova, J. Forero-Delgado, V. Gracchi, M. López González, M. Hansen, M. Hattori, N. Hooman, S. Lwin Htun, D. Ivanov, H. G. Kang, V. Karava, I. Kazyra, A. Laurent, A. C. Lungu, S. Marks, A. Maxted, A. Moczulska, R. Mueller, T. Nastausheva, M. Parolin, C. Pecoraro, I. Principi, C. Sanchez-kazi, S. Saygili, R. Schild, M. Shenoy, R. Sinha, A. P. Spizzirri, M. Stack, M. Szczepanska, A. Tsygin, J. Tzeng, V. Urbonas, T. Zhang, J. Zieg, F. Zotta, F. Schaefer, M. Vivarelli, K. Tullus // 53rd ESPN Annual Meeting, Amsterdam, Sept. 2021 : abstr – [Publ.] *Pediatr. Nephrol.* – 2021. – Vol. 36. – P. 3292.

120. VEGF gene rs699947 and rs2010963 polymorphisms and VEGF serum concentration in children with lupus nephritis / I. Kazyra, A. Sukalo, A. Bialkevich, A. Krylova-Alefirenko, N. Nikitchenko, R. Goncharova // 53rd ESPN Annual Meeting, Amsterdam, Sept. 2021 : abstr – [Publ.] *Pediatr. Nephrol.* – 2021. – Vol. 36. – P. 3390.

### **Инструкции по применению**

121. Метод иммуногистохимической диагностики наследственного нефрита (синдрома Альпорта) : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 12.12.2012 г., рег. № 168-1112 / А. В. Сукало, И. А. Козыро, Т. А. Летковская, В. В. Савош, И. В. Сахаров. – Минск, 2013. – 8 с.

122. Метод определения объема обследования и показаний для выполнения нефробиопсий у детей : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 20.12.2012 г., рег. № 167-1112 / И. А. Козыро, А. В. Сукало, Т. А. Летковская, В. В. Савош, И. В. Сахаров. – Минск, 2013. – 8 с.

123. Метод дифференциальной диагностики морфологического типа гломерулопатий : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 20.12.2012 г., рег. № 169-1112 / А. В. Сукало, И. А. Козыро, Т. А. Летковская, В. В. Савош, И. В. Сахаров. – Минск, 2013. – 12 с.

124. Метод прогнозирования течения вторичных гломерулопатий у детей и подростков : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 28.12.2015 г., рег. № 162-1214 / И. А. Козыро, А. В. Сукало, Т. А. Летковская, В. В. Савош, И. В. Сахаров, Н. И. Тур, Е. Д. Черствой. – Минск, 2014. – 12 с.

125. Метод определения вероятности развития сердечно-сосудистых и метаболических нарушений у детей с хроническими гломерулопатиями : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 29.12.2018 г., рег. № 231-1218 / И. А. Козыро, А. В. Сукало, А. В. Солнцева, Н. И. Тур ; УО «Белорусский государственный медицинский университет», УЗ «2-я городская детская клиническая больница г. Минска». – Минск, 2018. – 8 с.

126. Метод прогнозирования неблагоприятного течения гломерулярных болезней почек : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 29.12.2020 г., рег. № 175-1220 / В. В. Савош, Т. А. Летковская, М. В. Дмитриева, Е. Д. Черствый, К. С. Комиссаров, Н. И. Тур, А. В. Крылова-Олефиренко, И. А. Козыро. – Минск, 2020. – 10 с.

### **Прочее**

База данных полиморфной изменчивости по отдельным локусам генов связанных с ангиогенезом (TGFB и VEGF), воспалительным и иммунным ответом (STAT4; RTPN22; PDCD1; PD-L1) у детей с гломерулопатиями и поликистозом почек [Электронный ресурс] : рег. № 1342023381 от 14.08.2020 г. / Ин-т генетики и цитологии Нац. акад. наук Беларуси ; Р. И. Гончарова, А. Г. Белькевич, Н. В. Никитченко, И. А. Козыро // Государственный регистр информационных ресурсов и систем. – Минск, 2020. – Режим доступа: <http://xn--c1akxf.xn--90ais/app/registerIR/75584>. – Дата доступа: 20.09.2021.

## РЭЗІЮМЭ

**Казыра Іна Аляксандраўна**

**Хранічныя гламерулярныя хваробы ў дзяцей: прагназаванне цяжэння, аптымiзацыя дыягностыкі, запаволенне тэмпаў прагрэсавання**

**Ключавыя словы:** гламерулярныя хваробы нырак (ГХ), дзеці, кардыяваскулярная хвароба, маркеры, гены.

**Мэта даследавання:** распрацаваць і навукова абгрунтаваць персанiфікаваны падыход да ранняй дыягностыкі, прафілактыкі развіцця і папярэджання ўскладненняў хранічнай хваробы нырак (ХХН), iнвалiдызацыі і захавання нефралагічнага здароўя на падставе ацэнкі механiзмаў фарміравання і заканамернасцей прагрэсавання хранічных гламерулярных хвароб нырак у дзяцей.

**Метады даследавання:** гістарычны, эпідэміялагічны, клінічны, лабараторна-дыягнастычны, малекулярна-генетычны, статыстычны.

**Атрыманыя вынікі і іх навізна:** атрыманы новыя дадзеныя па эпідэміялогіі, выяўленні прэдыктараў фарміравання і прагрэсавання хранічных ГХ у дзяцей. Распрацаваны мадэлі і класіфікацыйныя схемы прагназавання цяжэння ГП для своєчасовага выяўлення пацыентаў з высокай рызыкай развіцця неспрыяльных падзей і зыходаў. Навукова абгрунтаваны, распрацаваны і ўкаранёны новыя метады дыягностыкі і медыцынскай прафілактыкі ўскладненняў ХХН у дзяцей, якія фарміруюць цяжкую ступень страты здароўя. Прапанавана праграма прафілактыкі прагрэсавання ГП у дзяцей, што прывядзе да паляпшэння дыягнастычных тэхналогій у дзіцячай нефралогіі, павышэння эфектыўнасці праводзімых лячэбных і прэвентыўных нефрапрацэктывных мерапрыемстваў, дасць магчымасць запаволіць прагрэсаванне ў тэрмінальную стадыю ХХН, знізіць iнвалiдызацыю, эканамічныя выдаткі, смяротнасць.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** атрыманыя вынікі могуць быць выкарыстаны для паляпшэння дыягностыкі ГХ ва ўстановах аховы здароўя, якія аказваюць медыцынскую дапамогу дзецям, а таксама ў працэсе падрыхтоўкі студэнтаў педыятрычных факультэтаў медыцынскіх ВНУ і паслядыпломнай адукацыі.

**Галiна прымянення:** педыятрыя, дзіцячая нефралогія, iмуналогія.

**РЕЗЮМЕ****Козыро Инна Александровна****Хронические гломерулярные болезни у детей: прогнозирование течения, оптимизация диагностики, замедление темпов прогрессирования**

**Ключевые слова:** хронические гломерулярные болезни почек (ГП), дети, сердечно-сосудистая болезнь, маркеры, гены.

**Цель исследования:** разработать и научно обосновать персонализированный подход к ранней диагностике, профилактике развития и предупреждению осложнений хронической болезни почек (ХБП), инвалидизации и сохранению нефрологического здоровья на основании оценки механизмов формирования и закономерностей прогрессирования хронических гломерулярных болезней почек у детей.

**Методы исследования:** исторический, эпидемиологический, клинический, лабораторно-диагностический, молекулярно-генетический, статистический.

**Полученные результаты и их новизна:** получены новые данные по эпидемиологии, выявлению предикторов формирования и прогрессирования хронических ГП у детей. Разработаны модели и классификационные схемы прогнозирования течения ГП для своевременного выявления пациентов с высоким риском развития неблагоприятных событий и исходов. Научно обоснованы, разработаны и внедрены новые методы диагностики и медицинской профилактики осложнений ХБП у детей, формирующих тяжелую степень утраты здоровья. Предложена программа профилактики прогрессирования ГП у детей, что приведет к улучшению диагностических технологий в детской нефрологии, повышению эффективности проводимых лечебных и превентивных нефропротективных мероприятий, позволит замедлить прогрессирование в терминальную стадию ХБП, снизить инвалидизацию, экономические затраты, смертность.

**Рекомендации по использованию:** полученные результаты могут быть использованы для улучшения диагностики ГП в учреждениях здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь детям, а также в процессе подготовки студентов педиатрических факультетов медицинских ВУЗов и последипломного образования.

**Область применения:** педиатрия, детская нефрология, иммунология.

## SUMMARY

**Kazyra Ina Alexandrovna**

### **Chronic glomerular diseases in children: prediction of the course, optimization of diagnosis, slowing down the rate of progression**

**Keywords:** chronic glomerular diseases (GP), children, cardiovascular disease, markers, genes.

**Aim of the study:** to develop and scientifically substantiate a personalized approach to early diagnosis, prevention of development and prophylaxis of complications of chronic kidney disease (CKD), disability and preservation of nephrological health based on an assessment of the mechanisms of formation and patterns of progression of chronic glomerular kidney diseases in children.

**Research methods:** historical, epidemiological, clinical, laboratory and diagnostic, molecular genetics, statistical.

**The results and their novelty:** new data on epidemiology, identification of predictors of the formation and progression of chronic GP in children have been obtained. Models and classification schemes for predicting the course of GP have been developed for the timely identification of patients with a high risk of adverse events and outcomes. Scientifically substantiated, developed and implemented in practice new methods for diagnosing and medical prevention of complications of CKD in children that form a severe degree of health loss. A program has been proposed to prevent the progression of GP in children, which will lead to an improvement in diagnostic technologies in pediatric nephrology, an increase in the effectiveness of ongoing therapeutic and preventive kidneys protective measures, will slow down the progression to the end stage renal disease, reduce disability, economic costs, and mortality.

**Recommendations for use:** the results of the study can be used to improve the diagnosis of glomerular diseases in healthcare institutions providing medical care to children, as well as in the process of preparing students of pediatric faculties of medical universities and postgraduate education.

**Area of application:** pediatrics, pediatric nephrology, immunology.

Подписано в печать 11.02.22. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Херох office».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 3,02. Уч.-изд. л. 3,4. Тираж 60 экз. Заказ 52.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.