

© М.Е. Аксенова, Н.Е. Конькова, К.М. Тутельман, 2020
УДК 616.61-002-056.7 : 616.12-008.331 +616.61]-053.2

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-78-84

М.Е. Аксенова^{1*}, Н.Е. Конькова¹, К.М. Тутельман²

УРОВЕНЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С Х-СЦЕПЛЕННЫМ СИНДРОМОМ АЛЬПОРТА

¹Отдел наследственных и приобретенных болезней почек имени профессора М.С. Игнатовой, ²отделение функциональной диагностики, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: определить роль уровня среднего артериального давления в прогрессировании нефропатии у детей с Х-сцепленным синдромом Альпорта. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В одноцентровое ретроспективное включено 69 детей с Х-сцепленным синдромом Альпорта (возраст $9,5 \pm 4,2$ года, мальчиков/девочек (М/Д) – 47/22, рСКФ 109 ± 17 мл/мин/1,73 м²) с длительностью катамнеза 4 [3;5] года и кратностью обследования не реже 1 раза в год. В динамике определяли рСКФ, суточную протеинурию (мг/м²/сут); выполняли суточное мониторирование артериального давления (СМАД). Уровень среднего артериального давления (САД) был стандартизирован по полу, возрасту, росту пациентов. Прогрессирование болезни оценивали по конечной точке – снижению рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м². **РЕЗУЛЬТАТЫ.** САД <50 % имели 27 детей (М/Д=13/14), САД в пределах 50–90 % – 33 пациента (М/Д=25/8), САД ≥90 % – 9 человек (М/Д=9/0). Темпы снижения рСКФ (мл/год) были выше у мальчиков по сравнению с девочками ($-3[-0,8;-4,7]$ vs $0,2[-0,4;2]$; $\chi^2=21,15587$, $p=0,007$), у пациентов с САД ≥90 % ($-3[-7,5;-1,8]$) vs 50 % ≤ САД <90 % ($-2,3[-6;2,3]$ vs САД ≤ 50 % ($0,65[-2,65;2]$); $p_{1,3}=0,009$), у детей с протеинурией ($-2,5[-7;0,5]$) vs у детей без протеинурии ($0,2[-4;3]$); $p=0,002$). Риск снижения рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² был выше у пациентов с артериальной гипертензией (OR=5,33, 95 % CI 1,75;16,22), особенно при ее сочетании с протеинурией (OR=7,08, 95 % CI 2,46; 20,39). САД <50 % было достоверно связано с риском достижения конечной точки в группе мальчиков и среди пациентов с протеинурией. Мужской пол и протеинурия были независимыми факторами, ассоциированными с повышенным риском снижения рСКФ <60 мл/мин/1,73 м². **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Среднее артериальное давление ≥ 90 %, особенно в сочетании с протеинурией, – фактор риска прогрессирования нефропатии у детей с синдромом Альпорта; уровень САД <50 % связан со снижением риска прогрессирования нефропатии у мальчиков и пациентов с протеинурией; мужской пол и протеинурия являются независимыми факторами, ассоциированными с риском прогрессирования нефропатии при синдроме Альпорта.

Ключевые слова: дети, синдром Альпорта Х-сцепленный, артериальное давление, мониторирование давления амбулаторное, гипертензия, протеинурия, скорость клубочковой фильтрации, хроническая почечная недостаточность

М.Е. Aksenova^{1*}, N.E. Konkova¹, K.M. Tutelman²

BLOOD PRESSURE LEVEL AND PROGRESSION OF RENAL DISEASE IN CHILDREN WITH X-LINKED ALPORT SYNDROME

¹Nephrology Department, ²Functional diagnostics department, Y. Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics at N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

AIM: The aim was to determine the significance of blood pressure level on progression of renal failure in children with X-linked Alport syndrome. **PATIENTS AND METHODS.** eGFR, urine proteins (mg/m²/day), mean day blood pressure – MBP (normalized for sex, age, height) were assessed in retrospective single center study. **RESULTS.** A 69 children (age 9.49 ± 4.18 years, M/F=47/22, eGFR= 109 ± 17.36 ml/min/1.73m²) were followed for 4[3;5] years. The 27 pts (M/F=13/14) had MBP<50%, the 33 children (M/F=25/8) – MBP 50-90% and pts (M/F=9/0) – MBP≥90%. Rate of eGFR decline was higher in male ($-3[-0.8;-4.7]$ vs $0.2[-0.4;2]$; $\chi^2=21.15587$, $p=0.0067$), in pts with MBP ≥90% ($0.65[-2.65;2]$ vs $-2.3[-6;2.3]$ vs $-3[-7.5;-1.8]$ in 1st, 2nd and 3 groups, respectively; $p_{1,3}=0.0091$) and proteinuria ($-2.5[-7;0.5]$ vs $0.2[-4;3]$; $p=0.0018$). Patients with blood hypertension had high risk of renal failure (OR=5.33, 95 % CI 1.75;16.22), especially in cases of proteinuria (OR=7.08, 95 % CI 2.46;20.39). MBP<50% associated with low risk of renal disease progression (OR=0.83, 95 % CI 0.31;2.2), especially in boys and protein-

Контактная информация:

*Аксенова М.Е. 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская 2. Отдел наследственных и приобретенных болезней почек, НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И.Пирогова. Тел.: +7(495)4832183; e-mail: maksyonova@pedklin.ru. ORCID: 0000-0002-3699-1884

Corresponding author:

*M.E. Aksenova. 125412, Russian Federation, Moscow, Taldomskaya str. 2. Y. Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics at N. Pirogov Russian National Research Medical University, Nephrology Department. Phone: +7(495)4832183; e-mail: maksyonova@pedklin.ru. ORCID: 0000-0002-3699-1884

uric patients. The male gender and proteinuria are independent risk factors for eGFR decline. **CONCLUSIONS.** MBP $\geq$ 90% is associated with renal disease progression, especially in case of proteinuria; the MBP $<$ 50% reduced the risk of eGFR decline in male and proteinuric patients with Alport syndrome; the male gender and proteinuria are independent risk factors for renal disease progression in children with Alport syndrome.

Keywords: children, Alport syndrome X-linked, blood pressure, blood pressure monitoring ambulatory, blood hypertension, proteinuria, glomerular filtration rate, chronic renal failure

Для цитирования: Аксенова М.Е., Конькова Н.Е., Тутельман К.М. Уровень артериального давления и прогрессирование патологии почек у детей с X-сцепленным синдромом Альпорта. *Нефрология* 2020;24(6):78-84. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-78-84

For citation: Aksenova M.E., Konkova N.E., Tutelman K.M. Blood pressure level and progression of renal disease in children with X-linked Alport syndrome. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(6):78-84 (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-78-84

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) является основным осложнением хронических болезней почек (ХБП) и модифицируемым фактором риска их прогрессирования. Уровень среднего артериального давления (САД) отражает взаимодействие сердечного выброса и системной резистентности сосудов, коррелирует с уровнем систолического и диастолического артериального давления (АД), поэтому является предиктором развития кардиоваскулярных событий [1–3] и снижения функции почек [4–7].

Проспективное мультицентровое исследование ESCAPE (Effect of Strict blood pressure Control and ACE inhibition on Progression of CRF in pediatric patients) показало более высокую пятилетнюю почечную выживаемость детей с уровнем среднего артериального давления на терапии рамиприлом менее 50% по сравнению с пациентами, чей уровень САД превышал 50% [7]. На основе этих данных Европейское общество по артериальной гипертензии (ESH) [8] и KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) [9] рекомендуют целевой уровень САД менее 50% нормального распределения по полу, возрасту и росту для пациентов с протеинурией, а Американская педиатрическая академия (AAP) [10] – для всех детей и подростков с ХБП.

До настоящего момента исследование ESCAPE остается единственным, показавшим преимущество интенсивного контроля уровня среднего артериального давления для замедления темпов прогрессирования патологии почек. Другие исследования АГ, проведенные у детей и молодых взрослых, не имели столь убедительных результатов [11–13]. В исследовании ESCAPE доминировали пациенты с гиподисплазией почек и аномалиями развития органов мочевой системы (n=264, 68,5%), а доля случаев гломерулопатий и врожденных/наследственных болезней почек (без уточнения нозологических форм) составила 13,5%

(n=52) и 18% (n=69) соответственно. Кроме того, на момент включения все пациенты имели снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) с медианой 45 мл/мин/1,73 м². Таким образом, значение уровня САД для прогрессирования отдельных наследственных заболеваний, особенно на стадии сохранной скорости клубочковой фильтрации, в настоящее время остается неясным.

Целью исследования была оценка значения уровня САД для прогрессирования нефропатии у детей с X-сцепленным синдромом Альпорта.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В одноцентровое неконтролируемое ретроспективное пилотное исследование были включены дети 5–14 лет с генетически или морфологически подтвержденным X-сцепленным синдромом Альпорта, рСКФ $>$ 60 мл/мин/1,73 м² и наблюдавшиеся в динамике не менее 3 лет с кратностью не менее 1 раза в год при наличии информированного согласия законных представителей и пациентов. Критериями исключения были: возраст младше 5 лет и старше 14 лет, наличие сопутствующих заболеваний и текущей терапии, сопровождающихся развитием артериальной гипертензии, наличие заболеваний, влияющих на почечный прогноз пациентов (IgA-нефропатия, сахарный диабет, грубые аномалии развития почек, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря и др.).

Молекулярно-генетическое исследование включало клиническое секвенирование экзона с секвенированием экзонов и смежных 5-нуклеотидных участков интронов генов, среднее покрытие целевых фрагментов – более 350x; метод секвенирования нового поколения (NGS, *Ion PGM*) с использованием панели генов *COL4A3-A5* (n=41), анализ ДНК проводился методом парно-концевого чтения (2x151 п.о.), среднее покрытие – не менее 70–100x кодирующих областей

участков ДНК генов. Анализ данных секвенирования экзона проводился с применением автоматического алгоритма предсказания патогенности замен (PolyPhen2-HVAR, PolyPhen2-HDIV, SIFT, LRP, MutationTaster), расчета эволюционной консервативности позиций (PlastCons, PhyloP).

С целью морфологического подтверждения Х-сцепленного синдрома Альпорта, наряду со световой иммунофлюоресцентной микроскопией нефробиоптата, были проведены электронная микроскопия и метод непрямой иммунофлюоресценции с антителами к $\alpha 3$ и $\alpha 5$ цепям коллагена IV типа для определения уровня их экспрессии в почечной ткани.

Все дети были обследованы в отделении наследственных и приобретенных болезней почек имени профессора М.С. Игнатовой НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по единому плану (на период включения и в катамнезе), включая стандартное клинико-лабораторное обследование, определение рСКФ по формуле Шварца (норма 90–130 мл/мин/1,73 м²) [14], суточной протеинурии, стандартизированной к площади поверхности тела ребенка (норма <100 мг/м²/сут; критерий протеинурии нефротического уровня – экскреция белка с мочой >960 мг/м²/сут). Всем пациентам проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с использованием мониторов BPLab (ООО «Петр Телегин») и Spacelabs 90207 (Spacelabs Healthcare); показатели СМАД были стандартизированы по полу, возрасту и росту детей [8]. Критерием артериальной гипертензии являлся стандартизированный уровень среднего дневного и/или ночного систолического и/или диастолического АД $\geq 95\%$.

На момент проведения исследования большинство пациентов получало терапию ингибиторами ангиотензин-превращающего превращающего фермента (иАПФ) с нефропротективной и/или антигипертензивной целью, назначенную «офф-лейбл» с согласия законных представителей [8–10, 15].

В ходе наблюдения (Me 5 [3;7] лет) большинство детей (n=58, q=0,84) были обследованы с кратностью 1 раз в 6–8 мес, остальные (n=11, q=0,16) – 1 раз в 11–12 мес.

В зависимости от уровня САД на протяжении всего периода наблюдения дети были разделены на 3 группы: 1 группа – пациенты со стабильным уровнем САД <50% (в тексте используется также термин «низкое в пределах нормы» АД), 2 группа – пациенты с уровнем САД в пределах 50–90%

и 3 группа – дети с САД $\geq 90\%$ (неконтролируемым АД). Прогрессирование болезни оценивали по конечной точке – снижению рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² (ХБП 3 ст).

Статистический анализ данных проводили с использованием программы «Statistica 10» (StatSoft Russia). Характер распределения признаков проверяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные признаки представлены как средние значения и стандартная ошибка среднего значения ($M \pm m$) – при нормальном распределении параметров и как медиана и квартильные отклонения ($Me[Q1;Q3]$) – при распределении, отличающемся от нормального. Качественные показатели выражались в долях (q) или абсолютных значениях (n). Для сравнения связанных групп использовали парный критерий Стьюдента (распределение признаков близко к нормальному) и непараметрический U-критерий Манна–Уитни–Уилкоксона (распределение, отличное от нормального). С целью выявления и оценки связи между признаками в зависимости от его распределения использовали коэффициент корреляции Пирсона или Спирмана. Метод Каплана–Майера применяли для анализ почечной выживаемости, а для их сравнения был использован лог-ранговый тест. Сравнение групп по распространенности какого-либо фактора (исхода) проводилось определением отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом. Для определения вклада отдельных факторов на прогрессирование нефропатии проводился однофакторный, апостериорный (тест Тьюки) и дисперсионный (тест Крускала–Уоллиса) анализы. Достоверными считали различия и связи при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В период с января 2013 г. по сентябрь 2014 г. в исследование были включены 69 детей с Х-сцепленным синдромом Альпорта (возраст – $9,49 \pm 4,18$ года, M/D=47/22), подтвержденным генетическими (n=58) и морфологическими (n=11) методами обследования. На момент включения рСКФ составила 109 ± 17 мл/мин/1,73 м², снижение рСКФ имели 11 детей (q=0,16), артериальную гипертензию по данным СМАД – 7 детей (q=0,1), протеинурию – 33 ребенка (q=0,48) (из них 10 пациентов (q=0,14) протеинурию нефротического уровня). Терапию иАПФ получали 31 ребенок (q=0,45) на момент начала и 65 пациентов (q=0,94) в конце исследования в средней дозе по рамиприлу $2,8 \pm 1,1$ и $4,1 \pm 1,4$ мг/м² соответственно. Уровень САД <50% (1 группа)

Таблица 1 / Table 1

**Характеристика групп детей с X-сцепленным синдромом Альпорта
в зависимости от уровня среднего артериального давления**
Baseline characteristics of groups of children with X-linked Alport syndrome

Показатели	1 группа (n=27)	2 группа (n=33)	3 группа (n=9)	Значения p*
Возраст, лет (M±m)	8,79±3,79	8,8±3,71	12,8±3,9	p ₁₋₃ =0,04 p ₂₋₃ =0,041
Мальчики, q	0,48	0,76	1	p ₁₋₃ =0,043
Артериальная гипертензия, q	0	0	0,78	p ₁₋₃ =0,008 p ₂₋₃ =0,009
Протеинурия (протеинурия нефротического уровня), q	0,41 (0) **	0,45 (0,12)**	0,78 (0,66)**	**p ₁₋₃ =0,012 **p ₂₋₃ =0,032
Протеинурия, мг/м ² /сут (M±m)	133,4±19,8	314,8±51,4	1748,5±1511,8	p ₁₋₃ =0,009 p ₂₋₃ =0,011
рСКФ, мл/мин/м ² (M±m)	108,8±3,8	103,3±15,6	83,8±13,8	p ₁₋₃ =0,046 p ₂₋₃ =0,048
рСКФ<90 мл/мин/1,73 м ² , q	0,07	0,09	0,67	p ₁₋₃ =0,031 p ₂₋₃ =0,041
Доза иАПФ по рамиприлу, мг/м ² /сут (M±m)	2,1±0,5	2,2±1,8	4,1±2,1	p ₁₋₃ =0,041 p ₂₋₃ =0,043

Примечание. q – частота; * приведены статистически достоверные межгрупповые различия.

на протяжении наблюдения имели 27 детей (M/D=13/14), САД в пределах 50–90% (2 группа) – 33 пациента (M/D=25/8), САД≥90% (3 группа) – 9 человек (M/D=9/0). Последняя группа пациентов была представлена исключительно мальчиками, преимущественно подросткового возраста, имевшими на момент включения в исследование протеинурию нефротического уровня и снижение рСКФ в 2/3 случаев (табл. 1).

За период наблюдения ни один из пациентов 1 группы не достиг конечной точки исследования; снижение рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² отмечалось у 5 детей во 2 группе и у 6 пациентов в 3 группе (q₁=0, q₂=0,18, q₃=0,77). Кумулятивная почечная выживаемость без прогрессирования нефропатии была достоверно ниже у детей с уровнем САД ≥90% по сравнению с детьми с САД <90% на протяжении периода наблюдения (рис. 1).

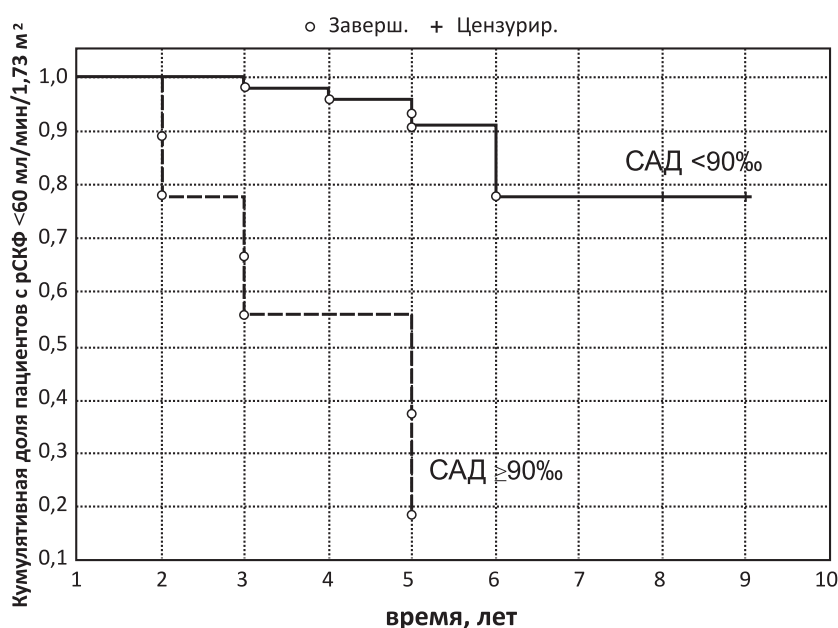


Рисунок 1. Кумулятивная доля пациентов с рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² в зависимости от уровня среднего артериального давления (САД): лог-ранговый тест, p < 0,001

Figure 1. Kaplan-Meier survival curves for eGFR<60 ml/min/1,73 m² of mean blood pressure level in children with X-linked Alport syndrome: log-rang test, p < 0,001

Наиболее неблагоприятный прогноз имели пациенты с САД ≥90% с протеинурией и без протеинурии имели более низкую почечную выживаемость в сравнении с детьми с контролируемым САД. Среди последних случаи прогрессирования нефропатии наблюдали чаще в подгруппе с протеинурией (рис. 2).

Темпы снижения рСКФ были выше у мальчиков по сравнению с девочками (-3[-0,8;-4,7] мл/год vs 0,2[-0,4;2 мл/год]; $\chi^2=21,15587$, p = 0,007), у пациентов с неконтролируемым АД (0,65[-2,65;2] vs -2,3[-6;2,3] vs -3[-7,5;-1,8] в группах 1, 2 и 3 соответственно; p₁₋₃=0,00), у детей с протеинурией в сравнении с пациентами без протеинурии (-2,5[-7;0,5] vs 0,2[-4;3]; p=0,002).

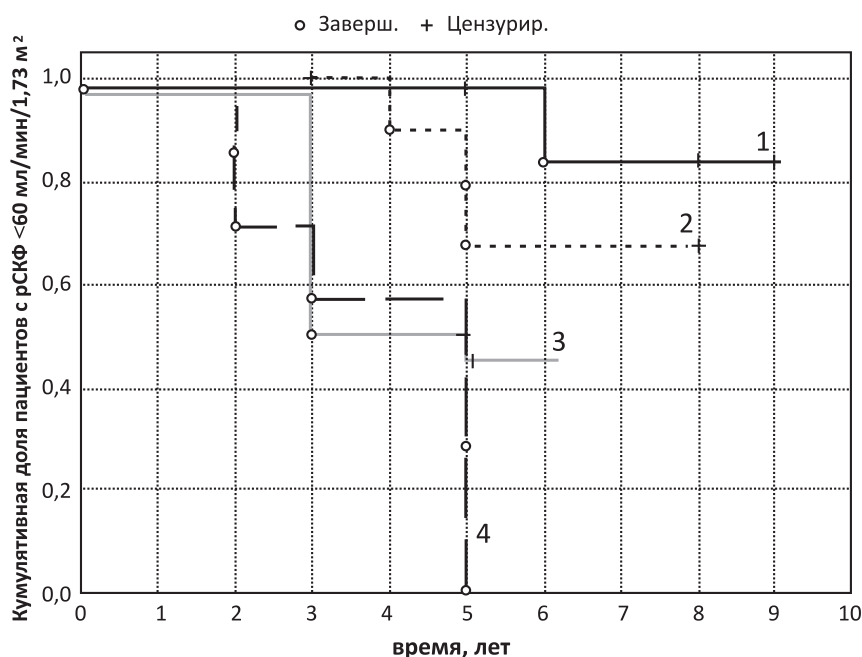


Рисунок 2. Кумулятивная доля пациентов с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² в зависимости от уровня среднего артериального давления (САД) и наличия протеинурии (Pr): САД < 90% Pr- (1), САД < 90% Pr+ (2), САД ≥ 90% Pr- (3), САД ≥ 90% Pr+; лог-ранговый тест, $p_{1-2}=0,031$, $p_{1-4}=0,00000$.

Figure 2. Kaplan-Meier survival curves for chronic kidney failure (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) of mean blood pressure level (MBP) and proteinuria (Pr) in children with X-linked Alport syndrome: MBP < 90% Pr- (1), MBP < 90% Pr+ (2), MBP ≥ 90% Pr- (3), MBP ≥ 90% Pr+; log-rang test, $p_{1-2}=0,031$, $p_{1-4}=0,00000$.

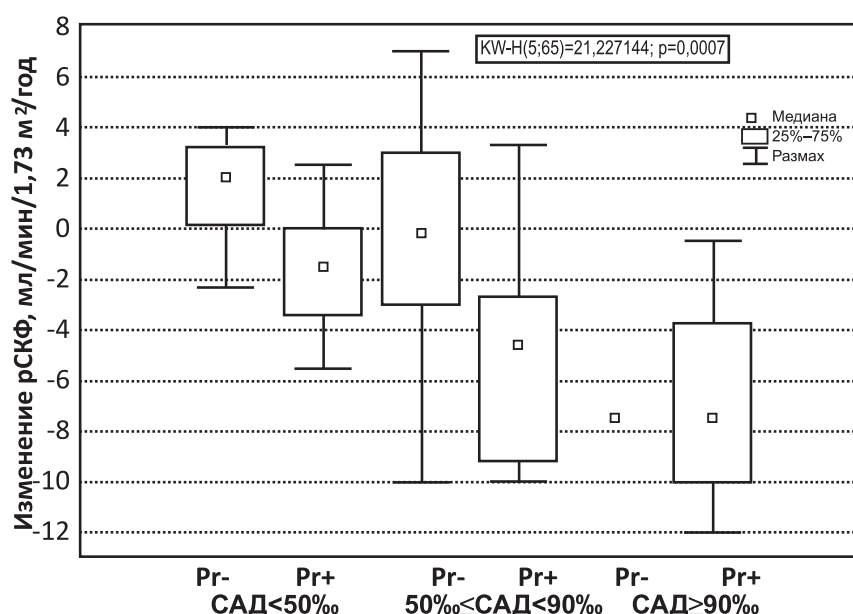


Рисунок 3. Темпы снижения рСКФ (Δ рСКФ, Me[QIR]) в зависимости от уровня среднего артериального давления (САД) и наличия протеинурии (Pr)

Figure 3. The eGFR change (Δ eGFR, Me[QIR]) depending on proteinuria and mean blood pressure level in children with X-linked Alport syndrome

Риск снижения рСКФ < 60 мл/мин/м² был достоверно выше у пациентов с неконтролируемым АД (OR=5,33, 95% CI 1,75;16,22), особенно в случае наличия протеинурии (OR=7,08, 95% CI 2,46;20,39). Пациенты с уровнем САД < 50% име-

ли недостоверно более низкий риск развития ХБП 3 ст. по сравнению с детьми, чей уровень САД был в пределах 50–90% (OR=0,83, 95% CI 0,31;2,2). В сравнении с САД < 50% более высокий нормальный уровень САД ($50\% \leq \text{САД} < 90\%$) был ассоциирован с прогрессированием нефропатии у мальчиков ($p=0,008$), а также у пациентов с протеинурией ($p=0,0012$).

Независимо от уровня САД, темпы снижения рСКФ/год были выше у детей с протеинурией (рис. 3).

Мультифакториальный анализ показал, что независимыми факторами, ассоциированными со снижением рСКФ у детей с синдромом Альпорта, являются мужской пол и протеинурия (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе влияния уровня САД на прогрессирование нефропатии у пациентов с X-сцепленным синдромом Альпорта мы установили, что более высокий риск снижения рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² имеют пациенты с неконтролируемым уровнем среднего артериального давления, особенно при наличии протеинурии. В то же время, низкий в пределах нормы уровень САД ассоциирован с более медленными темпами прогрессирования нефропатии у мальчиков и детей с протеинурией.

Значение артериальной гипертензии, как фактора риска прогрессирования нефропатий, хорошо известно [16–18]. Более сложным является вопрос об оптимальном целевом уровне

АД в пределах нормальных значений: должен ли он быть универсальным для всех пациентов или должен определяться их индивидуальными характеристиками (пол, возраст, характер заболевания и др.). Ранее были предприняты попытки определить

Таблица 2 / Table 2

Значение отдельных факторов риска для достижения конечной точки исследования по данным мультифакторного анализа
Multivariate analysis of predictive factors for CKD stage 3 in patients with Alport syndrome

Факторы риска	χ^2	p
Уровень САД	5,472	0,065
Протеинурия	12,554	0,003
Мужской пол	7,107	0,008

влияние уровня артериального давления на темпы снижения СКФ у пациентов с определенными нозологическими формами нефропатий [11–13]. Сравнительный ретроспективный анализ динамики функции почек у детей с почечной гиподисплазией, включенных в национальный регистр ItalKid (n=164, возраст Me 9 лет, pСКФ Me 50 мл/мин/1,73 м², 41 пациент на терапии иАПФ на протяжении более 2 лет), показал, что, несмотря на статистически значимое снижение уровня артериального давления в динамике наблюдения у детей на фоне иАПФ (систолическое АД <50% по сравнению с 75% в контроле, диастолическое АД – 50% по сравнению с >50% в контроле), скорость снижения pСКФ за год не отличалась по группам [11].

Не было получено различий в темпах изменения pСКФ у детей и юношей (n=27, возраст 12±1 год, Me клиренса креатинина 127 мл/мин/1,73 м², катамнез 5 лет) с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью в зависимости от уровня АД (<50% и <95%) на фоне приема блокаторов ангиотензиновой системы: в обеих группах отмечалось значимое снижение скорости клубочковой фильтрации в динамике [12]. Расширение выборки до 558 человек за счет включения молодых взрослых с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек (возраст 15–49 лет, pСКФ>60 мл/мин/1,73 м², катамнез 5 лет) также не позволило выявить различий в темпах прогрессирования нефропатии в зависимости от уровня артериального давления: ΔpСКФ составили -2,9 и -3,0 мл/мин/1,73 м² в группах с АД <50% и ≥50% соответственно [13].

Вероятно, более низкий в пределах нормы уровень АД имеет дополнительное положительное значение только у определенных пациентов. Так, *post hoc* анализ в исследовании ESCAPE показал, что замедление темпов прогрессирования на фоне интенсивного контроля артериального давления имели дети с гломерулярными болезнями и протеинурией [7]. Согласно исследованию S. Furth

et al. [19], объединившего данные регистров Европейского «ESCAPE» и Северо-Американского «CKid», риск ХБП 5 стадии на 43% выше у детей с гломерулярными заболеваниями по сравнению с негломерулярными, при этом время развития ХБП 5 стадии зависит от исходной pСКФ и степени протеинурии и варьирует от >10 лет (pСКФ 45–90 мл/мин/1,73 м² и протеинурии <0,5 мг/мг креатинина) до 0,8 лет (pСКФ 15–30 мл/мин/1,73 м², белок мочи >2 мг/мг креатинина). Результаты нашего исследования также продемонстрировали, что низкое в пределах нормальных значений САД по сравнению с САД на уровне 50–90% ассоциировано с риском развития ХБП 3 ст. у пациентов с протеинурической стадией нефропатии при синдроме Альпорта. Кроме того, нами показано, что уровень САД<50% статистически значимо уменьшает скорость прогрессирования нефропатии у мальчиков. По мультифакторному анализу мы установили, что САД, в отличие от мужского пола и наличия протеинурии, вероятно, не имеет независимой связи с прогрессированием нефропатии в исследованной выборке пациентов.

Данное исследование имеет ряд ограничений, которые потенциально могли повлиять на полученные результаты: относительная малочисленность выборки и незначительный срок катамнестического наблюдения, возрастные ограничения включенных пациентов (из исследования были исключены дети младше 5 лет и подростки старше 14 лет жизни), нами не учитывалось возможное влияние разных генетических вариантов *COL4A5* и терапии иАПФ на исходы пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные результаты подтверждают представления о значении артериальной гипертензии как фактора риска прогрессирования патологии почек, а также указывают на то, что уровень САД<50% может быть связан с улучшением прогноза детей с высоким риском прогрессирования нефропатии при X-сцепленном синдроме Альпорта – мальчиков и пациентов с протеинурией.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Sesso HD, Stampfer MJ, Rosner B et al. Systolic and diastolic blood pressure, pulse pressure, and mean arterial pressure as predictors of cardiovascular disease risk in Men. *Hypertension* 2000(5):801-807. doi: 10.1161/01.hyp.36.5.801
2. Cui X, Zhao Q, Yu J et al. Cumulative mean arterial pressure and risks of adverse cardiac and cerebrovascular events: a prospective cohort study of 53,813 adults. *J Hum Hypertens* 2018(32):585-593. doi: 10.1038/s41371-018-0075-9

3. Papaioannou TG, Protogerou AD, Vrachatis D et al. Mean arterial pressure values calculated using seven different methods and their associations with target organ deterioration in a single-center study of 1878 individuals. *Hypertens Res* 2016(9):640-647. doi: 10.1038/hr.2016.41
4. Ku E, Glidden DV, Johansen KL et al. Association between strict blood pressure control during chronic kidney disease and lower mortality after onset of end-stage renal disease. *Kidney Int* 2015(87):1055-1060. doi: 10.1038/ki.2014.376
5. Yang H, Guo X, Zhang X et al. The relationship between mean arterial pressure and decreased glomerular filtration rate in rural areas of Northeast China. *BMC Nephrol* 2015(16):137. doi: 10.1186/s12882-015-0115-4
6. Appel LJ, Wright JT, Greene T et al. Collaborative Research Group: Intensive blood pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010(363):918-929. doi: 10.1056/NEJMoa0910975
7. ESCAPE Trial Group, Wühl E, Trivelli A et al. Strict blood pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med* 2009(361):1639-1650. doi: 10.1056/NEJMoa0902066
8. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens* 2016(10):1887-1920. doi: 10.1097/HJH.0000000000001039
9. KDIGO CLINICAL PRACTICE GUIDELINE ON THE MANAGEMENT OF BLOOD PRESSURE IN CHRONIC KIDNEY DISEASE. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-BP-Management-GL-public-review-draft-8Feb2020.pdf>
10. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM et al. SUBCOMMITTEE ON SCREENING AND MANAGEMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE IN CHILDREN. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2017(3):pii:e20171904. doi: 10.1542/peds.2017-1904
11. Ardisino G, Vigañó S, Testa S et al. No clear evidence of ACEi efficacy on the progression of chronic kidney disease in children with hypodysplastic nephropathy – Report from the ItalKid Project database. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2007(9):2525-2530. doi: 10.1093/ndt/gfm237
12. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD et al. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2014(24):2255-2266. doi: 10.1056/NEJMoa1402685
13. Cadnapaphornchai MA, McFann K, Strain JD et al. Prospective change in renal volume and function in children with ADPKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009(4):820-829. doi: 10.2215/CJN.02810608
14. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Suppl* 2013 JANUARY 3; 150
15. Savige J, Gregory M, Gross O et al. Expert Guidelines for the Management of Alport Syndrome and Thin Basement Membrane Nephropathy. *JASN* 2013(3):364-375. doi: 10.1681/ASN.2012020148
16. Reynolds BC, Roem JL, Ng DKS et al. Association of Time-Varying Blood Pressure With Chronic Kidney Disease Progression in Children. *JAMA Netw Open* 2020(2):e1921213. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.21213
17. Fathallah-Shaykh SA, Flynn JT, Pierce CB et al. Progression of pediatric CKD of nonglomerular origin in the CKiD cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015(4):571-577. doi: 10.2215/CJN.07480714
18. Warady BA, Abraham AG, Schwartz GJ et al. Predictors of Rapid Progression of Glomerular and Nonglomerular Kidney Disease in Children and Adolescents: The Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Cohort. *Am J Kidney Dis* 2015(6):878-888. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.01.008
19. Furth SL, Pierce C, Hui WF et al. Effect of Strict Blood Pressure Control and ACE Inhibition on the Progression of CRF in Pediatric Patients (ESCAPE) Study Investigators. Estimating Time to ESRD in Children With CKD. *Am J Kidney Dis* 2018(6):783-792. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.12.011

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

Аксенова Марина Евгеньевна, кан. мед наук
125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Отдел наследственных и приобретенных болезней почек, НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Тел.: +7(495)4832183; e-mail: maksyonova@pedklin.ru. ORCID: 0000-0002-3699-1884

Конькова Наталья Евгеньевна, кан. мед наук
125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2. НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, зав. отделением нефрологии. Тел.: +7(495)4832192; e-mail: nkonkova@pedklin.ru. ORCID: 0000-0003-3182-5892

Тутельман Константин Моисеевич, кан. мед наук
125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2. НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, врач-кардиолог отделения функциональной диагностики. Тел.: +7(495)4833105; e-mail: ktutelman@pedklin.ru. ORCID: 0000-0002-1821-6972

About the authors:

Marina E. Aksenova, MD, PhD
Affiliations: 125412, Russian Federation, Moscow, Taldomskaya str. 2. Y. Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics at N. Pirogov Russian National Research Medical University, Nephrology Department. Phone: +7(495)4832183; e-mail: maksyonova@pedklin.ru. ORCID: 0000-0002-3699-1884

Natalia E. Konkova, MD, PhD
Affiliations: 125412, Russian Federation, Moscow, Taldomskaya str. 2. Y. Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics at N. Pirogov Russian National Research Medical University, Head of Nephrology Department. Phone: +7(495)4832192; e-mail: nkonkova@pedklin.ru. ORCID: 0000-0003-3182-5892

Konstantin M. Tutelman
Affiliations: 125412, Russian Federation, Moscow, Taldomskaya str. 2. Y. Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics at N. Pirogov Russian National Research Medical University, cardiologist of the functional diagnostics department. Phone: +7(495)4833105; e-mail: ktutelman@pedklin.ru. ORCID: 0000-0002-1821-6972

Поступила в редакцию: 20.06.2020

Принята в печать: 20.10.2020

Article received: 20.06.2020

Accepted for publication: 20.10.2020