

Обзор

Современные методы профилактики прогрессирования хронической болезни почек у детей

Утц И.А., Немцева Л.А., Самсонов И.Ю., Утц Д.С.

ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России

Поступила в редакцию 09 февраля 2024 г., Принята в печать 17 февраля 2024 г.

© 2024, Утц И.А., Немцева Л.А., Самсонов И.Ю., Утц Д.С.
© 2024, Психосоматические и интегративные исследования

Резюме:

Множество научных исследований, изучает и описывает хроническую болезнь почек (ХБП) у детей с врожденными пороками развития мочевыводящих путей в различных регионах РФ. Для усовершенствования ранней диагностики и оптимизации мероприятий по профилактике ХБП в раннем детском возрасте необходимо разработать регистр в каждом регионе, для оценки частоты, структуры и динамики течения болезни и алгоритм мониторинга ХБП.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, дети, профилактика, диагностика, врожденный порок развития.

Библиографическая ссылка: Утц И.А., Немцева Л.А., Самсонов И.Ю., Утц Д.С. Современные методы профилактики прогрессирования хронической болезни почек у детей. Психосоматические и интегративные исследования 2024; 10: 0102.

Review

Modern methods for prevention of progression of chronic kidney disease in children

Utz I.A., Nemtseva L. A., Samsonov I. Yu., Utz D.S.

FBGOU VO Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky Ministry of Health of Russia

Received on 09 February 2024, Accepted on 17 February 2024

© 2024, Utz I.A., Nemtseva L. A., Samsonov I. Yu., Utz D.S.
© 2024, Psychosomatic and Integrative Research

Summary:

Many scientific studies study and describe chronic kidney disease (CKD) in children with congenital malformations of the urinary tract in various regions of the Russian Federation. To improve early diagnosis and develop measures for the prevention of CKD in early childhood, it is necessary to develop a register in each region to assess the frequency, structure and dynamics of the disease and an algorithm for monitoring CKD.

Keywords: CKD (chronic kidney disease), children, prevention, diagnosis, congenital malformation.

Cite as Utz I.A., Nemtseva L. A., Samsonov I. Yu., Utz D.S. Modern methods for prevention of progression of chronic kidney disease in children. Psychosomatic and Integrative Research 2024; 10: 0102.

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) относится к состоянию со стойким нарушением функции почек, характеризующееся их повреждением и/или снижением в различной степени клиренсной функции в течение трех и более месяцев. ХБП является серьезной проблемой мирового здравоохранения. Так, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) включила информацию о почечных и урологических заболеваниях в список отслеживаемых по смертности во всем мире, но без уточнения возрастной структуры [1].

Частота неонатальной ХБП составляет примерно 1 на 10 тысяч живорожденных, в то же время терминальная стадия встречается у 7,1 на миллион данной возрастной когорты [2].

Согласно исследованиям, распространенность педиатрической ХБП варьируется от 15 до 100 случаев на миллион возрастного населения (4-18 лет) [3, 4]. Средний возраст детей с ХБП соответствовал 6 годам. Частота диагностированной ХБП у годовалых

составила 20,2%, у детей 1-3 лет – 17,8%, 4-6 лет – 12,0%, 7-10 лет – 14,8%, 11-14 лет – 15,2%, 15-17 лет – 19,9%. Распространенность по стадиям представлена: 1-2-я стадия ХБП – 20,2%; 3а и 3б – 9,1% и 4,0%, соответственно; 4-я стадия – 1,5%; 5-я стадия (без диализа) – 0,7%. Причем, в 64,7% стадию ХБП диагностировали, как неуточненную [5].

В Российской Федерации распространенность и заболеваемость ХБП 1-4-й стадии у детей не установлена, ХБП 5-й стадии: 20,2 на миллион возрастного населения. На конец 2015 года в стране зарегистрировано 626 детей, получающих заместительную почечную терапию: гемодиализ (6,06 на миллион), перитонеальный диализ (5,0 на миллион), трансплантация почки (9,13 на миллион) [6].

Основная часть. Последние рекомендации по определению классификации педиатрической ХБП были приняты международной группой рекомендаций по улучшению глобальных исходов почечных заболеваний (KDIGO) в 2012 году. Прогрессирование ХБП определяется по двум показателям: величина СКФ (стадия С – для пациентов старше 2 лет) и уровень альбуминурии (стадия А) – представлены в таблицах 1 и 2 [7]. Для диагностирования ХБП у детей используют следующие параметры: определение маркеров повреждения почек дважды с интервалом не менее 3 месяцев; необратимые структурных изменений почек (с помощью визуализирующих методов, нефробиопсии) и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м² в течение 3-х и более месяцев [8], см. ниже, в табл.1.

Таблица 1. Соответствие СКФ стадии ХБП

Категория СКФ	СКФ мл/мин/1,73м ²	Определение
C1	≥90	Нормальная или повышенная
C2	60-89	Незначительно сниженная
C3a	45-59	Умеренно сниженная
C3в	30-44	Существенно сниженная
C4	15-29	Резко сниженная
C5	<15	Терминальная почечная недостаточность

В таблице 2 представлено отношение Ал/Кр – альбумин/креатинин >2220 мг/г; >220 мг/ммоль.

Таблица 2. Соответствие альбуминурии стадии ХБП

Категория	Экскреция альбумина (мг/сут)	Отношение Ал/Кр (примерный эквивалент)		Определение
		мг/ммоль	мг/г	
A1	<30	<3	<30	Нормальная или незначительно повышенная
A2	30-300	3-30	30-300	Умеренно повышенная ¹
A3	>300	>30	>300	Значительно повышенная ²

Для оценки детей в возрасте до 2 лет применяют Клиренс Cr-EDTA, для здоровых детей [7, 9] (см. табл. 3).

Таблица 3. Клиренс Cr-EDTA у здоровых детей в возрасте до 2 лет

Возраст (месяцы)	Среднее значение СКФ±SD (мл/мин/1,73м ²)
≤1,2	52,0±9,0
1,2-3,6	61,7±14,3
3,6-7,9	71,7±13,9
7,9-12	82,6±17,3
12-18	91,5±17,8
18-24	94,5±18,1
>24	104,4±19,9

Для многих заболеваний распространена тенденция изучения биомаркеров заболевания сначала у взрослого населения, затем у детей. Однако, в отношении ХБП данная стратегия не совсем справедлива. Известно, что после рождения, у детей в течение первых 2 недель жизни наблюдается значительное увеличение кровотока в почках и увеличение СКФ, которые достигают «взрослых уровней» в возрасте 2 лет. Этиология педиатрической ХБП также отличается от взрослой. Врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей, которые переходят в гломерулонефрит – основные причины детской ХБП. В то время как этиология взрослой ХБП, в основном, связана с сахарным диабетом и повышенным артериальным давлением [9, 10]. Исследуемыми объектами являются биомаркеры травмы трубочек почек (KIM-1) и воспаления (YKL-40, MCP-1, suPAR, TNF receptor-1 [TNFR-1] и TNFR-2). KIM-1 – это трансмембранный гликопротеин, синтезируемый клетками проксимальных канальцев почек и иммунными клетками, который высвобождается при повреждении или ишемии тканей [11]; YKL-40 – это высококонцентрированный гликопротеин семейства хитиназ, являющийся убедительным биомаркером для ранней диагностики, прогнозирования и наблюдения за воспалительными заболеваниями [12]; MCP-1 – хемотактический цитокин, способен индуцировать миграцию и инфильтрацию воспалительных клеток, таких как моноциты, макрофаги; другие цитокины [13]. SuPAR – растворимая форма рецептора активатора плазминогена типа уракиназы (uPAR), способен взаимодействовать с интегринами (например, $\alpha\beta3$ интегрин) на подоцитах, обеспечивая молекулярную основу для некоторых клубочковых заболеваний почек [14]. TNFR-1, TNFR-2 – рецепторы фактора некроза опухоли 1 и 2, участвующие в апоптозе, выживаемости и ключевых аспектах воспаления и иммунного ответа. В дополнение к их присутствию на поверхности клетки, они высвобождаются во внеклеточное пространство [15, 16].

В проспективном когортном исследовании Гринберга Д.Х. с соавторами за 6,5 лет была проанализирована связь между повреждением, воспалением почек и прогрессированием ХБП у детей [17]. CKD in Children Study включало 665 детей в возрасте от 6 месяцев до 16 лет с СКФ 30-90 мл/мин на 1,73 м². Анализ биомаркеров в моче происходил спустя 5 месяцев после включения ребенка в исследование. 252 из 665 детей (35%) достигли схожего исхода. Авторы утверждают, что повышенный уровень биомаркеров KIM-1, MCP-1, YKL-40, α -1 семикратно увеличивает риск развития ХБП по сравнению с пациентами с концентрацией микроглобулинов в низком квартиле с aHR, 7,1 (95% CI: 3,9-20,0). Полярно противоположная картина с анализом СКФ: чем меньше значение, тем выше риск ХБП. Плазменные TNFR-1 и TNFR-2 показали удвоение концентрации в связи с прогрессированием ХБП с aHR 1,94 (95% CI: 1,56–2,40) и 1,85 (95% CI: 1,37–2,51). Проведенное исследование подчеркивает значимость анализа биомаркеров для выявления лиц с потенциально высоким риском заболевания, прогрессирования ХБП и начала соответствующего лечения.

Анализ метаболитов плазмы проводился Денбург М.Р. с соавторами в течение 4,5 лет [18]. Исследование составляли 645 участников (61% – мужского пола) со средним возрастом 12 лет; среднее значение СКФ 54 мл/мин на 1,73 м²; у 448 (69%) был поставлен негломерулярный диагноз. Изначально исследовали 825 метаболитов, но клинически важными оказались: С-гликозилтриптофан, псевдоуридин и N6-карбамоилтреониладенозин, которые также связаны с прогрессированием ХБП у взрослых. У участников с СКФ <60 мл/мин на 1,73 м², более высокий уровень тетрагидрокортизол-сульфата был связан с более низким риском прогрессирования. В то же время были найдены иные метаболические ассоциации: также новые метаболитные ассоциации: лантионин и 2-метилцитрат, которые требуют дальнейшего изучения.

В настоящее время распространенной становится проблема взаимосвязи избыточного веса и хронической почечной недостаточности у детей [19, 20]. Специалисты выяснили, что избыточный вес и ожирение негативно влияют на лечение ХБП, приводя к ухудшению результатов почечной трансплантации, в том числе недостаточности трансплантата [21, 22]. Проведена оценка взаимосвязи между категориями индекса массы тела (ИМТ) (нормальный вес, избыточный вес, ожирение) и изменением ИМТ по z-шкале (BMIz) при прогрессировании хронической болезни почек у детей [23]. Исследуемая группа включала 827 участников (63% мужского пола): 3% имели недостаточный вес, 65% – нормальный вес, 15% – избыточный вес и 16% страдали ожирением на исходном этапе; средний возраст – 10,6 лет; средняя СКФ составляла 50 мл/1,73 м². Детей разделили на группы: с негломерулярной ХБП (600 человек) и клубочковой ХБП (247 человек). У детей с негломерулярной ХБП, страдающих ожирением, наблюдалось значительное улучшение СКФ при снижении ИМТ. У участников с клубочковой ХБП, страдающих ожирением, изменение BMIz не

было достоверно связано с изменением СКФ в годовом исчислении. Авторы связывают улучшение показателей СКФ с уменьшением воспаления в почках благодаря физической активности и корректровке метаболических параметров, направленных на нормализацию ИМТ [24]. По словам исследователей, ИМТ при гломерулярной ХБП усугубляется отеками, и что истинная потеря веса при ожирении приведет к результатам, аналогичным в группе без поражения клубочков, об этом свидетельствуют низкие шансы протеинурии нефротического диапазона и низкий уровень альбумина у лиц с нормальным ИМТ, что было рассмотрено и другими учеными [25, 26]. Для облегчения диагностики ввели понятие «белково-энергетическая недостаточность» (БЭН), которая классифицируется по степени тяжести (легкая, умеренная, тяжелая) и продолжительности (острая, <3 месяцев; хроническая, > 3 месяцев) – см. таблицу 4 [27].

Таблица 4. Показатели БЭН при доступных результатах наблюдения

Показатель	Легкая БЭН	Умеренная БЭН	Тяжелая БЭН
Вес/рост, z-оценка	От -1 до -1,9z	От -2 до -2,9 z	-3z или ниже
ИМТ для соответствующего возраста, z-оценка	От -1 до -1,9z	От -2 до -2,9 z	-3z или ниже
Длина/рост для соответствующего возраста, z-оценка	Нет данных	Нет данных	-3z или ниже
Окружность плеча в средней трети	От -1 до -1,9z	От -2 до -2,9 z	-3z или ниже

Затрагивая тему ИМТ, целесообразно обратить внимание на особенности диетотерапии детей с ХБП. Начиная с 3-5-й стадий ХБП, рекомендуется контролировать вес в соответствии с возрастом/длиной тела у детей грудного возраста каждые 6-8 недель, а у детей старшего возраста – 3-6 месяцев [27]. Клиницисты могут воспользоваться физикальным обследованием, ориентированным на питание (NFPE) для выявления белково-энергетической недостаточности (PEW) на всех этапах лечения ХБП, в том числе при заместительной почечной терапии (ЗПТ) [28, 29].

Международная группа диетологов и детских нефрологов (PRNT) проанализировала потребность в белке для детей с ХБП 2-5 стадий. Рекомендуется суточная норма белка для младенцев 1,0-2,5 г/кг в день (предпочтительно грудное молоко), и для детей от 2 до 17 лет 0,8-1,05 г/кг в день. Потребность белка у детей, находящихся на диализе должна быть выше, чтобы компенсировать потери диализата [30]. Калорийность блюд должна быть такой же, как и для здоровых детей. Нередко встречается анорексия у детей с ХБП, связанная с изменениями вкусового восприятия, желудочно-кишечными осложнениями. В данном случае необходимо перейти на использование пищевых добавок Reno pro HP, Fresubin Renal, Nepro LP и др. [31].

Потребление натрия у детей с ХБП, страдающих артериальной гипертензией или предгипертензией: 2-3 лет – 1500 мг/сут, 4-8 лет – 1900 мг/сут, 9-13 лет – 2200 мг/сут, 14-17 лет – 2300 мг/сут [32]. Ограничение потребления натрия и жидкости должно соответствовать объему выделяемой остаточной мочи и способности концентрировать мочу [33]. Так, для младенцев с анурией, 5-й стадией ХБП на перитонеальном диализе, можно применять добавки натрия в соответствии с рекомендациями KDOQI [32].

Потребление калия необходимо снизить уже на начальных этапах диетотерапии: выбор молочных смесей с низким содержанием калия, которые предварительно могут быть обработаны калий-связывающими веществами [31].

Адекватное потребление фосфора должно составлять: 0-6 месяцев – 100 мг/сут, 7-12 месяцев – 275 мг/сут, 1-8 лет – 460-500 мг/сут, 9-17 лет – 1250 мг/сут. При выявлении повышения уровня фосфора в сыворотке, снижают вышеуказанные значения до 80% [34, 35].

В настоящее время тубулоинтерстициальный фиброз является морфологическим подтверждением прогрессии ХБП. Интерстициальный фиброз возникает в результате множества механизмов: протеинурия, эпителиально-мезенхимальный переход клеток канальцев, инфильтрация моноцитами и макрофагами [36]. Известно, что рецептор ангиотензина первого типа (AT1), расположенный на поверхности макрофага, способен вызывать заживление на ранних стадиях, но на более поздних – индуцирует процесс фиброобразования. Установлено, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) способствуют торможению экспериментального нефросклероза благодаря нормализации гемодинамики [37]. На основе этих данных Зорин И.В. и Вялкова А.А. провели исследование эффективности нефропротективной терапии у детей с ХБП, обусловленной рефлюкс-нефропатией [38]. ХБП была верифицирована у 88 педиатрических пациентов: I стадия – 30 детей, II стадия – 58 детей. Эффективность лечения иАПФ показала снижение уровня альбуминурии/ протеинурии на 26% ($p < 0,05$), снижение в суточном объеме мочи концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-6 на 16% ($p < 0,05$), ИЛ-8 на 24% ($p < 0,01$), провоспалительного ФНО- α на 14% ($p < 0,05$), снижение на 28% частоты артериальной гипертензии по данным суточного мониторингирования артериального давления (СМАД) ($p < 0,05$). Применение иАПФ на I стадии ХБП у детей (C1) способствует обратному развитию заболевания, однако у пациентов со II стадией ХБП (C2), по данным доплерографии сосудов почек, нарастают необратимые ишемические изменения, снижающие функциональные возможности почек. Авторы другого исследования, основанного на нефропротективном свойстве иАПФ утверждают, что артериальная гипертензия (АГ) является универсальным фактором риска снижения СКФ [39]. В свою очередь повышение

артериального давления связано с действием ангиотензина II, стимулированного ренином. Исследователи установили отрицательную корреляцию между показателем СКФ и уровнем ренина, а у пациентов с АГ выявили высокие значения ренина. Применение иАПФ способствовало нормализации артериального давления и оказывало положительное влияние на хроническую болезнь почек. Помимо иАПФ также применяют блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) благодаря схожему механизму действия – ингибированию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [40, 41].

Клиницисты не ограничиваются использованием иАПФ/БРА при АГ у больных с ХБП. Используя информацию из базы данных Национального исследования медицинского страхования, Ли-Чин Сон с соавторами провели анализ комбинированной терапии диуретиками с иАПФ/БРА у тайваньских пациентов с ХБП 3-5-й стадии и артериальной гипертензией [42]. Пациентов разделили на 4 группы: 1-я – не принимающие диуретики; 2-я – принимающие петлевые (фуросемид) диуретики; 3-я – принимающие тиазидные диуретики и 4-я – принимающие комбинированные диуретики. Исследование включало 59719 пациентов, из которых 42134 принимали диуретики, и 17585 не принимали диуретики. Применение петлевых диуретиков сопровождалось побочными эффектами в виде декомпенсированной застойной сердечной недостаточности, острой почечной недостаточности, терминальной стадии почечной недостаточности, требующей диализа. У пациентов, использующих тиазидные диуретики, побочных эффектов выявлено не было. Группа больных с комбинированной терапией как петлевыми, так и тиазидными диуретиками, ассоциировалась со смертностью от всех причин. Токсичность диуретиков может проявляться в виде электролитного дисбаланса (гипонатриемия, гипокалиемия, гипокальциемия), нарушений кислотно-щелочного баланса (гипохлоремический алкалоз) и дегидратации, вторичной по отношению к чрезмерному диурезу [43]. Ввиду высокого риска кардиоренальных осложнений от фуросемида у больных на поздних стадиях ХБП с АГ, авторы призывают к осторожности его назначения. Необходимо больше рандомизированных контролируемых исследований для оценки безопасности петлевых диуретиков у приведенной группы больных.

В дополнение к иАПФ/БРА могут использоваться антагонисты альдостерона при лечении пациентов с ХБП [44]. Альдостерон является фактором развития гипертонической болезни почек, и может привести к гломерулосклерозу с тяжелой протеинурией, фиброзу миокарда [45]. Начало терапии ингибирования РААС часто связано с резким снижением СКФ, однако в перспективе это «осложнение» может привести к долгосрочному сохранению функции почек за счет снижения клубочкового внутрикапиллярного давления, обеспечиваемого этими препаратами [46]. Эдмунд Ю.М. Чанг с соавторами оценили комбинированное лечение антагонистами альдостерона, иАПФ и (или) БРА у пациентов с ХБП [47]. Проанализировав Кокрановский регистр исследований почек и трансплантатов, они включили в свое исследование 5745 участников. Выявлены несколько исходов данной терапии. Антагонисты альдостерона могут снижать протеинурию, СКФ и систолическое артериальное давление у взрослых с ХБП 1-й и 2-й стадии, однако повышают риск гиперкалиемии, острого повреждения почек и гинекомастии при добавлении к иАПФ и (или) БРА. В то же время не определен риск смерти, основанный на сердечно-сосудистой патологии и почечной недостаточности у людей с протеинурической ХБП при указанном сочетании препаратов.

Кишечная микробиота способна вырабатывать метаболиты, попадающие в сыворотку крови млекопитающих [48]. Накопление индоксилсульфата (IS), индол-3-уксусная кислоты (IAA) и п-крезилсульфата (pCS) в сыворотке крови, которые образуются в результате бактериальной ферментации аминокислот триптофана и тирозина, связаны с прогрессированием ХБП, воспалением, сердечно-сосудистыми заболеваниями [49, 50]. На основании полученной информации можно предположить, что применение синбиотиков, пребиотиков и пробиотиков может влиять на прогрессирование ХБП [51-55]. Проведенный поиск в Кокрейновском реестре исследований почек и трансплантатов Тесс Э.Купером с соавторами позволил внести ясность в данную проблему [56]. В исследование включены 45 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), сообщающих о воздействии синбиотиков, пребиотиков или пробиотиков в любой комбинации и в любом составе, назначаемых людям с ХБП (стадии ХБП с 1-й по 5-ю, включая диализ и трансплантацию почки). Анализ показал, что исследований, адекватно тестирующих влияние представленных препаратов на функции почек, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, опухоли, снижение уремических токсинов, побочных эффектов, недостаточно для полноценной картины проблемы. Поиски нашей команды не привели к однозначному решению о положительных/отрицательных эффектах синбиотиков, пребиотиков, пробиотиков при лечении больных с прогрессированием ХБП, поскольку большинство исследований либо продолжаются, либо предоставляют неполную информацию о побочных эффектах препаратов. Необходимо больше РКИ по данной теме.

Выводы. Разработка единого регистра детей с пороками развития мочевыводящей системы позволит рационально использовать диагностический, лечебный и прогностический алгоритмы ведения врачами хронической болезни почек с раннего возраста. К неблагоприятным факторам хронической почечной недостаточности у детей с пороками развития мочевыводящей системы относятся несвоевременное выполнение оперативного вмешательства и не полноценная профилактика рецидивов пиелонефрита, бактериурии, коррекции артериального давления и анемии. Лечение детей с пороками развития мочевыводящей системы необходимо производить с реализацией мультидисциплинарного подхода по ведению болезни.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список литературы

1. Masalskienė J, Rudaitis Š, Vitkevič R, Čerkauskienė R, Dobilienė D, Jankauskienė A. Epidemiology of Chronic Kidney Disease in Children: A Report from Lithuania. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Jan 26;57(2):112. doi: 10.3390/medicina57020112. PMID: 33530599; PMCID: PMC7912265.
2. Misurac J. Chronic kidney disease in the neonate: etiologies, management, and outcomes. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017 Apr;22(2):98-103. doi: 10.1016/j.siny.2016.09.003. Epub 2016 Oct 10. PMID: 27733241
3. Warady BA, Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatr Nephrol*. 2007 Dec;22(12):1999-2009. doi: 10.1007/s00467-006-0410-1. Epub 2007 Feb 20. PMID: 17310363; PMCID: PMC2064944.

4. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol*. 2012 Mar;27(3):363-73. doi: 10.1007/s00467-011-1939-1. Epub 2011 Jun 29. Erratum in: *Pediatr Nephrol*. 2012 Mar;27(3):507. PMID: 21713524; PMCID: PMC3264851.
5. Tuttle KR, Alicic RZ, Duru OK, Jones CR, Daratha KB, Nicholas SB, McPherson SM, Neumiller JJ, Bell DS, Mangione CM, Norris KC. Clinical Characteristics of and Risk Factors for Chronic Kidney Disease Among Adults and Children: An Analysis of the CURE-CKD Registry. *JAMA Netw Open*. 2019 Dec 2;2(12):e1918169. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.18169. PMID: 31860111; PMCID: PMC6991307
6. Томилина Н.А., Андрусев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010-2015 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества, Часть первая. *Нефрология и диализ*. 2017;19(4):1-95. <https://doi.org/10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-95>.
7. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl*. 2013; 3: 1–150
8. Арутюнов, Г.П. Хроническая болезнь почек. М. 2016; 24 с. https://www.fresenius-kabi.com/ru/documents/arutyunov_dragunov.pdf. (17.10.2024).
9. Sandokji I, Greenberg JH. Plasma and Urine Biomarkers of CKD: A Review of Findings in the CKiD Study. *Semin Nephrol*. 2021 Sep;41(5):416-426. doi: 10.1016/j.semnephrol.2021.09.003. PMID: 34916002; PMCID: PMC8694618.
10. Harada R, Hamasaki Y, Okuda Y, Hamada R, Ishikura K. Epidemiology of pediatric chronic kidney disease/kidney failure: learning from registries and cohort studies. *Pediatr Nephrol*. 2022 Jun;37(6):1215-1229. doi: 10.1007/s00467-021-05145-1. Epub 2021 Jun 6. PMID: 34091754.
11. Karmakova TA, Sergeeva NS, Kanukoev KY, Alekseev BY, Kaprin AD. Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1): a Multifunctional Glycoprotein and Biological Marker (Review). *Sovrem Tekhnologii Med*. 2021;13(3):64-78. doi: 10.17691/stm2021.13.3.08. Epub 2021 Jun 28. PMID: 34603757; PMCID: PMC8482821.
12. Blazevic N, Rogic D, Pelajic S, Miler M, Glavcic G, Ratkajec V, Vrkljan N, Bakula D, Hrabar D, Pavic T. YKL-40 as a biomarker in various inflammatory diseases: A review. *Biochem Med (Zagreb)*. 2024 Feb 15;34(1):010502. doi: 10.11613/BM.2024.010502. Epub 2023 Dec 15. PMID: 38125621; PMCID: PMC10731731.
13. Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int Immunopharmacol*. 2021 Dec;101(Pt B):107598. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107598. Epub 2021 May 20. PMID: 34233864; PMCID: PMC8135227.
14. Sudhini YR, Wei C, Reiser J. suPAR: An Inflammatory Mediator for Kidneys. *Kidney Dis (Basel)*. 2022 Jun 8;8(4):265-274. doi: 10.1159/000524965. PMID: 35949208; PMCID: PMC9251480.
15. Gohda T, Niewczas MA, Ficociello LH, Walker WH, Skupien J, Rosetti F, Culler X, Johnson AC, Crabtree G, Smiles AM, Mayadas TN, Warram JH, Krolewski AS. Circulating TNF receptors 1 and 2 predict stage 3 CKD in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Mar;23(3):516-24. doi: 10.1681/ASN.2011060628. Epub 2012 Jan 19. PMID: 22266664; PMCID: PMC3294299.
16. Le D, Chen J, Shlipak MG, Ix JH, Sarnak MJ, Gutierrez OM, Schelling JR, Bonventre JV, Sabbisetti VS, Schrauben SJ, Coca SG, Kimmel PL, Vasan RS, Grams ME, Parikh C, Coresh J, Rebholz CM; Chronic Kidney Disease Biomarkers Consortium. Plasma Biomarkers and Incident CKD Among Individuals Without Diabetes. *Kidney Med*. 2023 Aug 25;5(11):100719. doi: 10.1016/j.xkme.2023.100719. PMID: 37841418; PMCID: PMC10568645.
17. Greenberg JH, Abraham AG, Xu Y, Schelling JR, Feldman HI, Sabbisetti VS, Gonzalez MC, Coca S, Schrauben SJ, Waikar SS, Ramachandran VS, Shlipak MG, Warady B, Kimmel PL, Bonventre JV, Denburg M, Parikh CR, Furth S; CKD Biomarkers Consortium. Plasma Biomarkers of Tubular Injury and Inflammation Are Associated with CKD Progression in Children. *J Am Soc Nephrol*. 2020 May;31(5):1067-1077. doi: 10.1681/ASN.2019070723. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32234829; PMCID: PMC7217410.
18. Denburg MR, Xu Y, Abraham AG, Coresh J, Chen J, Grams ME, Feldman HI, Kimmel PL, Rebholz CM, Rhee EP, Vasan RS, Warady BA, Furth SL; CKD Biomarkers Consortium. Metabolite Biomarkers of CKD Progression in Children. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021 Aug;16(8):1178-1189. doi: 10.2215/CJN.00220121. PMID: 34362785; PMCID: PMC8455058.
19. Lalan S, Jiang S, Ng DK, Kupferman F et al. (2018) Cardiometabolic Risk Factors, Metabolic Syndrome, and Chronic Kidney Disease Progression in Children. *J Pediatr* 202:163–170. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.06.007
20. Rodig NM, Roem J, Schneider MF, Seo-Mayer PW et al. (2021) Longitudinal outcomes of body mass index in overweight and obese children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 36:1851–1860. doi: 10.1007/s00467-020-04907-7
21. Kaur K, Jun D, Grodstein E, Singer P et al. (2018) Outcomes of underweight, overweight, and obese pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 33:2353–2362. doi: 10.1007/s00467-018-4038-8
22. Winnicki E, Dharmar M, Tancredi DJ, Nguyen S et al. (2018) Effect of BMI on allograft function and survival in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 33:1429–1435. doi: 10.1007/s00467-018-3942-2
23. Kogon AJ, Roem J, Schneider MF, Mitsnefes MM, Zemel BS, Warady BA, Furth SL, Rodig NM. Associations of body mass index (BMI) and BMI change with progression of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol*. 2023 Apr;38(4):1257-1266. doi: 10.1007/s00467-022-05655-6. Epub 2022 Aug 26. PMID: 36018433; PMCID: PMC10044533.
24. Zhang L, Wang Y, Xiong L, Luo Y et al. (2019) Exercise therapy improves eGFR, and reduces blood pressure and BMI in non-dialysis CKD patients: Evidence from a meta-analysis. *BMC Nephrol* 20:398. doi: 10.1186/s12882-019-1586-5
25. Furth SL, Pierce C, Hui WF, White CA et al. (2018) Estimating Time to ESRD in Children With CKD. *Am J Kidney Dis* 71:783–792. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.12.011
26. Staples AO, Greenbaum LA, Smith JM, Gipson DS et al. (2010) Association between clinical risk factors and progression of chronic kidney disease in children. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:2172–2179. doi: 10.2215/CJN.07851109
27. Nelson Textbook of Pediatrics. Blum, ST Geme, Blum, Shah, Tasker, Wilson. 21th Ed. Elsevier, 2019. Ch.55
28. Nelms CL, Shaw V, Greenbaum LA, Anderson C, Desloovere A, Haffner D, Oosterveld MJS, Paglialonga F, Polderman N, Qizalbash L, Rees L, Renken-Terhaerd J, Tuokkola J, Vande Walle J, Shroff R, Warady BA. Assessment of nutritional status in children with kidney diseases-clinical practice recommendations from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. *Pediatr Nephrol*. 2021 Apr;36(4):995-1010. doi: 10.1007/s00467-020-04852-5. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33319327; PMCID: PMC7910229.
29. Mordarski B. Nutrition-Focused Physical Exam Hands-On Training Workshop. *J Acad Nutr Diet*. 2016 May;116(5):868-9. doi: 10.1016/j.jand.2016.03.004. PMID: 27126160.
30. Iyengar, Arpana; Collins, Sheeba; Ashok, John Michael Raj1; Vasudevan, Anil. Nutrition-Focused Physical Examination for Detecting Protein Energy Wasting in Children with Chronic Kidney Disease. *Indian Journal of Nephrology* 33(4):p 264-269, Jul–Aug 2023. | DOI: 10.4103/ijn.ijn_145_22

31. Shaw V, Polderman N, Renken-Terhaerd J, Paglialonga F, Oosterveld M, Tuokkola J, Anderson C, Desloovere A, Greenbaum L, Haffner D, Nelms C, Qizalbash L, Vande Walle J, Warady B, Shroff R, Rees L. Energy and protein requirements for children with CKD stages 2-5 and on dialysis-clinical practice recommendations from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. *Pediatr Nephrol.* 2020 Mar;35(3):519-531. doi: 10.1007/s00467-019-04426-0. Epub 2019 Dec 16. PMID: 31845057; PMCID: PMC6968982.
32. Mak RH, Iyengar A, Wang AY. Nutrition Management for Chronic Kidney Disease: Differences and Special Needs for Children and Adults. *Semin Nephrol.* 2023 Jul;43(4):151441. doi: 10.1016/j.semnephrol.2023.151441. Epub 2023 Nov 18. PMID: 37981474.
33. KDOQI Work Group KDOQI clinical practice guideline for nutrition in children with CKD: 2008 update. Executive summary *Am J Kidney Dis.* 2009; 53:S11-S104
34. Hui WF, Betoko A, Savant JD, Abraham AG, Greenbaum LA, Warady B, Moxey-Mims MM, Furth SL. Assessment of dietary intake of children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2017 Mar;32(3):485-494. doi: 10.1007/s00467-016-3491-5. Epub 2016 Sep 29. PMID: 27687620; PMCID: PMC5642285.
35. Garcia-Torres R, Young L, Murray DP, Kheda M, Nahman NS Jr. Dietary Protein Source and Phosphate Levels in Patients on Hemodialysis. *J Ren Nutr.* 2020 Sep;30(5):423-429. doi: 10.1053/j.jrn.2019.11.006. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32276766.
36. Fogo A. B. Regression lines in chronic kidney disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. Vol. 14 (11). P. 2990–2991.
37. Nishida M, Fujinaka H, Matsusaka T, et al: Absence of angiotensin II type 1 receptor in bone marrow-derived cells is detrimental in the evolution of renal fibrosis. *J Clin Invest* 110: 1859–1868, 2002
38. Профилактика прогрессирования хронической болезни почек у детей с рефлюкс-нефропатией. [https://www.lvrach.ru/2015/01/15436145\(17.10.2024\)](https://www.lvrach.ru/2015/01/15436145(17.10.2024)).
39. Мамбетова А.М., Инарокова А.М., Шабалова Н.Н., Бижева Д.В., Мокаева М.К., Нагацьева А.Л., & Махиева А.Т. (2019). Оценка влияния нефропротективной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента на течение хронической болезни почек у детей с врожденными пороками развития органов мочевой системы. *Нефрология*, 23 (3), 59-64.
40. Gaudreault-Tremblay MM, Foster BJ. Benefits of Continuing RAAS Inhibitors in Advanced CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020 May 7;15(5):592-593. doi: 10.2215/CJN.02920320. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32253276; PMCID: PMC7269212.
41. Weir MR, Lakkis JI, Jaar B, Rocco MV, Choi MJ, Kramer HJ, Ku E. Use of Renin-Angiotensin System Blockade in Advanced CKD: An NKF-KDOQI Controversies Report. *Am J Kidney Dis.* 2018 Dec;72(6):873-884. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.06.010. Epub 2018 Sep 7. PMID: 30201547.
42. Sung LC, Chiu HW, Yu SM, Tsou LL, Hsu YH, Wu MS, Lin CL, Tsai FJ, Chou CL. Thiazide diuretics versus loop diuretics in stage 3-5 CKD: impact on cardiorenal outcomes. *Postgrad Med.* 2024 Sep;136(7):738-748. doi: 10.1080/00325481.2024.2396796. Epub 2024 Aug 27. PMID: 39189768.
43. Huxel C, Raja A, Ollivierre-Lawrence MD. Loop Diuretics. 2023 May 22. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 31536262.
44. Bolognani D, Palmer SC, Navaneethan SD, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Apr 29;(4):CD007004. doi: 10.1002/14651858.CD007004.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Oct 27;10:CD007004. doi: 10.1002/14651858.CD007004.pub4. PMID: 24782282.
45. Bombardier AS, Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007 Sep;3(9):486-92. doi: 10.1038/ncpneph0575. PMID: 17717561.
46. Weir MR, Lakkis JI, Jaar B, Rocco MV, Choi MJ, Kramer HJ, Ku E. Use of Renin-Angiotensin System Blockade in Advanced CKD: An NKF-KDOQI Controversies Report. *Am J Kidney Dis.* 2018 Dec;72(6):873-884. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.06.010. Epub 2018 Sep 7. PMID: 30201547.
47. Chung EY, Ruospo M, Natale P, Bolognani D, Navaneethan SD, Palmer SC, Strippoli GF. Aldosterone antagonists in addition to renin angiotensin system antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Oct 27;10(10):CD007004. doi: 10.1002/14651858.CD007004.pub4. PMID: 33107592; PMCID: PMC8094274.
48. Mair, R. D., Sirich, T. L., Plummer, N. S., & Meyer, T. W. (2018). Characteristics of Colon-Derived Uremic Solutes. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 13(9), 1398–1404. <https://doi.org/10.2215/CJN.03150318>
49. Rossi, M., Campbell, K. L., Johnson, D. W., Stanton, T., Vesey, D. A., Coombes, J. S., Weston, K. S., Hawley, C. M., McWhinney, B. C., Ungerer, J. P., & Isbel, N. (2014). Protein-bound uremic toxins, inflammation and oxidative stress: a cross-sectional study in stage 3-4 chronic kidney disease. *Archives of medical research*, 45(4), 309–317. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2014.04.002>
50. Rossi M., Campbell K., Johnson D., Stanton T., Pascoe E., Hawley C., Dimeski G., McWhinney B., Ungerer J., Isbel N. Uraemic toxins and cardiovascular disease across the chronic kidney disease spectrum: An observational study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2014;24:1035–1042. doi: 10.1016/j.numecd.2014.04.006.
51. Haghighat N, Mohammadshahi M, Shayanpour S, Haghighizadeh MH, Rahmdel S, Rajaei M. The Effect of Synbiotic and Probiotic Supplementation on Mental Health Parameters in Patients Undergoing Hemodialysis: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial. *Indian J Nephrol.* 2021 Mar-Apr;31(2):149-156. doi: 10.4103/ijn.IJN_341_19. Epub 2021 Jan 27. PMID: 34267437; PMCID: PMC8240938.
52. Borges NA, Stenvinkel P, Bergman P, Qureshi AR, Lindholm B, Moraes C, Stockler-Pinto MB, Mafra D. Effects of Probiotic Supplementation on Trimethylamine-N-Oxide Plasma Levels in Hemodialysis Patients: a Pilot Study. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2019 Jun;11(2):648-654. doi: 10.1007/s12602-018-9411-1. PMID: 29651635.
53. Cosola C, Rocchetti MT, di Bari I, Acquaviva PM, Maranzano V, Corciulo S, Di Ciaula A, Di Palo DM, La Forgia FM, Fontana S, De Angelis M, Portincasa P, Gesualdo L. An Innovative Synbiotic Formulation Decreases Free Serum Indoxyl Sulfate, Small Intestine Permeability and Ameliorates Gastrointestinal Symptoms in a Randomized Pilot Trial in Stage IIIb-IV CKD Patients. *Toxins (Basel).* 2021 May 5;13(5):334. doi: 10.3390/toxins13050334. PMID: 34063068; PMCID: PMC8147955.
54. de Andrade LS, Sardá FAH, Pereira NBF, Teixeira RR, Rodrigues SD, de Lima JD, Dalboni MA, Aoiike DT, Nakao LS, Cuppari L. Effect of Unripe Banana Flour on Gut-Derived Uremic Toxins in Individuals Undergoing Peritoneal Dialysis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Trial. *Nutrients.* 2021 Feb 17;13(2):646. doi: 10.3390/nu13020646. PMID: 33671166; PMCID: PMC7922008.
55. Ebrahim Z, Proost S, Tito RY, Raes J, Glorieux G, Moosa MR, Blaauw R. The Effect of β -Glucan Prebiotic on Kidney Function, Uremic Toxins and Gut Microbiome in Stage 3 to 5 Chronic Kidney Disease (CKD) Predialysis Participants: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* 2022 Feb 14;14(4):805. doi: 10.3390/nu14040805. PMID: 35215453; PMCID: PMC8880761.
56. Cooper TE, Khalid R, Chan S, Craig JC, Hawley CM, Howell M, Johnson DW, Jaure A, Teixeira-Pinto A, Wong G. Synbiotics, prebiotics and probiotics for people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Oct 23;10(10):CD013631. doi: 10.1002/14651858.CD013631.pub2. PMID: 37870148; PMCID: PMC10591284.

Авторы:

Утц Ирина Александровна - профессор, д.м.н., заведующий кафедрой «Детских болезней лечебного факультета» ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, irinautz1963@gmail.com

Немцева Лада Андреевна - студентка 5 курса, 1 группы лечебного факультета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, +79227516645, soul339@mail.ru

Самсонов Игорь Юрьевич - студент 5 курса, 14 группы лечебного факультета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, +79682645818 seeyousgmu@mail.ru

Утц Денис Сергеевич - ассистент кафедры «Детских болезней лечебного факультета» ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, +79272237884, ucheniksgmu@yandex.ru