

# Риск прогрессирования стероид-резистентного нефротического синдрома у детей ассоциирован с малой массой тела при рождении

Л.С. Приходина, В.В. Длин, М.С. Игнатова  
ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий»,  
г. Москва

## Risk of progression of steroid-resistant nephrotic syndrome in children is associated with low birth weight

L.S. Prikhodina, V.V. Dlin, M.S. Ignatova

*Ключевые слова: дети, стероид-резистентный нефротический синдром, малая масса тела при рождении, прогрессирование.*

В работе представлены результаты ретроспективного 10-летнего наблюдения за течением стероид-резистентного нефротического синдрома у 65 детей, у 5 из которых отмечалась малая масса тела при рождении (<2500 г), обусловленная недоношенностью. У пациентов с малой массой тела при рождении в отличие от детей, рожденных с нормальной массой тела, установлен высокий относительный риск (ОР) быстрого снижения функций почек (СКФ >10 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>/год), составляющий 2,53 ( $p < 0,05$ ), и низкая пятилетняя почечная выживаемость (0 и 61%;  $p = 0,00084$ ). Полученные результаты исследования свидетельствуют о влиянии малой массы тела при рождении на течение и прогноз стероид-резистентного нефротического синдрома у детей. Малая масса тела при рождении может рассматриваться в качестве фактора риска прогрессирования заболевания с быстрым снижением почечных функций.

The study presents the results of a retrospective one-center 10-years follow up study for outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in 65 children including 5 patients who had low birth weight (<2500 g) due to prematurity. Low birth weight group had the high relative risk (RR) of low renal function (eGFR >10 ml/min, RR = 2,53;  $p < 0,05$ ) and low 5-year cumulative renal survival (0 vs 61%;  $p = 0,00084$ ) compared to normal birth weight patients. Low birth weight that reflects adverse effects on development in utero is a risk factor for progression of idiopathic SRNS in children that is often accompanied by a decline of renal function.

Key words: children, steroid-resistant nephrotic syndrome, low birth body weight, progression.

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения под малой массой тела при рождении понимают значения менее 2500 г, т. е. с массой тела при рождении менее 10 перцентиля для гестационного возраста, что может быть связано с внутриутробной задержкой развития плода или недоношенностью. Малая масса тела при рождении также может быть результатом фетоплацентарной недостаточности вследствие ряда генетических факторов, состояния здоровья матери (хронические инфекции, артериальная гипертензия, курение, алкоголь и др.) [17, 51]. В экспериментальных моделях основными причинами малой массы тела при рождении являлись белковая недостаточность, дефицит витамина А, воздействие антибиотиков (аминогликозидов, бета-лактамов), стероидов, ингибиторов ангиотензин-превращающего

фермента и блокаторов рецепторов к ангиотензину II [49, 51].

Нефрогенез у человека начинается на 9-й неделе и продолжается до 36-й недели внутриутробного развития. При этом наиболее интенсивные процессы с увеличением количества нефронов наблюдаются в период между 34-й и 36-й неделями гестации, после которого новые нефроны не образуются и увеличение массы почек отмечается преимущественно за счет интерстициальной ткани [10, 18, 45]. После завершения нефрогенеза в каждой почке в среднем насчитывается приблизительно 750 000 нефронов с широкими интериндивидуальными вариациями (250 000–2 000 000) [25, 28].

Впервые D.J. Barker с соавт. [4] выявили прямую взаимосвязь между малой массой тела при рождении и артери-

*Статья подготовлена по материалам доклада на Всемирном конгрессе нефрологов, 21–26 мая 2009 г., г. Милан, Италия.*

Адрес для переписки: 125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2. ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий».  
Приходина Л.С. – к. м. н., ведущий научный сотрудник отдела наследственных и приобретенных болезней почек  
Телефон: (495) 483-36-53  
Факс: (495) 483-33-53  
E-mail: prikhodina@rambler.ru

альной гипертензией у взрослых пациентов, на основании полученных данных была представлена теория фетального происхождения сердечно-сосудистых заболеваний [5]. В 1988 г. В. Brenner сформулировал гипотезу гиперфилтрации. В свете этой теории малая масса тела при рождении ассоциирована с врожденным дефицитом количества нефронов, что приводит к компенсаторной гломерулярной гипертрофии и гиперфилтрации, развитию внутригломерулярной гипертензии с последующим гломерулярным повреждением с возникновением протеинурии, системной артериальной гипертензии и гломерулосклероза [8]. В последующем выявленная взаимосвязь была подтверждена в ряде исследований у взрослых людей различного этнического происхождения [2, 7, 20, 31, 35, 62].

Проведенные экспериментальные исследования установили прямую взаимосвязь между массой тела при рождении и количеством нефронов [23, 25, 38, 41, 53]. Ряд аутопсийных и морфометрических исследований почечной ткани подтвердили, что у детей с малой массой тела при рождении имеется меньше количество нефронов (в среднем на 20%) [34, 36], при этом отмечается увеличение размеров гломерул [22, 25]. J. Spencer [57] продемонстрировал меньшие размеры почек при ультразвуковом исследовании у взрослых людей, родившихся с малой массой тела при рождении.

В настоящее время в литературе имеются противоречивые данные относительно взаимосвязи малой массы тела при рождении и последующего развития артериальной гипертензии у взрослых. Большинство проведенных исследований подтвердили значимую ассоциацию массы тела при рождении с артериальной гипертензией у взрослых с выявлением сниженного количества нефронов и увеличенного объема гломерул [6, 28, 32, 39, 60]. Однако в ряде исследований вышеуказанная взаимосвязь между массой тела при рождении и артериальной гипертензией не установлена [15, 26]. Мета-анализ 43 исследований, объединивший 66 000 пациентов, установил достоверную корреляцию между массой тела при рождении и уровнем систолического и диастолического давления (АД), продемонстрировав, что у людей, родившихся с малой массой тела при рождении, с высокой вероятностью будет повышенным АД в детстве или во взрослом состоянии [33]. Недавно проведенное исследование S. Shankaran [55] выявило повышенный риск развития артериальной гипертензии у детей с внутриутробной задержкой развития плода.

Экспериментальные исследования подтвердили влияние малой массы тела при рождении на последующее развитие почечного повреждения [46, 71]. С экспериментальными данными согласуются и результаты клинических исследований, определивших повышенную частоту микроальбуминурии, протеинурии и сниженной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) среди взрослых, родившихся с малой массой тела [24, 43, 65, 67]. В работе S.P. Ramirez [50], обследовавшего 21 000 детей, выявлено, что у детей с малой массой при рождении риск развития протеинурии в 8 раз выше, чем с нормальной. Проведенные исследования, преимущественно у взрослых пациентов, показали, что малая масса тела при рождении является предрасполагающим фактором к более быстрому прогрессированию хронических болезней почек (ХБП), включая мембранозную нефропатию [12], IgA-нефропатию [69], диабетическую нефропатию [44] и идиопатический нефротический синдром (НС) у детей [40, 46, 56, 70]. Установлено, что малая масса тела при рождении ассоциирована с повышенным риском формирования хронической почечной

недостаточности (ХПН) как у взрослых, так и у детей [13, 16, 27, 30, 61].

По данным регистра Европейской Почечной Ассоциации Диализа и Трансплантации (ERA-EDTA), гломерулонефрит (ГН) составляет 16,1% в структуре ХПН у детей, являясь наиболее частым приобретенным заболеванием почек [3]. Стероид-резистентный нефротический синдром (СРНС) наблюдается у 15–20% детей с нефротическим синдромом при ГН и характеризуется прогрессирующим течением заболевания с формированием ХПН более чем у 50% пациентов в течение 5–10 лет [14]. В последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты СРНС у детей [9, 29, 52]. Однако до настоящего времени оставался неизученным вопрос возможной ассоциации малой массы тела при рождении и прогрессирования СРНС у детей.

### Цель работы

Целью настоящего исследования было определение взаимосвязи между малой массой тела при рождении (<2500 г) и прогрессирующим течением СРНС у детей.

### Материалы и методы исследования

Ретроспективно проанализированы материалы наблюдения за 65 детьми (41 девочка и 24 мальчика) со СРНС, наблюдавшимися в отделе наследственных и приобретенных болезней почек ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий» за период с 1997 по 2007 гг. Возраст пациентов со СРНС на момент включения в исследование составил 14,5 (12,0; 16,0) лет, длительность заболевания – 48,0 (30,0; 72,0) месяцев, продолжительность наблюдения – 30,0 (13,2; 42,0) месяцев. Исходное состояние функции почек среди пациентов со СРНС: СКФ  $\geq 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (1-я стадия ХБП) отмечена у 36 (56%) больных, СКФ 89–60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (2-я стадия ХБП) – у 21 (32%), СКФ 59–30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (3-я стадия ХБП) – у 8 (12%) детей.

Масса тела при рождении была установлена у всех 65 пациентов со СРНС при сборе анамнеза у родителей. У 5 детей выявлена малая масса тела при рождении, обусловленная недоношенностью 1-й ст. (34–36-я недели гестации), соответствующая их гестационному возрасту (50–75-й перцентиль) [59]. Больные были разделены на 2 группы в зависимости от массы тела при рождении: 1-ю группу составили дети с малой массой тела при рождении (n = 5) и 2-ю группу – с нормальной массой тела при рождении (n = 60).

Критериями включения в исследование являлись: первичный СРНС при морфологически подтвержденном ГН, возраст пациентов при манифестации заболевания от 2 до 17 лет. Пациенты с поздним, семейным и вторичным СРНС, связанным с генетическими синдромами, хромосомными aberrациями, болезнями соединительной ткани, васкулитами были исключены из исследования.

Нефротический синдром определялся как симптомокомплекс в виде протеинурии более 3 г/24 ч (>50 мг/кг/24 ч), гипоальбуминемии (<25 г/л), гиперлипидемии и отеков. СРНС характеризовался сохраняющейся протеинурией после 6–8 недель терапии преднизолоном в дозе 2 мг/кг/24 ч (максимум 60 мг/24 ч). Состояние функций почек оценивалось на основании динамического обследования пациентов с определением СКФ, рассчитанной по формуле Шварца [54] в соответствии с классификацией NKF K/DOQI [42]. Прогрессирующее течение СРНС у детей определялось при

снижении СКФ >10 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>/год.

Почечная биопсия с последующим морфологическим исследованием почечной ткани с применением световой микроскопии и иммунофлюоресценции была выполнена у всех детей со СРНС. Мезангиопролиферативный ГН (МзПрГН) выявлен у 26 (40%) пациентов, фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) – у 18 (28%), мембранозно-пролиферативный ГН (МбПрГН) – у 16 (24%), мембранозная нефропатия (МН) – у 5 (8%).

Иммуносупрессивную терапию получали 56 пациентов со СРНС, в том числе 3 детей с малой массой тела при рождении и 53 – с нормальной, включая циклофосфан (ЦФ) внутривенно (n = 38), циклоспорин А (ЦсА) (n = 15), микофенолата мофетил (ММФ) (n = 3) в комбинации с альтернирующим приемом преднизолона в дозе 1 мг/кг/48 ч с последующим постепенным снижением дозы стероидов до полной отмены.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., США). Анализ статистической значимости проводился с помощью непараметрических методов, т. к. оцениваемые величины не подчинялись нормальному распределению, объем сравниваемых выборок значительно различался. При анализе исследуемых показателей оценивали медиану, разброс величин по отношению к медиане по показателю интерквартильного размаха (25-й и 75-й перцентили). При сравнении групп использован непараметрический критерий Манна–Уитни (U) для независимых выборок, при анализе качественных бинарных признаков применялся точный критерий Фишера (F). Для выявления и оценки связи между исследуемыми показателями применялся непараметрический метод ранговой корреляции по Спирмену. Для установления вида зависимости исследуемых параметров, определяющих исход заболевания, проводился логистический регрессионный анализ с оценкой отношения шансов (ОШ), которое рассматривалось как шанс наступления неблагоприятного исхода в группе пациентов с данным значением показателя. Почечная выживаемость оценивалась методом Каплана–Майера (целевая точка оценки исхода – СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) с оценкой статистической достоверности различий по критерию значимости Гехана. Статистически значимыми считались различия при уровне достоверности  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Среди пациентов, рожденных с малой и нормальной массой тела, установлено статистически значимое различие по величине массы тела при рождении (2300 и 3375 г;  $p = 0,0002$ ) (табл. 1). У обследованных нами больных со СРНС выявлено статистически незначимое различие сравниваемых групп по половому составу: группу детей с малой массой тела при рождении составляли только девочки (100 и 60%; точный критерий Фишера –  $p = 0,15$ ). Возраст манифестации и длительность заболевания, а также возраст пациентов на момент включения в исследование и продолжительность катамнестического наблюдения были сопоставимы в обеих группах пациентов.

Таблица 1

#### Клиническая характеристика больных со СРНС в зависимости от массы тела при рождении (n = 65)

Исследуемые показатели, медиана (интерквартильный размах)	Дети с малой массой тела (<2500 г) при рождении (n = 5)	Дети с нормальной массой тела (>2500 г) при рождении (n = 60)	Достоверность различий (p) по критериям Манна–Уитни (U), Фишера (F)
Масса тела при рождении (г)	2300 (2050; 2400)	3375 (3100; 3750)	0,0002 (U)
Соотношение девочек и мальчиков (%)	5/0 (100%)	36/24 (60%)	0,15 (F)
Возраст манифестации заболевания (годы)	8,0 (8,0; 9,0)	10,3 (6,0; 13,0)	0,18 (U = 96,0)
Возраст пациентов (годы)	12,5 (10,0; 14,0)	14,8 (12,5; 16,8)	0,14 (U = 89,5)
Длительность заболевания (месяцы)	36,0 (24,0; 36,0)	48,0 (30,0; 72,0)	0,19 (U = 96,5)
Продолжительность наблюдения (месяцы)	12,0 (6,0; 18,0)	30,0 (16,8; 45,6)	0,13 (U = 88,5)

Анализ спектра морфологических вариантов ГН не выявил статистически достоверных различий между группами пациентов с малой и нормальной массой тела при рождении (табл. 2).

Таблица 2

#### Морфологическая характеристика вариантов ГН у больных со СРНС (n = 65)

Морфологические варианты ГН	Дети с малой массой тела (<2500 г) при рождении (n = 5) (абс.) %	Дети с нормальной массой тела (>2500 г) при рождении (n = 60) (абс.) %	Достоверность различий по критерию Фишера (p)
Мезангиопролиферативный ГН	(2 из 5) 40%	(24 из 60) 40%	0,67
ФСГС	(2 из 5) 40%	(16 из 60) 27%	0,41
Мембранозно-пролиферативный ГН	(1 из 5) 20%	(15 из 60) 25%	0,64
Мембранозная нефропатия	(0 из 5) 0%	(5 из 60) 8%	0,66

При анализе клинического течения СРНС нам удалось выявить статистически значимые различия между группами больных с малой и нормальной массой тела при рождении в виде повышенной частоты ангиопатии сосудов сетчатки (80 и 31%,  $p = 0,044$ ), более быстрых темпов снижения почечных функций (СКФ >10 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>/год) (80 и 32%;  $p = 0,049$ ) (табл. 3).

При оценке эффективности иммуносупрессивной терапии не было выявлено статистически достоверных различий между группами пациентов с малой и нормальной массой тела при рождении (табл. 4).

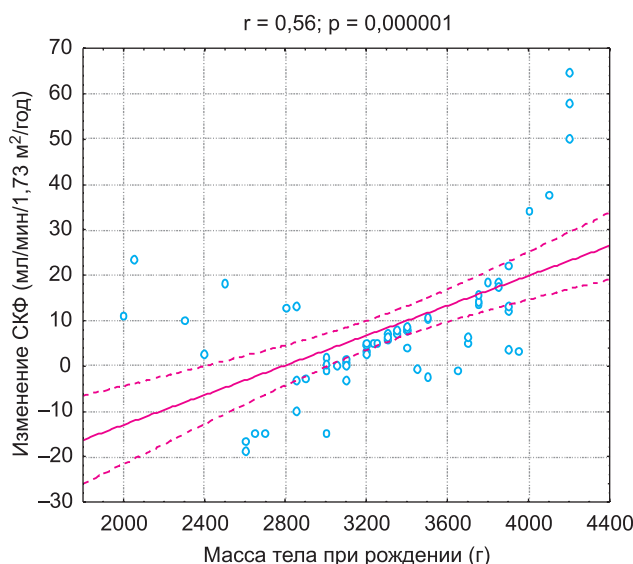
Установлена статистически значимая взаимосвязь между массой тела при рождении и уровнем изменения СКФ (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>/год) у детей со СРНС ( $r = 0,56$ ;  $p = 0,000001$ ) (рис. 1).

Среди пациентов с малой массой тела при рождении выявлен достоверно высокий относительный риск (ОР) снижения СКФ >10 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>/год: 2,53 (95% довери-

Таблица 3

**Характеристика клинического течения СРНС у детей в зависимости от массы тела при рождении (n = 65)**

Параметры	Дети с малой массой тела (<2500 г) при рождении (n = 5) (абс.) %	Дети с нормальной массой тела (>2500 г) при рождении (n = 60) (абс.) %	Достоверность различий (p) по критерию Фишера
Артериальная гипертензия при манифестации СРНС	(4 из 5) 80%	(44 из 60) 71%	0,61
Ангиопатия сосудов сетчатки	(4 из 5) 80%	(18 из 59) 31%	0,044
Нарушение суточного ритма АД по типу «non-dippers»	(2 из 3) 66%	(16 из 35) 46%	0,46
СКФ <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	(2 из 5) 40%	(13 из 60) 22%	0,33
Снижение СКФ >10 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> /год	(4 из 5) 80%	(19 из 60) 32%	0,049

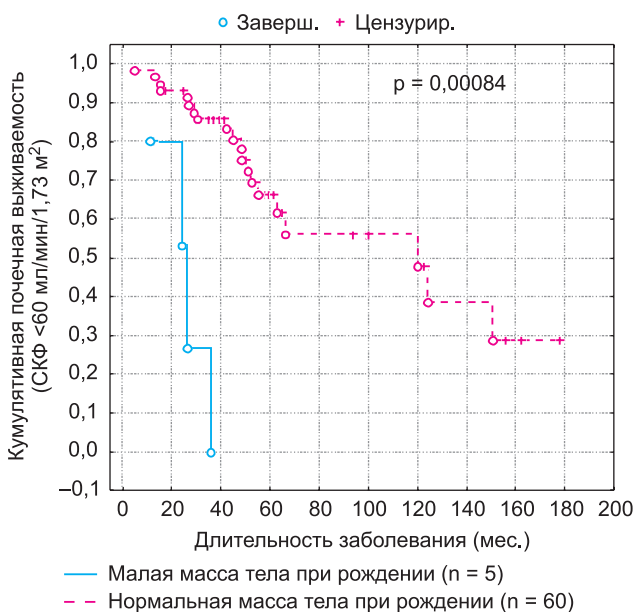


**Рис. 1. Корреляция массы тела при рождении с уровнем изменения СКФ (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>/год) у детей со СРНС (n = 65)**

Таблица 4

**Эффективность иммуносупрессивной терапии СРНС у детей в зависимости от массы тела при рождении (n = 56)**

Параметры	Дети с малой массой тела (<2500 г) при рождении (n = 3) абс. (%)	Дети с нормальной массой тела (>2500 г) при рождении (n = 53) абс. (%)	Достоверность различий (p) по критерию Фишера
Полная ремиссия	0	11/53 (21%) МзПрГН – 6, МБПрГН – 2, ФСГС – 2, МН – 1	0,51
Частичная ремиссия	0	15/53 (28%) МзПрГН – 4, МБПрГН – 6, ФСГС – 5	0,38
Отсутствие эффекта	3/3 (100%) МзПрГН – 1, МБПрГН – 2	27/53 (51%) МзПрГН – 10, МБПрГН – 8, ФСГС – 7, МН – 2	0,15



**Рис. 2. Почечная выживаемость у детей со СРНС в зависимости от массы тела при рождении (n = 65)**

тельный интервал [ДИ]: 1,4–4,5) ( $p < 0,05$ ). При проведении логистического регрессионного анализа установлено, что среди детей со СРНС малая масса тела при рождении имеет независимое статистически значимое влияние на прогноз болезни в виде быстрых темпов снижения функций почек (СКФ  $>10$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>/год) ( $Beta = -3,54$ ,  $p < 0,05$ ). Вероятность прогрессирования СРНС у пациентов с малой массой тела при рождении, характеризуемая отношением шансов (ОШ), составляла 8,63, что свидетельствовало о возрастании вероятности снижения функций почек более чем в 8 раз у данной категории больных ( $p = 0,03$ ).

5-летняя почечная выживаемость в группе пациентов с малой массой тела при рождении была статистически значимо ниже, чем у больных, рожденных с нормальной массой тела (0 и 61% соответственно;  $p = 0,00084$ ) (рис. 2).

**Обсуждение**

Результаты исследования свидетельствуют о статистически значимой связи малой массы тела при рождении с прогрессированием СРНС у детей. Среди больных с малой массой тела при рождении установлена повышенная частота ангиопатии сосудов сетчатки (80 и 39%,  $p = 0,04$ ), более быстрые темпы снижения почечных функций (СКФ  $>10$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>/год) (80 и 32%;  $p = 0,049$ ). Малая масса тела при рождении имеет независимое влияние на прогрессирующее течение заболевания ( $Beta = -3,54$ ,  $p < 0,05$ ). Вероятность прогрессирования СРНС у пациентов с малой массой тела при рождении возрастает в 8,63 раза (ОШ) ( $p = 0,03$ ). 5-летняя почечная выживаемость в группе пациентов с малой массой тела при рождении была статистически значимо ниже, чем у больных, рожденных с нормальной массой тела (0 и 61% соответственно;  $p = 0,00084$ ).

**Характеристика исследований влияния малой массы тела при рождении на течение заболеваний почек у детей**

Авторы (год публикации)	Группа детей с малой массой тела при рождении (n)	Группа сравнения с нормальной массой тела при рождении (n)	Особенности течения заболеваний почек в группе детей с малой массой тела при рождении
1. Zidar N. (1998)	НСМИ (n = 40) (n = 5)	(n = 35)	Повышена частота рецидивов НС, чаще стероид-зависимый НС
2. Sheu J.N. (2001)	НСМИ (n = 50) (n = 8)	(n = 42)	Повышена частота рецидивов НС, чаще стероид-зависимый НС
3. Na Y.W. (2002)	НСМИ (n = 56) (n = 8)	(n = 48)	Повышена частота СРНС и АГ
4. Plank C. (2007)	Идиопатический НС (n = 62) (n = 6)	(n = 56)	Повышена частота СРНС и АГ
5. Teeninga N. (2008)	НСМИ (n = 56) (n = 5)	(n = 51)	Повышена частота рецидивов НС

В литературе приводится лишь несколько исследований влияния малой массы тела при рождении на течение заболеваний почек у детей, представленных преимущественно нефротическим синдромом с минимальными изменениями (НСМИ) (табл. 5).

Представленный N. Teeninga с соавт. [58] системный анализ 3 исследований, включающий 201 ребенка с НСМИ, показал, что у пациентов, родившихся с малой массой тела, выявлена повышенная частота СРНС (ОР = 6,97;  $p = 0,002$ ), артериальной гипертензии (ОР = 3,3;  $p = 0,009$ ), рецидивов заболевания в год (взвешенная разность средних значений 0,93;  $p < 0,0001$ ), назначения иммуносупрессивной терапии (ОР = 4,2;  $p = 0,001$ ). На основании метаанализа, проведенного S.L. White [65], установлено, что у взрослых, родившихся с малой массой тела, отмечается повышенная частота развития ХБП (ОР = 1,7), альбуминурии (ОР = 1,8), снижения СКФ (ОР = 1,8) и формирования ХПН (ОР = 1,6).

Важной особенностью проведенного нами исследования является изучение влияния малой массы тела при рождении на прогноз заболевания среди детей со СРНС. Полученные результаты свидетельствуют о более быстрых темпах прогрессирования СРНС у детей, родившихся с малой массой тела.

Причины, по которым малая масса тела при рождении неблагоприятно влияет на прогноз больных с заболеваниями почек, остаются до конца не выясненными. В литературе обсуждается ряд потенциальных механизмов, участвующих в фетальном программировании сниженного количества нефронов, включая повышение клеточного апоптоза за счет проапоптотических факторов (Рах-2, р53) в гломерулах, интерстициальных и тубулярных эпителиальных клетках [48, 64]. Рассматривается роль повышенной экспрессии Рах-2 гена за счет воздействия основного компонента ренин-ангиотензиновой системы – ангиотензина II, что приводит к замедлению клеточной пролиферации и снижению количества нефронов [68]. Предполагается, что гемодинамические изменения, наблюдаемые в почках при внутриутробной задержке развития плода, оказывают негативное воздействие на функцию подоцитов, приводя впоследствии к возникновению протеинурии и формированию гломерулосклероза [21]. J.V. Hodgkin и соавт. [19] описали 6 случаев ФГС с изолированной протеинурией у взрослых пациентов, родившихся с малой массой тела в связи с недоношенностью.

Проведенное нами исследование имеет ограничения, связанные, в первую очередь, с небольшой группой детей со СРНС и малой массой тела при рождении. СРНС является

достаточно редкой патологией почек, частота заболевания в популяции составляет 2 на 100 000 детей [11, 37, 66]. В России частота маловесных новорожденных составляет 5,74% от всех новорожденных [1]. Соответственно сочетанная комбинация малой массы тела при рождении и СРНС может встречаться с частотой 1 на 1 миллион детей. Выявленное различие сравниваемых групп пациентов по половому составу с превалированием девочек среди пациентов с малой массой тела при рождении было статистически незначимым ( $p = 0,15$ ). Кроме того, малочисленность группы детей с малой массой тела при рождении не позволила провести сравнительный анализ эффективности различных иммуносупрессивных препаратов в зависимости от морфологического варианта ГН.

Таким образом, полученные данные исследования свидетельствуют о взаимосвязи между малой массой тела при рождении и прогрессирующим течением СРНС у детей со снижением почечных функций. Малая масса тела при рождении может рассматриваться в качестве фактора риска прогрессирования СРНС у детей. Проведенное исследование подчеркивает необходимость привлечения внимания нефрологов к уточнению массы тела при рождении, что может оказать существенную помощь в прогнозе течения заболевания почек.

## Литература

1. Суханова Л.П. Перинатальная ситуация в современной России // Аналитический вестник «Социальные аспекты здоровья населения». 2007. № 2 (2).
2. Amann K., Plank C., Dotsch J. Low nephron number – a new cardiovascular risk factor in children? // *Pediatr Nephrol*. 2004. № 19. P. 1319–1323.
3. Annual Report of ERA-EDTA, 2007. [www.era-edta.org](http://www.era-edta.org)
4. Barker D.J., Osmond C. Low birth weight and hypertension // *BMJ*. 1988. Vol. 297. P. 134–135.
5. Barker D.J.P., Osmond C., Golding J. et al. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease // *Br Med J*. 1989. Vol. 298. P. 564–567.
6. Barker D.J. Adult consequences of fetal growth restriction // *Clin Obstetr Gynecol*. 2006. Vol. 49. P. 270–283.
7. Barros F.S., Victora C.G. Increased blood pressure in adolescence who was small for gestational age at birth: a cohort study in Brasil // *Int J Epidemiol*. 1999. Vol. 28. P. 676–681.
8. Brenner B.M., Garcia D.L., Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more of the other? // *Am J Hypertens*. 1988. Vol. 1. P. 335–347.
9. Chesney R. The changing face of childhood nephrotic syndrome in children // *Kidney Int*. 2004. Vol. 6. P. 1294–1302.
10. Chevalier R.L. Developmental renal physiology of the low birth weight preterm newborn // *J Urology*. 1996. Vol. 156. P. 714–719.
11. Clark A.G., Barratt T.M. Steroid-responsive nephrotic syndrome // In: Barratt T.M., Avner E.D., Harmon W.E. (eds). *Pediatr Nephrology*, 4<sup>th</sup> edn. Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, 1999. P. 731–747.

12. Duncan R.C. et al. Weight at birth and other factors influencing progression of idiopathic membranous nephropathy // *Nephrol Dial Transplant*. 1994. Vol. 9. P. 875.
13. Dyck R., Klomp H., Tan L., Stang M.R. An association of maternal age and with end-stage renal disease in Saskatchewan. Sub-analysis of registered Indians and those with diabetes // *Am J Nephrol*. 2003. Vol. 23. P. 395–402.
14. Ehrich J.H.H., Geerlings C., Zivicnjak M., Franke D., Geerlings H., Gellermann J. Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis: overdiagnosed and undertreated // *Nephrol Dial Transplant*. 2007. Vol. 22. P. 2183–2193.
15. Falkner B., Hulman S., Kushner F. Effect of birth weight on blood pressure and body size in early adolescence // *Hypertension*. 2004. Vol. 43. P. 203–207.
16. Fan Z.J., Lackland D.T., Lipsitz S.R., Nicholas J.S. The association of low birth weight and chronic renal failure among Medicaid young adults with diabetes and/or hypertension // *Public Health Rep*. 2006. Vol. 121. P. 239–244.
17. Hershkovitz D., Burbea Z., Skorecki K., Brenner B.M. Fetal programming of adult kidney disease: cellular and molecular mechanisms // *J Am Soc Nephrol*. 2007. Vol. 2. P. 334–342.
18. Hinchliffe S.A., Sargent P.H., Hovard C.V., Chan Y.F. et al. Human intrauterine renal growth expressed in absolute number of glomeruli assessed by the dissector method and Cavalieri principle // *Lab Invest*. 1991. Vol. 64. P. 777–784.
19. Hodgins J.B., Rasoulpour M., Markowitz G.S., D'Agati V.D. Very low birth weight a risk factor for focal segmental glomerulosclerosis // *Clin J Soc Nephrol*. 2009. Vol. 4. P. 71–76.
20. Hostetter T.H. et al. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation // *Am J Physiol*. 1981. Vol. 241. F85–F93.
21. Hostetter T.H. Hyperfiltration and glomerulosclerosis // *Semin Nephrol*. 2003. Vol. 23. P. 194–199.
22. Hoy W.E., Douglas-Denton R.N., Hughson M.D. et al. A stereological study of glomerular number and volume: Preliminary findings in a multiracial study of kidney at autopsy // *Kidney Int*. 2003. Vol. 63. S31–S37.
23. Hoy W.E., Hughson M.D., Bertram J.F., Douglas-Denton R., Amann K. Nephron number, hypertension, renal disease, and renal failure // *J Am Soc Nephrol*. 2005. Vol. 16. P. 2557–2564.
24. Hoy W.E., Rees M., Kile E. et al. A new dimension to the Barker hypothesis: low birthweight and susceptibility to renal disease // *Kidney Int*. 1999. Vol. 56. P. 1072–1077.
25. Hughson M.D., Farris A.B. 3<sup>rd</sup>, Douglas-Deton R., Hoy W.E., Bertram J.F. Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight // *Kidney Int*. 2003. Vol. 63. P. 2113–2122.
26. Huxley R., Neil A., Collins R. Unraveling the fetal origins hypothesis: is there an inverse association between birth-weight and subsequent blood pressure? // *Lancet*. 2002. Vol. 360. P. 659–665.
27. Keijzer-Ween M.G., Schrevel M., Finken M.G.G. et al. Microalbuminuria and lower glomerular filtration rate and young adult age in subjects born very premature and after intrauterine growth retardation // *J Am Soc Nephrol*. 2005. Vol. 16. P. 2762–2768.
28. Keller G., Zimmer G., Mali G., Ritz E., Amann K. Nephron number in patients with primary hypertension // *N Engl J Med*. 2003. Vol. 348. P. 101–108.
29. Kim J.S., Bellew C.A., Silverstein D.M., Aviles D.H. et al. High incidence of initial and late steroid resistance in childhood nephrotic syndrome // *Kidney Int*. 2005. Vol. 68. P. 1275–1281.
30. Lackland D.T., Bendall H.E., Osmond C. et al. Low birth weights contribute to high rates of early-onset chronic renal failure in the South-eastern United States // *Arch Intern Med*. 2000. Vol. 160. P. 1472–1476.
31. Law C.M., Egger P., Dada O., Delgado H. et al. Body size at birth and blood pressure among children in developing countries // *Int J Epidemiol*. 2001. Vol. 30. P. 52–57.
32. Law C.M., Shiell A.W., Newsome C.A., Syddall H.E. et al. Fetal, infant, and childhood growth and adult blood pressure: a longitudinal study from birth to 22 years of age // *Circulation*. 2002. Vol. 105. P. 1088–1092.
33. Law C.M., Shiell A.W. Is blood pressure inversely related to birth weight? The strength of evidence from a systematic review of the literature // *J Hypertens*. 1996. Vol. 14. P. 935–941.
34. Leroy B., Josset P., Morgan G. et al. Intrauterine growth retardation (IUGR) and nephron deficit: Preliminary study in man // *Pediatr Nephrol*. 1992. Vol. 6. C21.
35. Levitt N.S., Steyn K., De Wet T., Mortell C. et al. An inverse relation between blood pressure and birth weight among 5 year old children from Soweto, South Africa // *J Epidemiol Community Health*. 1999. Vol. 53. P. 264–268.
36. Malalich R., Reyes L., Herrera M. et al. Relationship between weight and birth and number and size of renal glomeruli in humans: A histomorphometric study // *Kidney Int*. 2000. Vol. 58. P. 770–773.
37. McKinney P.A., Feltbower R.G., Brocklebank J.T. et al. Time trends and ethnic patterns of childhood nephrotic syndrome in Yorkshire, UK // *Pediatr Nephrol*. 2001. Vol. 16. P. 1040–1044.
38. Merlet-Benchou C., Gilbert T., Muffat-Jolly M. et al. Intrauterine growth retardation leads to a permanent nephron deficit in the rat // *Pediatr Nephrol*. 1994. Vol. 8. P. 175–180.
39. Moore V.M., Cockington T.A., Royan P., Robinson J.S. The relationship between birth weight and blood pressure amplifies from childhood to adulthood // *J Hypertens*. 1999. Vol. 17. P. 883–888.
40. Na Y.W., Yang H.J., Choi J.H., Yoo K.H. et al. Effect of intrauterine growth retardation on the progression of nephrotic syndrome // *Am J Nephrol*. 2002. Vol. 22. P. 463–467.
41. Nathanson S., Moreau E., Merlet-Benchou C. et al. In utero and vitro exposures to beta-lactams impair kidney development in the rat // *J Am Soc Nephrol*. 2000. Vol. 11. P. 874–884.
42. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiatives. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease Evaluation Classification Stratification // *Am J Kidney Disease* 2002. Vol. 39 (2 Suppl. 1). S1–266.
43. Nelson R.G., Morgenstern H., Bennett P.H. Birth weight and kidney disease in Pima Indians with type 2 diabetes mellitus // *Am J Epidemiol*. 1998. Vol. 148. P. 650–656.
44. Nelson R.G. Intrauterine determinants of diabetic kidney disease in disadvantage population // *Kidney Int*. 2003. S13–S16.
45. Nigam S.K., Aperia A.C., Brenner B.M. Developmental and maturation of the kidney // In: Brenner B.M. (ed). *Brenner and Rector's the kidney*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1996. P. 72–98.
46. Plank C., Ostreicher I., Dittrich K., Waldherr R., Voigt M. et al. Low birth weight, but not postnatal weight gain, aggravates the course of nephrotic syndrome // *Pediatr Nephrol*. 2007. Vol. 22. P. 1881–1889.
47. Plank C., Ostreicher I., Hartner A., Marek I. et al. Intrauterine growth retardation aggravates the course of acute mesangioliprotic glomerulonephritis in the rat // *Kidney Int*. 2006. Vol. 70. P. 1974–1982.
48. Porteus S., Torban E., Cho N.P. et al. Primary renal hypoplasia in humans and mice with mutations: evidence of increased apoptosis in fetal kidneys of PAX2 (INeu) +/- mutant mice // *Hum Mol Genet*. 2000. Vol. 9. P. 1–11.
49. Quan A. Fetopathy associated with exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists // *Early Hum Dev*. 2006. Vol. 82. P. 23–28.
50. Ramirez S.P., Hsu S.I., McClellan W. Low birth weight is a risk factor for proteinuria in multiracial southeast Asian Pediatric Population // *Am J Kidney Dis*. 2001. Vol. 38. P. 1045–1054.
51. Reyes L., Manalich R. Long-term consequences of low birth weight // *Kidney Int*. 2005. Vol. 97. S107–S111.
52. Rio M., Kaskel F. Evaluation and management of steroid-unresponsive nephrotic syndrome // *Current Opinion in Pediatrics*. 2008. Vol. 20. P. 151–156.
53. Schreuder M.F., van Wijk J.A., Delemarre-van de Waal H.A. Intrauterine growth restriction increases blood pressure and central pulse pressure measured with telemetry in aging rats // *J Hypertens*. 2006. Vol. 24. P. 1337–1343.
54. Schwartz G., Brion L.P., Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration to estimate glomerular filtration rate in infancy, childhood and adolescence // *Pediatr Clin North Am*. 1987. Vol. 34. P. 571–590.
55. Shankaran S., Das A., Bauer C.B. et al. Fetal origin of childhood disease // *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006. Vol. 160. P. 977–981.
56. Sheu J.N., Chen J.N. Minimal change nephrotic syndrome in children with intrauterine growth retardation // *Am J Kidney Dis*. 2001. Vol. 37. P. 909–914.
57. Spencer J., Wang Z., Hoy W.E. et al. Low birth weight and reduced renal volume in Aboriginal children // *Am J Kidney Dis*. 2001. Vol. 37. P. 915–920.
58. Teeninga N., Schreuder M.F., Bökenkamp A. et al. Influence of low birth weight on minimal change nephrotic syndrome in children, including a meta-analysis // *Nephrol Dial Transpl*. 2008. Vol. 23 (5). P. 1615–1620.
59. The Infant Health and Development Program: Enhancing the outcomes of low birth weight, premature infants // *JAMA*. 1990. Vol. 263 [22]. P. 3035–3042.
60. Uiterwaal C.S., Anthony S., Launer L.J., Wittman J.C. et al. Birth weight, growth, and blood pressure: an annual follow-up study of children aged 5 through 21 years // *Hypertension*. 1997. Vol. 30. P. 267–271.
61. Vikse B.E. et al. Low birth weight increases risk for end stage of renal disease // *J Am Soc Nephrol*. 2008. Vol. 19. P. 151–157.
62. Walker S.P., Gaskin P., Powel S.A. et al. The effect of birth weight and postnatal linear growth retardation on blood pressure at age 11–12 years // *J Epidemiol Community Health*. 2001. Vol. 55. P. 394–398.
63. Warady B.A., Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective // *Pediatr Nephrol*. 2007. Vol. 22. P. 1999–2009.
64. Welham S.J., Wade A., Woolf A.S. Protein restriction in preg-

nancy is associated with increased apoptosis of mesenchymal cells at the start of rat metanephrogenesis // *Kidney Int.* 2002. Vol. 61. P. 1231–1242.

65. White S.L., Percovic V., Cass A., Chang C.L. et al. Low birth weight in Antecedent of CKD in later life? A systematic review of observational studies // *Am J Kidney Dis.* 2009. Vol. 54. P. 248–261.

66. Wong W. Idiopathic nephrotic syndrome in New Zealand children, demographic, clinical features, initial management and outcome after twelve-month follow-up: results of a three-year national surveillance study // *J Paediatr Child Health.* 2007. Vol. 43. P. 337–341.

67. Yudkin J.S., Matyn C.N., Phillips D.L., Gale C.R. Association of microalbuminuria with intrauterine growth retardation // *Nephron.* 2001. Vol. 89. P. 309–314.

68. Zhang S.L., Moini B., Ingelfinger J.R. Angiotensin II increases Pax-2 expression in fetal kidney cells via the AT2 receptor // *J Am Soc Nephrol.* 2004. Vol. 15. P. 1452–1465.

69. Zidar N. et al. Effect of intrauterine growth retardation on the clinical course and prognosis of IgA glomerulonephritis in children // *Nephron.* 1998. Vol. 79. P. 28–32.

70. Zidar N. et al. Unfavorable course of minimal change nephrotic syndrome in children with intrauterine growth retardation // *Kidney Int.* 1998. Vol. 54. P. 1320–1323.

71. Zimanyi M.A., Denton K.M., Forbes J.M., Thallas-Bonke V. et al. A developmental nephron deficit in rats is associated with increased susceptibility to a secondary renal injury due to advanced glycation end-products // *Dietologia.* 2006. Vol. 49. P. 801–810.

Получено: 3.11.09

Принято к печати: 21.01.10