

УДК 616.61

**ОЦЕНКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ
У ПАЦИЕНТОВ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

*Г.К. Дуйшеева, А.А. Сатарова, И.У. Абдурахманов,
И.Н. Тургын, Ш.Н. Жумабаев*

Представлен анализ клинико-лабораторных проявлений особенности прогрессирования почечной дисфункции у пациентов с нефротическим синдромом (НС). В ретроспективный анализ были включены данные клинико-лабораторных показателей у 93 пациентов (39 женщин и 54 мужчины) с НС. Минимальный срок наблюдения составил 6 месяцев, максимальный – 4,5 года. Ретроспективный анализ включал исследования концентрации гемоглобина, гематокрита и количество эритроцитов в периферической крови, а также оценку содержания железа, альбумина, общего и С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, липидного спектра, электролитов, мочевой кислоты, креатинина сыворотки крови и показателей суточной протеинурии. Функция почек оценивалась по величине скорости клубочковой фильтрации (СКФ), вычисленной по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Исходно у 50,6 % пациентов отмечалось наличие С1-градации ХБП, у 30,1 % – С2, у 4,3 % – С4. Что касается С3-градации ХБП и ее подстадии, то по численности пациентов они были равнозначными. В динамике исследования численность пациентов С1-стадии ХБП существенно не изменилась. Достоверно сократилась доля пациентов С2-градации ХБП (11,0 % против 30,1 %; $p < 0,05$). Ощутимо выросло количество лиц С4-градации с НС. В динамике исследования у 5,3 % развилась диализпотребная стадия ХБП, чего не было среди обследованных лиц исходно. Анализ состояния почечной функции показал, что наряду с достоверным снижением величины суточной протеинурии наблюдалась статистически значимое замедление расчетной СКФ, которое сопровождалась ростом концентрации креатинина сыворотки крови. Доля лиц с повышенным содержанием СРБ крови в динамике существенно сократилась. Результаты исследования свидетельствуют о том, что для НС характерна высокая скорость прогрессирования ХБП. Наряду с протеинурией, важную роль в снижении почечной функции играет присутствие дислипидемии, требующей проведения адекватной нефропротективной терапии для продления додиализной стадии заболевания.

Ключевые слова: нефротический синдром; гломерулонефрит; хроническая болезнь почек; прогрессирование.

**НЕФРОТИКАЛЫК СИНДРОМ МЕНЕН ООРУГАН БЕЙТАПТАРДЫН БӨЙРӨГҮНҮН
ДИСФУНКЦИЯСЫНЫН ӨТҮШҮП КЕТҮҮСҮН БААЛОО**

*Г.К. Дуйшеева, А.А. Сатарова, И.У. Абдурахманов,
И.Н. Тургын, Ш.Н. Жумабаев*

Макалада нефротикалык синдром менен ооруган бейтаптардын бөйрөгүнүн дисфункциясынын өтүшүп кетүүсүнүн өзгөчөлүктөрүнө клиникалык-лабораториялык талдоо жүргүзүлгөн. Ретроспективдүү талдоо жүргүзүүгө нефротикалык синдром менен ооруган 93 бейтаптын клиникалык-лабораториялык көрсөткүчтөрүнүн маалыматтары киргизилген (39 аял и 54 эркек). Байкоо жүргүзүүнүн минималдуу мөөнөтү 6 айды, максималдуу мөөнөтү – 4,5 жылды түзгөн.

Ретроспективдүү талдоо жүргүзүү гемоглобиндин концентрациясын, гематокритти, перифериялык кандагы эритроциттердин санын, ошондой эле кандагы темир өлчөмүн, альбуминди, жалпы жана С – реактивдүү белокту (СРБ), фибриногенди, липиддик спектрди, электролиттерди, заара кислотасын, креатининди жана суткалык протеинуриянын көрсөткүчтөрүн баалоону өзүнө камтыган.

Бөйрөктүн иштөөсү CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) формуласы менен эсептелинген түйдөктүн чыпкалоо ылдамдыгы боюнча бааланган. Алгач бейтаптардын 50,6%да өнөкөт бөйрөк оорусу боюнча С1 баскычы, 30,1% – С2, 4,3% – С4 баскычы аныкталган. Өнөкөт бөйрөк оорусу боюнча С3 баскычын алып карай турган болсок, бейтаптардын саны боюнча тең өлчөмдө байкалган. Изилдөөнүн динамикасында С1 баскычындагы бейтаптардын саны орчундуу өзгөргөн эмес. Өнөкөт бөйрөк оорусу боюнча баскычындагы бейтаптардын үлүшү кескин кыскарган (11,0% 30,1%га каршы; $p < 0,05$). НС менен С4 баскычындагы бейтаптардын саны орчундуу көбөйгөн. Динамикалык байкоодо 5,3% бейтапта диализге муктаж абал өрчүгөн, баштапкы изилдөөдө бул байкалган эмес. Бөйрөктүн функциясынын абалына талдоо жүргүзүү көрсөткөндөй, суткалык протеинуриянын өлчөмү азайган сайын, түйдөктүн чыпкалоо ылдамдыгы да азайган, жана кандагы креатининдин өлчөмүнүн көбөйүүсү менен коштолгон. СРБ саны көп болгон бейтаптардын үлүшү да динамикада кы-

скарган. Изилдөөлөрдүн натыйжасы көрсөткөндөй, HCr, өнөкөт бөйрөк оорусунун тез арада өтүшүп кетүүсү мүнөздүү. Протеинурия менен бирге, бөйрөк функциясынын начарлашында оорунун диализге чейинки баскычын узартуу үчүн адекваттуу нефропротективдүү дарылоону талап кылган дислипидемиянын болушу чоң роль ойнойт.

Түйүндүү сөздөр: нефротикалык синдром; гломерулонефрит; өнөкөт бөйрөк оорусу; прогресс.

ASSESSMENT OF THE PROGRESSION OF RENAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH NEPHROTIC SYNDROME

G.K. Duysheeva, A.A. Satarova, I.U. Abdurakhmanov,
I.N. Turgyn, Sh.N. Zhumabaev

The article is devoted to the analysis of clinical and laboratory manifestations of the progression of renal dysfunction in patients with nephrotic syndrome (NS). The retrospective analysis included clinical laboratory data in 93 patients (39 women and 54 men) with NS. The minimum follow-up period was 6 months, the maximum – 4.5 years. The retrospective analysis included studies of the concentration of hemoglobin, hematocrit and the number of red blood cells in the peripheral blood, as well as an assessment of the content of iron, albumin, total and C – reactive protein (CRP), fibrinogen, lipid spectrum, electrolytes, uric acid, creatinine, in blood serum and indicators daily proteinuria. Renal function was assessed by glomerular filtration rate (GFR) calculated using the CKD-EPI formula (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Initially, in 50.6% of patients, the presence of C1 gradation of CKD was noted, in 30.1% – C2, in 4.3% – C4. As regards C3, the gradations of CKD and its substages in terms of the number of patients were equivalent. In the dynamics of the study, the number of patients with C1 stage of CKD has not changed significantly. The proportion of patients with C2 grade CKD decreased significantly (11.0% versus 30.1%; $p < 0.05$). The number of persons with grade C4 graduation from the National Assembly has significantly increased. In the dynamics of the study, 5.3% developed a dialysis-consuming stage of CKD, which was not among the examined individuals initially. Analysis of the state of renal function showed that, along with a significant decrease in the daily proteinuria, a statistically significant slowdown in the estimated GFR was observed, which was accompanied by an increase in the concentration of serum creatinine. The proportion of individuals with a high content of CRP in the dynamics has significantly decreased. The results of the study indicate that NS is characterized by a high rate of progression of CKD. Along with proteinuria, the presence of dyslipidemia, which requires adequate nephroprotective therapy to prolong the pre-dialysis stage of the disease, plays an important role in reducing renal function.

Keywords: nephrotic syndrome; glomerulonephritis; chronic kidney disease; progression.

Введение. Нефротический синдром (НС) – состояние, характеризующееся генерализованными отеками, массивной протеинурией, гипопроteinемией, гипоальбуминемией, гиперлипидемией и гиперфибриногенемией [1]. Термин НС предложен известным клиницистом Е.М. Тареевым в 1923 г. В настоящее время НС рассматривается как патология подоцитов [2, 3]. Во многих клинико-эпидемиологических и обсервационных исследованиях продемонстрирована самостоятельная прогностическая роль НС у лиц, страдающих хроническими болезнями почек (ХБП) [3, 4]. В связи с неуклонным ростом пациентов, страдающих НС, с последующей потребностью почечной заместительной терапии и ростом сердечно-сосудистых заболеваний созрела необходимость всестороннего изучения и оценки почечной дисфункции [1, 4, 5]. Традиционно лица, страдающие НС, – это лица

преимущественно молодого и трудоспособного возраста [1]. С учетом вышеизложенного и в свете необходимости персонализированных подходов при разработке терапевтических вмешательств у лиц с НС проведение настоящего исследования являлось логически обоснованным.

Цель исследования – изучить и проанализировать особенности прогрессирования почечной дисфункции у пациентов с нефротическим синдромом.

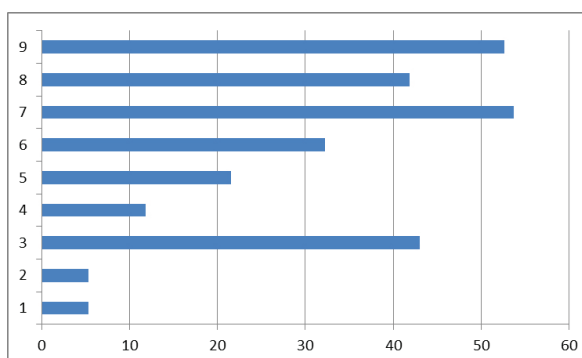
Материал и методы. Согласно поставленной цели нашего исследования, все обследованные пациенты имели нефротический синдром (НС). Средний возраст участников исследования составил $37,2 \pm 12,9$ года. В настоящем ретроспективном исследовании были проанализированы клинико-лабораторные показатели НС у 93 пациентов (женщин – 39 (42 %) и мужчин – 54

(58 %). Диагноз НС был установлен на основании: протеинурии (потеря с мочой 3,5 г/1,73 м² в сутки, или 40 мг/м²/ч белка), гипоальбуминемии (альбумин < 30 г/л), гиперхолестеринемии (общий холестерин более 5,01 ммоль/л) и наличия отеков [1]. Был изучен анамнез болезни, всем пациентам проводили общие клинические и биохимические исследования. У всех обследованных исходно и в динамике определяли уровень артериального давления, число сердечных сокращений, рост, вес с оценкой индекса массы тела. Были исследованы концентрации гемоглобина, гематокрита и количество эритроцитов в периферической крови, а также оценка содержания железа, альбумина, общего и С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, липидного спектра, электролитов, мочевой кислоты и креатинина сыворотки крови на биохимическом автоанализаторе «Вестман» (США). Функция почек оценивалась по величине скорости клубочковой фильтрации (СКФ), вычисленной по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [6]. Кроме того, всем обследованным пациентам было проведено исследование суточной протеинурии.

Статистическая обработка. Статистическая обработка количественных показателей была проведена с использованием программы «STATISTICA 10.0» для Windows 7 при использовании параметрических и непараметрических методов. Количественные величины представлены в виде среднего арифметического значения ± стандартное отклонение. В отдельных случаях для описания количественных переменных была использована медиана (25–75 перцентилей). Расчету статистических показателей предшествовало исследование характера распределения исследуемых величин. Для сравнения средних величин использовался критерий Стьюдента. Был проведен корреляционный анализ показателей с определением коэффициента корреляции Спирмена. При выявлении отклонения полученных значений в вариационном ряду от нормального распределения использовался непараметрический метод статистики, применяющийся для сравнения двух выборок – критерий Манна – Уитни. Для сравнения данных исходно и в динамике использовался непараметрический

критерий Вилкоксона. Расчет выживаемости пациентов проводили методом Каплана – Мейера. Начальной точкой отсчета считали год появления протеинурии и госпитализации в стационар, конечной – год наступления терминальной стадии ХБП. Минимальный срок наблюдения составил 6 месяцев, максимальный – 4,5 года. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Как видно из рисунка 1, исходно пациенты с НС получали традиционную нефропротективную терапию с учетом противопоказаний. Так, наиболее часто пациенты с НС принимали антагонисты минералкортикоидных рецепторов (52,6 %), антиагреганты (41,9 %), статины (53,7 %) и глюкокортикоиды (42,7 %).



Примечание. 1 – Комбинированная пульс-терапия; 2 – Изолированная пульс-терапия (солумедрол/циклофосфан); 3 – Глюкокортикоиды (перорально); 4 – Цитостатики; 5 – Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; 6 – Блокаторы рецепторов ангиотензина; 7 – Статины; 8 – Антиагреганты; 9 – Антагонисты минералкортикоидных рецепторов.

Рисунок 1 – Частота назначения разных лекарственных препаратов у пациентов с нефротическим синдромом (%)

Доля пациентов, получавших комбинированную пульс-терапию (5,3 %) и цитостатики (11,8 %), оказалась малочисленной. Обследованные пациенты в 21,5 % случаев получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и 32,2 % – блокаторы рецепторов ангиотензина II.

В большинстве случаев в нашем исследовании преобладали мужчины (58 %). При динамическом наблюдении в ходе проведенного исследования каких-либо достоверных изменений

Таблица 1 – Сравнительная клинико-лабораторная характеристика пациентов с нефротическим синдромом (n = 93)

Параметры	Исходно	Динамика
Индекс массы тела, кг/м ²	27,4 ± 7,5	27,9 ± 8,4
Частота сердечных сокращений, уд/в мин	78 ± 11	77 ± 9
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	133 ± 25	132 ± 20
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	86 ± 13	86 ± 13
Гемоглобин, г/л	136,5 ± 21,1	132,3 ± 21,7
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,51 ± 0,49	4,37 ± 0,53
Гематокрит, %	39,8 ± 5,0	40,0 ± 4,12
Скорость оседания эритроцитов, мм/час	24,0 (13,0; 35,0)	17,0 (8,0; 25,0)*
Железо сыворотки, мкмоль/л	16,9 ± 6,20	15,9 ± 7,04
Холестерин, ммоль/л	7,62 (6,04; 10,5)	6,85 (5,41; 9,34)*
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,10 (0,80; 1,35)	1,00 (0,80; 1,33)
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	5,11 (3,86; 8,16)	4,54 (3,35; 6,80)
Триглицериды, ммоль/л	2,60 (2,0; 3,61)	2,08 (1,51; 2,70)
Общий белок, г/л	47,7 ± 11,8	49,7 ± 13,3*
Альбумин, г/л	23,5 ± 11,1	29,3 ± 15,3*
Калий, ммоль/л	4,54 ± 0,71	4,48 ± 0,59
Кальций, ммоль/л	1,46 ± 0,52	1,16 ± 0,37*
Натрий, ммоль/л	140,1 ± 5,60	138,6 ± 6,62
Мочевая кислота, ммоль/л	0,36 ± 0,09	0,33 ± 0,09
C-реактивный белок, п (%)	32 (34,4)	14 (15,0)*
Фибриноген, мг/л	7326 (5550; 10 000)	6660 (4440; 8436)*
Креатинин плазмы, мкмоль/л	99,0 (73,0; 138,0)	100,5 (74,0; 216,0)*
Расчетная скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	87,6 (66,5; 119,2)	85,8 (39,0; 113,8)*
Протеинурия, г/сутки	6,737 (4,557; 8,788)	4,079 (2,180; 6,770)*

Примечание. ЛПВП – Липопротеины высокой плотности; ЛПНП – Липопротеины низкой плотности; * – p < 0,05.

Таблица 2 – Динамика функционального состояния почек у пациентов с нефротическим синдромом (n = 93)

Стадии хронической болезни почек, KDIGO, 2002г	Исходно	Динамика
C1	47 (50,6 %)	48 (51,6 %)
C2	28 (30,1 %)	10 (11,0 %)*
C3 «А»	7 (7,5 %)	8 (8,6 %)
C3 «Б»	7 (7,5 %)	9 (9,6 %)
C4	4 (4,3 %)	13 (13,9 %)*
C5	-	5 (5,3 %)

Примечание. KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes; * – p < 0,05.

со стороны антропометрических и гемодинамических параметров отмечено не было (таблица 1). Медиана и межквартильные показатели СОЭ, общего холестерина, а также содержания кальция крови к концу исследования существенно снизились. Концентрации общего белка и альбумина сыворотки крови не достигли нормативного значения, но увеличение было достоверным к концу исследования. Анализ состояния почечной функции показал, что наряду с достоверным снижением величины суточной протеинурии наблюдалось статистически значимое замедление расчетной СКФ, которое сопровождалось ростом концентрации креатинина сыворотки крови. Доля лиц с повышенным содержанием СРБ крови в динамике существенно сократилась.

Согласно рекомендации KDIGO от 2002 г., исходно у 50,6 % пациентов отмечалось наличие С1-градации ХБП, у 30,1 % – С2, у 4,3 % – С4. Что касается С3-градации ХБП и ее подстадии по численности пациентов были равнозначными (таблица 2). В динамике исследования численность пациентов С1-стадии ХБП существенно не изменилась. Однако достоверно сократилась доля пациентов С2-градации ХБП (11,0 % против 30,1 %; $p < 0,05$). Вместе с тем ощутимо выросло количество лиц С4-градации с НС. Кроме того, в динамике исследования у 5,3 % развилась диализпотребная стадия ХБП, чего не было среди обследованных лиц исходно.

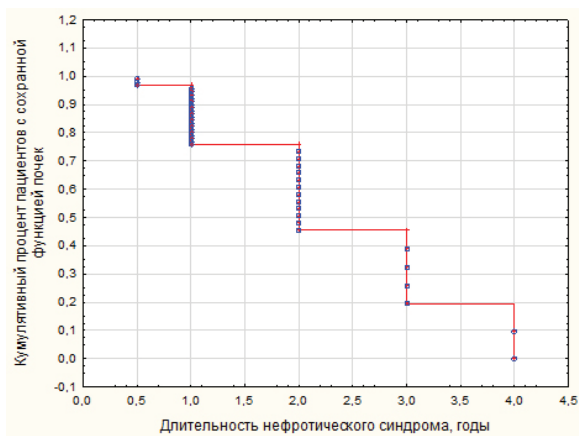


Рисунок 2 – Кривая Каплана – Мейера кумулятивных частот терминальной стадии ХБП у лиц с нефротическим синдромом

Анализ 4-летней выживаемости пациентов НС по методу Каплана – Мейера показал сокращение додиализного периода ХБП при наличии НС (рисунок 2)

Обсуждение. В настоящее время проблема хронической болезни почек (ХБП) стала актуальной и для Кыргызской Республики [7, 8]. По данным отечественных исследователей, в структуре ХБП преобладают пациенты с сахарным диабетом 2-го типа, гипертонической болезнью и гломерулярными заболеваниями [9, 10]. Данные о реальном распространении НС и ХБП у жителей нашей страны отсутствуют. НС – одно из наиболее характерных проявлений гломерулярных болезней почек. Основные причины, при которых часто выявляется НС, – это болезнь минимальных изменений, фокально-сегментарный гломерулонефрит, мембранозная нефропатия, мезангиокапиллярный гломерулонефрит, диабетический гломерулосклероз и амилоидоз почек. По данным ряда исследователей, в основе большой протеинурии, ведущей к НС, может быть только клубочковая протеинурия, когда при любом поражении клубочкового фильтра базальная мембрана или фильтрационные щели между ножками подоцитов структурно повреждаются и теряют отрицательный заряд [2, 5]. Во многих работах отмечена роль НС в прогрессировании ХБП и присоединении сердечно-сосудистых заболеваний [11–13]. Так, артериальная гипертензия, гиперфибриногемия, гиперкреатининемия и протеинурия более 3,0 г/л как фактор прогрессирования НС при гломерулопатиях отмечены в исследовании Т.И. Раздолькиной и соавт. [14]. Некоторые авторы показали, что выраженность протеинурии тесно коррелирует с темпами снижения СКФ вне зависимости от тяжести основного заболевания, уровня артериального давления (АД), исходного уровня креатинина в сыворотке крови [15–17]. Значение величины протеинурии как прогностического маркера получено в ходе крупного исследования MDRD – “Modification of Diet in Renal Disease Study” [18]. Было показано, что у больных с выраженной протеинурией отмечается быстрое падение СКФ независимо от диеты (потребление соли и белка) или контроля АД. В работе И.Н. Бобковой и соавт. показано,

что в развитии интерстициального повреждения уточнена роль протеинурии, токсические компоненты которой вызывают активацию тубулярных эпителиальных клеток с продукцией ими молекулярных медиаторов воспаления и фиброза, ведущих к ремоделированию тубулоинтерстиция [2, 5]. С другой стороны, прогрессирование ХБП у пациентов с НС обусловлено тем, что помимо протеинурии на состояние тубулярных эпителиальных клеток и интерстиция почек оказывает влияние провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин (ИЛ)-6, фактор некроза опухоли альфа [19]. Кроме того, присутствие гиперлипидемии оказывает нефротоксическое влияние на клубочки. Активация тканевого компонента ренин-ангиотензин-альдостероновой системы ускоряет формирование нефросклероза и торможение СКФ [20, 21]. Роль провоспалительных цитокинов и возникновение почечной дисфункции отмечены в недавно опубликованном исследовании [22]. В экспериментальной работе Gu Y. и соавт. (2018) отмечена связь между возникновением НС и экспрессией ИЛ-4 в сыворотке крысиной модели [23]. В последние годы проводится исследование на генном уровне при НС. Так, имеются данные о связи между rs1128503 и повышенным риском резистентности к ГК у детей с идиопатическим НС, что указывает на то, что MDR1 может играть роль в резистентности к стероидам у детей с идиопатическим НС [24]. Завершая обсуждение проблемы НС, стоит отметить, что в нашем исследовании нами была сделана попытка проанализировать течение НС в условиях реальной практики (см. таблицы 1,2 и рисунки 1, 2).

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о том, что для нефротического синдрома характерна высокая скорость прогрессирования ХБП. Наряду с протеинурией, важную роль в снижении почечной функции играет присутствие дислипидемии, что требует проведения адекватной нефропротективной терапии для продления додиализной стадии заболевания.

Литература

1. Тареева И.Е. Руководство по нефрологии / И.Е. Тареева. М., 2000. 688 с.
2. Бобкова И.Н. Повреждение подоцитов при сахарном диабете / И.Н. Бобкова, М.В. Шестакова, А.А. Щукина // Сахарный диабет. 2014. № 3. С. 39–50. DOI:10.14341/DM2014339-50
3. Sinha A. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus levamisole in frequently relapsing nephrotic syndrome: an open-label randomized controlled trial / A. Sinha, M. Puraswani, M. Kalaivani et al. // Kidney international. 2019. Т. 95. № 1. С. 210–218.
4. Мухин Н.А. Индуцируемые протеинурией механизмы ремоделирования тубулоинтерстиция и возможности нефропротекции при гломерулонефрите / Н.А. Мухин, Л.В. Козловская, И.Н. Бобкова, и др. // Вестник РАМН. 2005. № 1. С. 3–8.
5. Бобкова И.Н. Оценка уровней нефрина и подочина в моче у больных с сахарным диабетом / И.Н. Бобкова, А.А. Щукина, М.В. Шестакова // Нефрология. 2017. Т. 21. № 2. С. 33–40.
6. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification // Am. J. Kidney Dis. 2002. 39 (Suppl.1). P. 1–266.
7. Муркамилов И.Т. Взаимосвязь гипертриглицеридемии и типов ремоделирования левого желудочка у больных хронической болезнью почек / И.Т. Муркамилов, И.С. Сабиров, В.В. Фомин, и др. // Терапевтический архив. 2019. Т. 6. № 91. С. 93–99. DOI:10.26442/00403660.2019.06.000047
8. Муркамилов И.Т. Распространенность, клинико-функциональная характеристика хронической болезни почек у жителей городской и сельской местности в Кыргызской Республике / И.Т. Муркамилов // Клиническая нефрология. 2019. Т. 4. № 11. С. 5–10. DOI:10.18565/nephrology.2019.4.05-10
9. Муркамилов И.Т. Цистатин С как маркер хронической болезни почек / И.Т. Муркамилов, К.А. Айтбаев, В.В. Фомин, и др. // Терапия. 2019. Т. 4. № 30. С. 57–62.
10. Муркамилов И.Т. Взаимосвязь параметров центральной гемодинамики и цитокинового профиля при хронической болезни почек в сочетании с цереброваскулярными заболеваниями / И.Т. Муркамилов, И.С. Сабиров, В.В. Фомин, и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. Т. 119. № 6. С. 65–71. DOI:https://doi.org/10.17116/jnevro201911906165
11. Patnaik S.K. Cardiovascular outcomes of Nephrotic syndrome in childhood (CVONS) study: a protocol for prospective cohort study / S.K. Patnaik, P. Kumar, M. Bamaal et al. // BMC nephrology. 2018. Т. 19. №. 1. С. 81. DOI:https://doi.org/10.1186/s12882-018-0878-5

12. *Shatat I.F.* Hypertension in Childhood Nephrotic Syndrome / I.F. Shatat, L.J. Becton, R.P. Woroniecki // *Frontiers in pediatrics*. 2019. Т. 7. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00287>
13. *Муркамилов И.Т.* Клиническое значение маркеров почечной дисфункции в стратификации сердечно-сосудистого риска / И.Т. Муркамилов, К.А. Айтбаев, Ж.А. Муркамилова, и др. // *Евразийский кардиологический журнал*. 2018. №. 4. С. 64–78.
14. *Раздолькина Т.И.* Оценка критериев прогрессирования гломерулонефрита с нефротическим синдромом у детей / Т.И. Раздолькина, Е.Ф. Московская, Л.И. Дзюбич и др. // *Приволжский научный вестник*. 2015. Т. 2. № 42. С. 119–121.
15. *Perna A.* Abnormal permeability to proteins and glomerular lesions; a meta-analysis of experimental and human studies / A. Perna, G. Remuzzi // *Am J Kid Dis*. 1996. V. 27. № 1. P. 3441
16. *Peterson J.C.* Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease / J.C. Peterson, A. Sharon, M. John // *Ann Intern Med*. 1995. V. 123. P. 754–762
17. *Mackensen-Haen S.* Correlation between endogenous creatinine clearance and relative interstitial volume of renal cortex in patients with diffuse membranous glomerulonephritis having a normal serum creatinineconcentration / S. Mackensen-Haen, A. Bohle // *Laboratory investigation*. 1980. Vol. 43. № 2. P. 145–149.
18. *Bursztyn M.* Case of Severe Hypertension and Nephrotic Range Proteinuria / M. Bursztyn, R.M. Touyz, C.L. Laffer, et al. // *Hypertension*. 2018. Т. 71. № 6. 956–961.
19. *Mihai S.* Inflammation-related mechanisms in chronic kidney disease prediction, progression, and outcome / S. Mihai, E.Codrici, I. D. Popescu et al. // *Journal of immunology research*. 2018. Т. 2018.
20. *Зверев Я.Ф.* Нарушения клубочкового фильтрационного барьера как причина протеинурии при нефротическом синдроме / Я.Ф. Зверев, А.Я. Рыкунова // *Нефрология*. 2019. Т. 23. № 4. С. 96–111. DOI: <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-4-96-111>
21. *Зверев Я.Ф.* Некоторые причины развития протеинурии при нефротическом синдроме / Я.Ф. Зверев, А.Я. Рыкунова // *Нефрология*. 2020. Т. 24. № 1. С. 9–21. DOI:<https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-1-9-21>
22. *Муркамилов И.Т.* Провоспалительные цитокины у больных с хронической болезнью почек: в фокусе интерлейкин-6 / И.Т. Муркамилов, К.А. Айтбаев, В.В. Фомин, и др. // *Архив внутренней медицины*. 2019. Т. 9. № 6. С. 428–433. DOI:<https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-6-428-433>
23. *Gu Y.* Changing trend and significance of serum IL-2 and IL-4 levels in rats with nephrotic syndrome / Y. Gu, H. Cui, W. Cai et al. // *Int J Clin Exp Med*. 2018. Т. 11. № 7. С. 7352–7357.
24. *Han S.S.* RISMA-compliant meta-analysis of MDR1 polymorphisms and idiopathic nephrotic syndrome: Susceptibility and steroid responsiveness / S.S. Han, Y.Q. Xu, Y. Lu // *Medicine*. 2017. Т. 96. № 24. DOI:10.1097/MD.0000000000007191