

ДЕТСКАЯ НЕФРОЛОГИЯ

Руководство для врачей

3-е издание

Под редакцией
М. С. ИГНАТОВОЙ



МЕДИЦИНСКОЕ
ИНФОРМАЦИОННОЕ
АГЕНТСТВО

ДЕТСКАЯ НЕФРОЛОГИЯ

Руководство для врачей

Под редакцией профессора М.С. Игнатовой

3-е издание, переработанное и дополненное



Медицинское информационное агентство
Москва
2011

УДК 616-053.2:616.61
ББК 57.33
Д38

Д38 **Детская нефрология:** Руководство для врачей / Под ред. М.С. Игнатовой. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. — 696 с.: ил.

ISBN 978-5-8948-1867-2

В руководстве на современном уровне освещены вопросы диагностики и лечения заболеваний почек у детей. Включены такие новые разделы, как радионуклеидные методы исследования, трансплантация почки, рефлюкс-нефропатия и др. Даны современные представления о физиологии, геномике и протеиномике почки, генетических заболеваниях почек у детей. Подробно изложены особенности терапии заболеваний почек при системной патологии, методы лечения острой и хронической почечной недостаточности у детей. Рассмотрены основные аспекты этики и деонтологии, организации нефрологической службы, инвалидности по заболеваниям органов мочевой системы.

Руководство написано коллективом ведущих нефрологов, представляющих научно-исследовательские, учебные и лечебные учреждения России, как на основе собственного опыта, так и на основе обобщения отечественных и зарубежных трудов.

Для педиатров, нефрологов, врачей общей практики, аспирантов, ординаторов, студентов медицинских вузов.

УДК 616-053.2:616.61
ББК 57.33

ISBN 978-5-8948-1867-2

© Коллектив авторов, 2011
© Оформление. ООО «Медицинское информационное агентство», 2011

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Pediatric nephrology: A manual for physician / Edited by M. Ignatova. — 3rd ed., revised and supplemented. — M.: Medical News Agency Ltd., 2011. — 696 p.: ill.

ISBN 978-5-8948-1867-2

State-of-the-art data about diagnostics and treatment of kidney diseases in children are presented in the manual. The 3rd edition of the manual includes such chapters as radionuclide methods of evaluation, kidney transplantation, reflux-nephropathy etc. Up-to-date conceptions in renal physiology, genomics and proteomics, genetic kidney disorders in children are presented. Features of treatment of systemic pathology, methods of therapy of acute and chronic kidney failure in children were stated in details. Main aspects of ethics and deontology, organization of nephrological service, disability due to pathology of urinary organs were considered.

Current edition was written by team of leading nephrologists, representing research, educational and patient care institutions, using own experience and generalizations of Russian and foreign transactions.

The manual will be useful for pediatricians, nephrologists, general practitioners, post-graduate students, residents, medical students.

ISBN 978-5-8948-1867-2

© Composite authors, 2011
© Typeset and printed by Medical
News Agency Ltd., 2011

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced in any form without the prior writing permission of copyright holder.

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

АБАСЕЕВА Татьяна Юрьевна — канд. мед. наук, руководитель отдела детского диализа и гемокоррекции МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

АГАПОВ Евгений Геннадьевич — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения наследственных и приобретенных болезней ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий»

БАБЕНКО Надежда Николаевна — канд. мед. наук, врач-хирург ГУ «Российский научный центр хирургии РАМН»

ВЕЛЬТИЦЕВ Юрий Евгеньевич — д-р мед. наук, профессор, действительный член РАМН, научный консультант Ученого совета ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий»

ВЯЛКОВА Альбина Александровна — д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ, зав. кафедрой факультетской педиатрии ГОУ ВТО Оренбургского медицинского университета Росздрава

ДЛИН Владимир Викторович — д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ, руководитель отделения наследственных и приобретенных болезней почек, заместитель директора по науке ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий»

ЗВЕРЕВ Дмитрий Владимирович — канд. мед. наук, доцент, заведующий центром гравитационной хирургии крови и гемодиализа ДГКБ им. Св. Владимира, главный специалист детского гемодиализа департамента здравоохранения Москвы

ИГНАТОВА Майя Сергеевна — д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, почетный член Европейской (ESPN) и Международной ассоциации педиатров-нефрологов (IPNA), президент Творческого объединения детских нефрологов, научный консультант, главный научный сотрудник ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий»

КААБАК Михаил Михайлович — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой клинической трансплантологии ФУВ РГМУ

КОРОВИНА Нина Алексеевна — д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ, академик Российской академии медико-технических наук, профессор кафедры педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования

ЛЕБЕДЕНКОВА Марина Васильевна — врач отделения наследственных и приобретенных болезней почек ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий»

МАЗУР Лиля Ильинична — д-р мед. наук, зав. кафедрой госпитальной педиатрии ГОУ ВТО Самарского медицинского университета Росздрава

МАКОВЕЦКАЯ Галина Андреевна — д-р мед. наук, профессор кафедры педиатрии ГОУ Самарского медицинского университета Росздрава

МОЛЧАНОВА Елена Александровна — канд. мед. наук, врач-нефролог отделения трансплантации ГУ РДКБ

НАТОЧИН Юрий Викторович — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, зав. лаборатории физиологии почки НИИ эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН

ОСМАНОВ Исмаил Магомедтагирович — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий»

ПАУНОВА Светлана Стояновна — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии лечебного факультета ГОУ ВПО РГМУ Росздрава

ПРИХОДИНА Лариса Серафимовна — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения наследственных и приобретенных болезней почек ФГУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий»

САМСОНОВ Дмитрий Викторович — врач-нефролог ГУ РНЦХ РАМН

СОБОЛЕВА Мария Константиновна — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии лечебного факультета Новосибирского государственного медицинского университета

ФОМИН Дмитрий Кириллович — д-р мед. наук, руководитель отдела радиологии РНЦ рентгенологии

ШАТОХИНА Ольга Васильевна — ассистент кафедры педиатрии № 2 ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, научный сотрудник ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий»

ЭМИРОВА Хадиджа Маратовна — канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии Московского государственного медицинского стоматологического университета

ЮРЬЕВА Элеонора Александровна — д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий»

ЯЦЫК Сергей Павлович — д-р мед. наук, заведующий уроандрологической клиникой НЦЗД РАМН

Глубокая признательность и благодарность ассистенту кафедры госпитальной педиатрии РГМУ им. Н.И. Пирогова *ОЛЬГЕ ВАСИЛЬЕВНЕ ШАТОХИНОЙ* за неоценимую помощь при создании руководства.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие.....	15
Список сокращений.....	16
<hr/>	
Часть I. Современные представления о болезнях органов мочевой системы и физиологии почек	21
<hr/>	
Глава 1. История педиатрической нефрологии (<i>М.С. Игнатова</i>)	23
Глава 2. Современный взгляд на заболевания почек у детей (<i>М.С. Игнатова</i>)	36
Глава 3. Особенности физиологии почки у детей (<i>Ю.В. Наточин</i>).....	42
Глава 4. Генетика и протеиномия в нефрологии детского возраста (<i>М.С. Игнатова</i>)	65
Глава 5. Роль неблагоприятных экологических факторов на развитие нефропатий у детей (<i>М.С. Игнатова</i>).....	75
Глава 6. Вирусная инфекция и болезни почек (<i>В.В. Длин</i>)	82
<hr/>	
Часть II. Методы обследования, синдромы и классификация болезней органов мочевой системы	107
<hr/>	
Глава 7. Методы обследования ребенка с патологией органов мочевой системы (<i>М.С. Игнатова</i>)	109
Глава 8. Радионуклидные методы исследования (<i>Д.К. Фомин, С.П. Яцык</i>)	123

Глава 9. Патологические синдромы и диагностический процесс (<i>М.С. Игнатова</i>)	145
Глава 10. Проблемы классификации, терминологии и номенклатуры заболеваний почек у детей (<i>М.С. Игнатова, Ю.Е. Вельтищев</i>)	162
<hr/>	
Часть III. Врожденные и наследственные болезни почек	169
<hr/>	
Глава 11. Дизэмбриогенез. Болезни почек новорожденных и детей первых месяцев жизни (<i>М.С. Игнатова</i>)	173
Глава 12. Наследственная артериальная гипертензия и гипотония (<i>М.С. Игнатова</i>)	181
Глава 13. Кистозы почек у детей (<i>М.С. Игнатова</i>)	187
Глава 14. Синдром Альпорта (наследственный нефрит) и болезнь тонких базальных мембран (<i>М.С. Игнатова</i>).....	200
Глава 15. Нефротический синдром: наследственный, при генетических и хромосомных заболеваниях (<i>О.В. Шатохина</i>).....	216
<hr/>	
Часть IV. Иммунные гломерулопатии	261
<hr/>	
Глава 16. Гломерулонефрит первичный (<i>Л.С. Приходина, В.В. Длин, М.С. Игнатова</i>)	263
Глава 17. Гломерулонефрит при системных заболеваниях соединительной ткани. Люпусный нефрит (<i>М.К. Соболева</i>).....	297
Глава 18. Поражение почек при системных васкулитах (<i>М.К. Соболева</i>).....	320
Глава 19. Нефрит при болезни Шенлейна–Геноха (<i>М.С. Игнатова</i>)	332
Глава 20. Нефропатия при болезни Фабри (<i>М.К. Соболева</i>)	340
<hr/>	
Часть V. Тубулоинтерстициальные процессы: наследственные и приобретенные	353
<hr/>	
Глава 21. Тубулопатии (<i>Э.А. Юрьева, Ю.Е. Вельтищев, М.С. Игнатова</i>)	355

Глава 22. Обменные нефропатии у детей (<i>Э.А. Юрьева, В.В. Длин, Ю.Е. Вельтищев</i>)	390
Глава 23. Дисметаболические нефропатии с оксалатно-кальциевой кристаллурией: спорадические и экзозависимые (<i>М.С. Игнатова</i>)	425
Глава 24. Мочекаменная болезнь (<i>И.М. Османов</i>)	439
Глава 25. Микробно-воспалительные заболевания органов мочевой системы (<i>Н.А. Коровина, В.В. Длин, М.С. Игнатова</i>)	456
Глава 26. Тубулоинтерстициальный нефрит (<i>Н.А. Коровина</i>).....	480
Глава 27. Рефлюкс-нефропатия (<i>С.С. Паунова</i>)	502

Часть VI. Прогрессирование нефропатий и почечная недостаточность 513

Глава 28. Прогрессирование болезней почек у детей и возможные пути ренопротекции (<i>М.С. Игнатова, Л.С. Приходина</i>)	515
Глава 29. Хроническая болезнь почек (<i>М.С. Игнатова, М.В. Лебеденкова</i>)	529
Глава 30. Острая почечная недостаточность (<i>Д.В. Зверев, Х.М. Эмирова, Т.Ю. Абасеева</i>).....	542
Глава 31. Гемолитико-уремический синдром (<i>Д.В. Зверев, Х.М. Эмирова, Т.Ю. Абасеева</i>).....	557
Глава 32. Хроническая почечная недостаточность (<i>Д.В. Зверев, Х.М. Эмирова, Т.Ю. Абасеева</i>).....	568
Глава 33. Трансплантация почки у детей (<i>М.М. Каабак, Д.В. Самсонов, Н.Н. Бабенко</i>)	588
Глава 34. Регистр детей с хронической почечной недостаточностью в России (<i>Е.А. Молчанова</i>)	601

Часть VII. Медико-социальные аспекты детской нефрологии 605

Глава 35. Возможности профилактики болезней органов мочевой системы и предупреждение их прогрессирования (<i>М.С. Игнатова</i>)	607
Глава 36. Энурез как медицинская и социальная проблема (<i>Е.Г. Агапов, М.С. Игнатова, В.В. Длин</i>)	620

Глава 37. Социальные аспекты заболеваний органов мочевой системы у детей. Общие представления об инвалидности при нефропатиях (<i>Г.А. Маковецкая, Л.И. Мазур</i>)	634
Глава 38. Организация детской нефрологической службы (<i>А.А. Вялкова</i>).....	648
Глава 39. Деонтология и ятрогения в педиатрической нефрологии (<i>М.С. Игнатова</i>)	662
Заключение.....	668
Литература.....	670
Предметный указатель.....	688

CONTENTS

Introduction	15
List of abbreviation.....	16
<hr/>	
Part I. Modern view on renal physiology and pathology in children.....	21
<hr/>	
Chapter 1. History of pediatric nephrology (<i>M.S. Ignatova</i>).....	23
Chapter 2. Up-to-date of kidney diseases in childhood (<i>M.S. Ignatova</i>).....	36
Chapter 3. Features of renal physiology in children (<i>Yu.V. Natochin</i>)	42
Chapter 4. Genomics and proteomics in nephrology (<i>M.S. Ignatova</i>).....	65
Chapter 5. Econephropathy in children (<i>M.S. Ignatova</i>).....	75
Chapter 6. Viruses and the kidney (<i>V.V. Dlin</i>)	82
<hr/>	
Part II. Methods of investigation, syndromes and classification of renal diseases.....	107
<hr/>	
Chapter 7. Tools of investigation in pediatric nephrology (<i>M.S. Ignatova</i>)	109
Chapter 8. Radionuclide methods in nephrology (<i>D.K. Fomin, S.P. Yacyc</i>)	123
Chapter 9. Syndromes and diagnosis (<i>M.S. Ignatova</i>).....	145
Chapter 10. Classification and nomenclature of renal diseases in children (<i>M.S. Ignatova, Yu.E. Vel'tishchev</i>).....	162

Part III. Congenital and heredity kidney diseases. Terminology	169
Chapter 11. Renal dysembryogenesis and features of kidney diseases in children of first months of life (<i>M.S. Ignatova</i>).....	173
Chapter 12. Genetic determined hypertension and hypotension in children with kidney diseases (<i>M.S. Ignatova</i>)	181
Chapter 13. Kidney cystic disease in children (<i>M.S. Ignatova</i>).....	187
Chapter 14. Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy (<i>M.S. Ignatova</i>).....	200
Chapter 15. Nephrotic syndrome: hereditary, genetic and chromosomal pathology (<i>O.V. Shatochina</i>).....	216
Part IV. Immune glomerulopathies	261
Chapter 16. Primary glomerulonephritis (<i>L.S. Prikhodina, V.V. Dlin,</i> <i>M.S. Ignatova</i>).....	263
Chapter 17. Lupus nephritis (<i>M.K. Soboleva</i>)	297
Chapter 18. Nephropathies in systemic vasculitis (<i>M.K. Soboleva</i>).....	320
Chapter 19. Nephritis in Henoch–Schönlein purpura (<i>M.S. Ignatova</i>).....	332
Chapter 20. Nephropathies in Fabry disease (<i>M.K. Soboleva</i>)	340
Part V. Tubulointerstitial pathology: hereditary and acquired	353
Chapter 21. Tubulopathies (<i>E.A. Yurjeva, Yu.E. Vel'tishchev,</i> <i>M.S. Ignatova</i>).....	355
Chapter 22. Metabolic diseases (<i>E.A. Yurjeva, V.V. Dlin,</i> <i>Yu.E. Vel'tishchev</i>).....	390
Chapter 23. Dysmethabolic disease with oxalate-calcium crystalluria: sporadic and ecologically determined (<i>M.S. Ignatova</i>)	425
Chapter 24. Urolithiasis in childhood (<i>Is.M. Osmanov</i>).....	439
Chapter 25. Urinary tract infection (<i>N.A. Korovina, V.V. Dlin,</i> <i>M.S. Ignatova</i>).....	456
Chapter 26. Tubulointerstitial nephritis (<i>N.A. Korovina</i>)	480
Chapter 27. Reflux nephropathy (<i>S.S. Paunova</i>).....	502

Part VI. Progression of chronic kidney disease, renal insufficiency.....	513
Chapter 28. Progression of kidney disease (<i>M.S. Ignatova, L.S. Prikhodina</i>).....	515
Chapter 29. Chronic kidney disease (<i>M.S. Ignatova, M.V. Lebedenkova</i>).....	529
Chapter 30. Acute renal failure (<i>D.V. Zverev et al.</i>).....	542
Chapter 31. Hemolytic uremic syndrome (<i>D.V. Zverev et al.</i>).....	557
Chapter 32. Chronic renal failure (<i>D.V. Zverev et al.</i>).....	568
Chapter 33. Kidney transplantation (<i>M.M. Kaabak et al.</i>).....	588
Chapter 34. Register of children with chronic renal failure in Russia (<i>E.A. Molchanova</i>).....	601
<hr/>	
Part VII. Medical-social problems in pediatric nephrology	605
Chapter 35. Prevention of renal diseases and their progression (<i>M.S. Ignatova</i>).....	607
Chapter 36. Enuresis (<i>E.G. Agapov et al.</i>).....	620
Chapter 37. Children disability due to renal diseases (<i>G.M. Makovetskaya et al.</i>).....	634
Chapter 38. Nephrological care in childhood (<i>A.A. Vyalkova</i>).....	648
Chapter 39. Deontology in nephrology (<i>M.S. Ignatova</i>).....	662
Summary	668
Literature	670
Index.....	688

ПРЕДИСЛОВИЕ

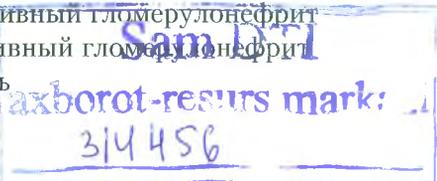
В 1982 г. вышло первое издание руководства для врачей М.С. Игнатовой и Ю.Е. Вельтищева «Детская нефрология». Благословил написание этого руководства крупнейший нефролог XX в. Евгений Михайлович Тареев. Второе издание этой книги увидело свет в 1989 г. Оно стало настольной книгой для нескольких поколений врачей-нефрологов. Но прошло 20 лет, появилось множество новых фактов, и некоторые положения руководства в XXI в. требуют дальнейшего развития, пересмотра или уточнения. На рубеже веков произошло открытие генома человека, что позволило пересмотреть подходы к патогенезу многих нефрологических заболеваний. В это же время происходит накопление фактов, говорящих о неоднозначности иммунологических влияний на детский организм в зависимости от возраста ребенка и его развития в антенатальном периоде. Не менее важными оказываются факты, которые мы получаем, пользуясь новыми диагностическими возможностями, включая доплеровское картирование, нефросцинтиграфию, компьютерную томографию и другие диагностические подходы. И наконец, в последние годы появились новые иммуносупрессивные и антибактериальные препараты, которые позволяют получить ремиссии у тяжелых, нередко обреченных на фатальный исход больных, не говоря уже о реальных достижениях заместительной терапии детям с хронической почечной недостаточностью. Все это заставляет представить в 3-м издании в переработанном и обновленном виде многие проблемы нефрологии детского возраста.

Авторы и редактор руководства надеются, что очередное издание «Детской нефрологии» будет полезно врачам-нефрологам, педиатрам, врачам общей практики и обучающейся молодежи.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	— артериальная гипертензия
АД	— артериальное давление
АДГ	— антидиуретический гормон
АДПКБ	— аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек
АЛТ	— аланиновая трансаминаза
АНЦА	— антинуклеарные цитоплазматические антитела
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент
АРПКБ	— аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек
АТ	— ангиотензин
АТГ	— ангиотензиноген
АФС	— антифосфолипидный синдром
БАТII	— блокаторы рецепторов ангиотензина II
БКК	— блокаторы кальциевых каналов
БМ	— базальная мембрана
БПНГ	— быстропрогрессирующий гломерулонефрит
БТБМ	— болезнь тонких базальных мембран
БФ	— болезнь Фабри
БЭН	— белково-энергетическая недостаточность
ВВИГ	— внутривенный иммуноглобулин
ВГВ	— вирус гепатита В
ВГС	— вирус гепатита С
ВГЧ	— вирус герпеса человека
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ВПГ	— вирус простого герпеса
ВЭБ	— вирус Эпштейна–Барр

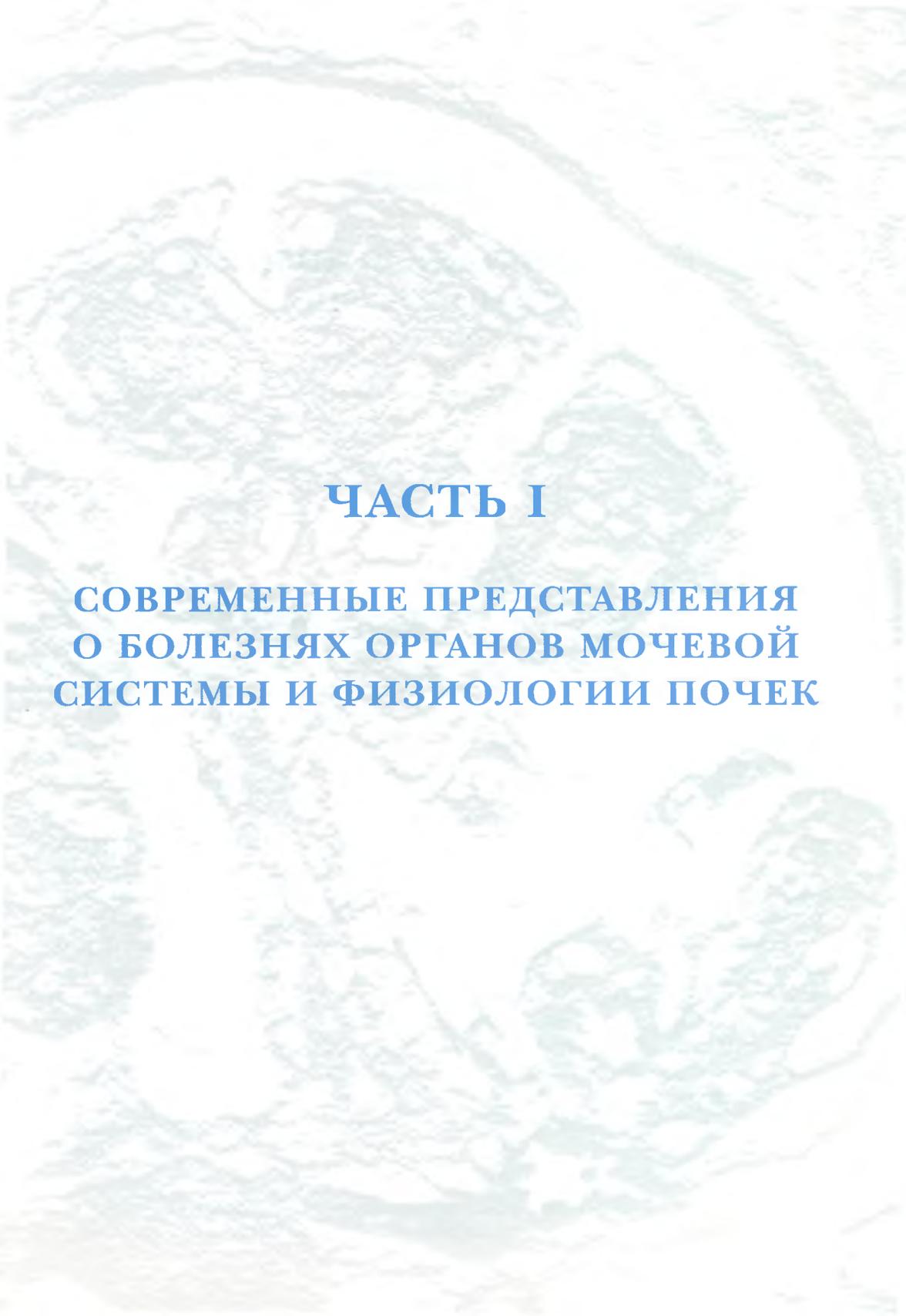
ГБМ	—	гломерулярная базальная мембрана
ГВ	—	геморрагический васкулит
ГВИ	—	герпес-вирусная инфекция
ГД	—	гемодиализ
ГДП	—	гипопластическая дисплазия почек
ГЗТ	—	гиперчувствительность замедленного типа
ГКС	—	глюкокортикостероиды
ГЛПС	—	геморрагическая лихорадка с почечным синдромом
ГН	—	гломерулонефрит
ГУС	—	гемолитико-уремический синдром
ГФ	—	гемофильтрация
ДВС	—	диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДМС	—	диффузный мезангиальный склероз
ДМСА	—	2,3-димеркаптоянтарная кислота (DMSA)
ДН	—	дисметаболическая нефропатия
ДН с ОКК	—	дисметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией
ДНСГ	—	динамическая нефросцинтиграфия
ДТПА	—	диэтилентриаминпентаацетат
ЕК	—	естественные киллеры
ЖКТ	—	желудочно-кишечный тракт
ЗПТ	—	заместительная почечная терапия
иАПФ	—	ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИВЛ	—	искусственная вентиляция легких
ИК	—	иммунные комплексы
ИЛ	—	интерлейкин
ИМС	—	инфекция мочевой системы
ИН	—	интерстициальный нефрит
ИСП	—	иммуносупрессивные препараты
ИСТ	—	иммуносупрессивная терапия
ИФ	—	иммунофлюоресценция
ИФА	—	иммуноферментный анализ
ИФН	—	интерферон
КДП	—	кистозная дисплазия почечной ткани
КФ	—	клубочковая фильтрация
ЛН	—	люпусный нефрит
ЛПНП	—	липопротеины низкой плотности
ЛПС	—	липополисахариды
ЛПОНП	—	липопротеины очень низкой плотности
ЛС	—	лекарственное средство
МАР	—	малые аномалии развития
МБПГН	—	мембранопролиферативный гломерулонефрит
МзПГН	—	мезангиопролиферативный гломерулонефрит
МКБ	—	мочекаменная болезнь



МКГН	— мезангиокапиллярный гломерулонефрит
ММФ	— микофенолата мофетил
МН	— мембранозная нефропатия
МП	— метилпреднизолон
мРНК	— матричная рибонуклеиновая кислота
НДМП	— нейрогенная дисфункция мочевого системы
НН	— наследственный нефрит
НПВС	— нестероидное противовоспалительное средство
НС	— нефротический синдром
НСГ	— нефросцинтиграфия
НСМИ	— нефротический синдром с минимальными изменениями в гломерулах
ОВГВ	— острый вирусный гепатит В
ОКК	— оксалатно-кальциевая кристаллурия
ОКН	— острый канальцевый некроз
ОМС	— органы мочевого системы
ОПГН	— острый постстрептококковый гломерулонефрит
ОПН	— острая почечная недостаточность
ОПП	— острое поражение почек
ОРВИ	— острая респираторно-вирусная инфекция
ОТИН	— острый тубулоинтерстициальный нефрит
ОЦК	— объем циркулирующей крови
ПА	— плазмаферез
ПАВГ	— продолженная артериовенозная гемофильтрация
ПАГ	— парааминогиппурат
ПВВГ	— продолженная вено-венозная гемофильтрация
ПГ	— простагландин
ПГДФ	— продолженная гемодиализация
ПД	— перитонеальный диализ
ПиН	— пиелонефрит
ПКБ	— поликистозная болезнь
ПМР	— пузырно-мочеточниковый рефлюкс
ПН	— парциальные нарушения
ПОЛ	— перекисное окисление липидов
ПТГ	— паратгормон
ПТЛД	— посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
РА	— ревматоидный артрит
РААС	— ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РАС	— ренин-ангиотензиновая система
РН	— рефлюкс-нефропатия
РРНС	— редко рецидивирующий нефротический синдром
РСБ	— ретинол-связывающий белок
РФ	— ревматоидный фактор

РФП	— радиофармпрепарат
рчГР	— рекомбинантный гормон роста человека
СА	— синдром Альпорта
СДГ	— сукцинатдегидрогеназа
СЗНС	— стероидзависимый нефротический синдром
СКВ	— системная красная волчанка
СКФ	— скорость клубочковой фильтрации
СМАД	— суточное мониторирование артериального давления
СНСГ	— статическая нефросцинтиграфия
СРБ	— С-реактивный белок
СРНС	— стероидрезистентный нефротический синдром
ССС	— сердечно-сосудистая система
СЧНС	— стероидчувствительный нефротический синдром
ТИН	— тубулоинтерстициальный нефрит
Tc	— T-супрессоры
ТТП	— тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
ТФР-β	— трансформирующий фактор роста β
Tx	— T-хелперы
тХПН	— терминальная хроническая почечная недостаточность
УЗИ	— ультразвуковое исследование
УП	— узелковый полиартериит
ФНО	— фактор некроза опухоли
ФПГН	— фибропластический гломерулонефрит
ФСГС/Г	— фокально-сегментарный гломерулосклероз/гиалиноз
ХБП	— хроническая болезнь почек
ХВГВ	— хронический вирусный гепатит В
ХГС	— хронический гепатит С
ХНТ	— хроническая нефропатия трансплантата
ХПН	— хроническая почечная недостаточность
ЦВД	— центральное венозное давление
ЦИК	— циркулирующие иммунные комплексы
ЦМВ	— цитомегаловирус
ЦМВИ	— цитомегаловирусная инфекция
ЦМК	— цитомегалические клетки
ЦНС	— центральная нервная система
ЦсА	— циклоспорин А
ЦФ	— циклофосфан
ЩФ	— щелочная фосфатаза
ЭБВИ	— Эпштейна–Барр вирусная инфекция
ЭМ	— электронная микроскопия
АQP	— аквапорин
ВК-вирус	— полиомавирус человека 1
ELISA	— иммуноферментный метод

EF	—	экскретируемая фракция
HCV	—	вирус гепатита С
HDV	—	вирус гепатита дельта
NO	—	оксид азота
RIBA	—	рекомбинантный иммуноблоттинг
α -ГФДГ	—	альфа-глицерофосфатдегидрогеназа



ЧАСТЬ I

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ
О БОЛЕЗНЯХ ОРГАНОВ МОЧЕВОЙ
СИСТЕМЫ И ФИЗИОЛОГИИ ПОЧЕК**

Глава 1

ИСТОРИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ НЕФРОЛОГИИ*

М.С. Игнатова

Нельзя идти в будущее, не зная настоящего и прошлого. Это несомненно применимо к нефрологии детского возраста. О болезнях почек у детей известно с древних времен. Описания нефротического синдрома (НС) можно найти в рукописях Гиппократов, а тяжелое поражение почек, связанное с мочекаменной болезнью, проследить по египетским иероглифам.

Специальный раздел истории педиатрической нефрологии составляют данные относительно изучения нефротического синдрома. Почему именно нефротический синдром может быть предметом изучения истории нефрологии детского возраста? По-видимому, потому, что именно это состояние, связано ли оно с первичным гломерулярным поражением или вторичным, обусловленным системной патологией соединительной ткани или сосудов, является наиболее частым тяжелым проявлением нефрологической патологии у детей. Целесообразно ориентироваться на скрупулезно собранные сведения об истории изучения НС, которые привел S. Cameron в книге «Нефротический синдром» (1988). Хотя Гиппократ описывал отечный синдром у наблюдаемых им пациентов, однако причины появления отеков вследствие патологии почек, печени, сердца оставались для него не всегда ясными. Правда, он указывал, что заболевание почек может вести к данному состоянию, основываясь на изменениях визуальной характеристики мочи [Chadwick J., Mann W.N., 1950]. Abu Ali al Hussein ibn Abdallah ibn Sina (980–1037), обычно называемый Авиценной, в своей книге «Каноны» указывал, что на основании визуальной оценки характера мочи возможно дифференцирование отеков, связанных с заболеванием почек, от отеков печеночного генеза.

* Литературные данные по истории развития учения о НС до начала XX в. даны по монографии S. Cameron «The nephrotic syndrome» (1988).

Четкого дифференцирования почечных и печеночных отеков не было до работы Т.Н. Вонет. Именно он в 1679 г. описал свое наблюдение, когда при посмертном патологоанатомическом исследовании больного, погибшего при резко выраженном отеочном синдроме, отметил, что при неизменной печени почки были резко увеличены в размерах, бледные, с множественными яркими вкраплениями в паренхиме. Это, по мнению автора, говорило в пользу того, что отеочный синдром был связан именно с заболеванием почек. Впервые отеки, развившиеся из-за патологии почек у ребенка, описал Cornelius Roelans (1450–1525).

Подробное представление об отеках, зависящих от заболевания почек, дал Theodor Zwinger из Базеля (1658–1724). К тому же он был одним из первых педиатров в мире, кто в 1722 г. описал анасарку как распространенный отек от головы до ног, мягкий на ощупь и изменяющийся по интенсивности на различных участках тела в зависимости от положения ребенка: стоя, лежа, на боку или спине, сидя. Об этом подробном описании нефротического отека сообщил основатель Европейской ассоциации педиатров-нефрологов Gevin Arneil в журнале «Nephron» (1973).

Впервые химическое исследование мочи провел Frederick Dekkers из Лейдена (1648–1700). Именно ему принадлежит открытие протеинурии, однако подробное описание исследования мочи дано Dominico Cotugno (1735–1820). Нагревая мочу, он наблюдал коагуляцию белка и употребил термин, говорящий об обнаружении в моче большого количества белка. В дальнейшем наличие белка в моче трансформировалось в термин «альбуминурия». Уже в XVIII в. врачи отмечали возможность развития патологии почек как осложнения скарлатины. Rosen von Rosenstein впервые в 1742 г. описал появление у ребенка на 3–4-й неделе скарлатины анасарки и гематурии.



Рис. 1.1. Ричард Брайт (1789–1858)

Richard Bright (1789–1858) по праву считается основателем нефрологии как науки (рис. 1.1). Это связано с тем, что он сопоставлял клинические проявления заболевания с гистологическими изменениями в почечной ткани погибших больных, дифференцируя различные формы патологии почечной паренхимы. Первую работу, посвященную клинко-гистологическим сопоставлениям, R. Bright опубликовал как «Reports of Medical Cases» в 1827 г. При этом описывая клиническую картину заболевания, он опирался не только на клинко-анатомические сопоставления, но и на лабораторные данные в виде уменьшения альбумина в крови и повышения липидов крови. Таким образом, в 1827 г. была описана картина заболевания, которое в настоящее время

носит название «нефротический синдром». Привлечение внимания к НС сохраняется и даже увеличивается в XXI в. в связи с нередкостью его развития как при гломерулонефрите (ГН), так и как наследственной патологии, самостоятельной или связанной со сложными генетическими синдромами.

Некоторые из гистологических препаратов почек, которые сделал R. Bright, сохранены в Guy's госпитале (Лондон). В одном из них можно различить типичную картину мезангиокапиллярного ГН (рис. 1.2), в другом — проявления амилоидоза у больной, страдавшей легочной формой туберкулеза (рис. 1.3). С середины XIX в. в медицинском мире Европы начал употребляться термин «болезнь Брайта». В нашей стране в XX в. нередко применялся термин «брайтов нефрит», что подчеркивало самостоятельное развитие болезни, в отличие от того, что имеет место при системных заболеваниях соединительной ткани и сосудов [Тареев Е.М., 1983].

Результаты гистологических исследований у погибших больных с отечным синдромом и альбуминурией были неоднородны, о чем сообщал R. Bright. Естественно возник вопрос о том, что близкие клинические симптомы могут давать различные заболевания. Pierre Rayet (1793–1862) описал отечный синдром с альбуминурией при диабете и сифилисе. Он указывал на возможность появления альбуминурии при применении ртутных диуретиков, сообщил о нескольких случаях тромбоза почечных вен как причине тяжелого отечного синдрома с альбуминурией. R. Bright и его последователи выделяли два варианта изменений почек при нефрите: большие белые почки, нередко по своему размеру в два раза превышающие норму, что наблюдалось при анасарке, и маленькие, значительно уступающие в размере неизменным органам, плотные на ощупь, что соответствовало склеротическим процессам в почке. По-видимому, речь шла о нефросклерозе как конечной стадии заболевания почек.

Дальнейшие исследования изменений, происходящих в почках, стали возможны в связи с появлением учения о клеточных структурах (Jakob Schleiden, 1804–1881). Представление о характере патологии почек при наличии отеков и альбуминурии, которое высказал R. Bright, поддержал гигант патологии XIX в. Rudolf Virchow (1821–1902), который назвал «болезнь Брайта» паренхиматозным нефритом. В связи с развитием микроскопической техники накапливались данные, что кроме воспалительного заболевания — паренхиматозного нефри-

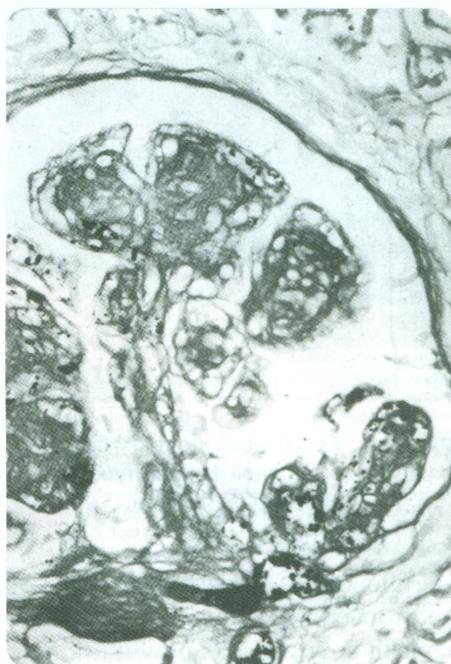


Рис. 1.2. Мезангиокапиллярный гломерулонефрит (препарат Р. Брайта)

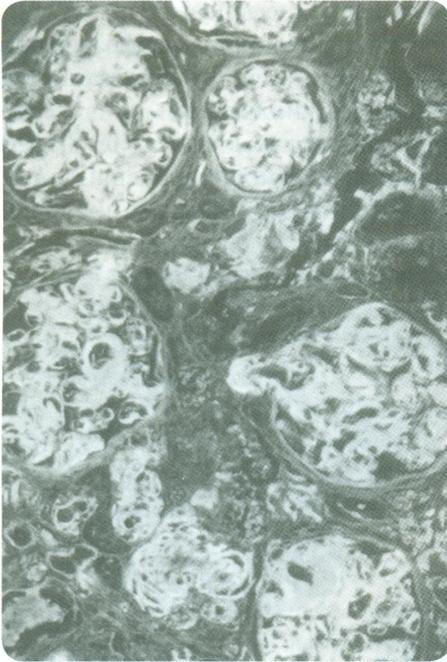


Рис. 1.3. Амилоидоз почек у больной, страдавшей легочной формой туберкулеза (препарат Р. Брайта)

та — отечный синдром с альбуминурией может быть связан с дегенеративными изменениями в почках, которые были названы «нефрозом».

Во второй половине XIX в. возникают предположения о возможности развития вторичного отечного синдрома с протеинурией. Прежде всего речь шла о сифилитическом поражении почек, а затем Moritz Kaposi в 1895 г. описал этот синдром у больной с системной красной волчанкой (СКВ). Сообщения о возможности появления отеков с протеинурией при пурпуре Шенлейна–Геноха относятся к 1898 г., когда G. Dieballa и L. von Ketly отметили, что гиперальбуминурия ведет к гипоальбуминемии, а снижение содержания альбумина в крови — причина развития отечного синдрома. Представленная гипотеза близка к современному представлению о формировании нефротических отеков. Большинство исследователей указывали на наличие либо пролиферативных, либо мембранозных изменений в гломерулах, если у больного имелся НС. Исключение

составляли небольшая часть взрослых и довольно большое количество детей, у которых этих изменений не обнаруживалось при светооптическом изучении почечной ткани. Современные исследования подтверждают это положение тем, что у части больных имеются минимальные изменения в гломерулах, которые можно определить только при электронной микроскопии (ЭМ).

Патофизиологические исследования показали путь перемещения жидкой части крови в экстрацеллюлярное пространство с ретенцией в нем натрия. В это время термин «нефротический синдром» завоевал достаточную популярность. Впервые он был употреблен российским выдающимся терапевтом и нефрологом Е.М. Тареевым в 1929 г. в книге «Анемия брайтиков». Но как это часто бывает с российскими работами, термин «нефротический синдром» обычно связывают с именем W. Nonneburch (1949). В это же время термин «нефрозо-нефрит» употреблялся в случаях, когда у больного кроме НС имелась гематурия и артериальная гипертензия (АГ), что близко к современному представлению о смешанной форме ГН.

Только в 50-е гг. XX в. появились реальные посылки к лечению НС. Одним из вариантов терапии детей с НС считалось заражение их корью. Дети, заболевшие этой инфекцией, резко увеличивали диурез, и у некоторых развивалась ремиссия заболевания [Janeway С.А. et al., 1948]. С появлением в лечебной практике глюкокортикостероидов (ГКС) началась новая эпоха в лечении НС.

Впервые об эффективности использования адренокортикотропного гормона в терапии НС в 1950 г. сообщил J.G. Farthworth. Henry Barnett также был одним из первых, кто использовал ГКС при лечении детей с НС, именно он готовил почву для создания детской нефрологии как самостоятельной науки в пределах педиатрии и нефрологии. Педиатр-нефролог, основатель Европейской и Международной ассоциаций педиатров-нефрологов Gevin Arneil не только показал эффективность лечения глюкокортикоидами больных детей с НС. Он проанализировал картину исходов заболевания в эру до стероидов и с момента их использования (табл. 1.1).

Таблица 1.1

Характер течения нефротического синдрома у детей при различных видах терапии

Авторы публикаций	Годы наблюдения	Терапия	Исход заболевания, %		
			летальность	отсутствие ремиссии	ремиссия
G. Arneil, 1976 (n = 186)	1929–1936	Симптоматическая	67	–	33
	1937–1945	+ сульфаниламиды	42	18	40
	1946–1950	+ бензилпенициллин	35	11	54
	1951–1955	+ кортизол + + антибиотики	22	29	49
	1955–1960	+ преднизолон + + антибиотики	9	22	69
М.С. Игнатова, Ю.Е. Вельтишев, 1973 (n = 65)	1962–1968	Преднизолон по 2 мг/кг/сут	0	14 (74/12)	86 (74/62)
Данные МНИИ П и ДХ МЗ РСФСФ, (n = 176)	1971–1981	Преднизолон по 2 мг/кг/сут + лей- керан (хлорбутин) по 0,2 мг/кг/сут	0	92/4	96 (92/88)

* В скобках: в числителе — полные ремиссии (клинико-лабораторные признаки НС отсутствуют), в знаменателе — частичные ремиссии (исчезают отеки, стабилизируется состояние, но сохраняются протеинурия и обменные нарушения).

Революционное воздействие на понимание сущности патологического процесса при НС оказало появление биопсийной иглы Vim-Silverman, которую модифицировал в дальнейшем M. Franklin. Эта игла позволяла проводить чрескожное пунктирование почки и получить достаточное количество материала для гистологического исследования. Постепенно к светооптическому изучению ткани почки было присоединено иммунофлюоресцентное (ИФ) исследование почечной ткани и ЭМ биоптата.

Изучение клинической характеристики болезненного процесса и биопсийные исследования привели к представлению о возможности создания номенклатуры заболеваний почек [International Committee for nomenclature and nosology of Renal Disease, 1976]. Ко времени написания данной книги прошло более полутора столетий с момента первого клинико-гистологического описания НС,

который представил R. Bright, но основные положения его исследования остались. Это отеки, протеинурия, гипоальбуминемия, гиперлипидемия. Именно они определяют в основном клиническую характеристику заболевания. Более тонкие лабораторные исследования и современные биопсийные данные позволяют дифференцировать болезни, которые впервые пытался дифференцировать R. Bright. Появились первые морфологические классификации, причем в основе было, как правило, выделение различных форм ГН. Но если помнить, что за исключением гематурических форм ГН остальные клинически имеют НС, то эти классификации могли быть использованы для гистологической дифференциации клинических вариантов НС. Одной из первых морфологических классификаций ГН в нашей стране можно считать работу В.В. Серова и соавт. (1983). В ней были выделены гломерулонефриты, обусловленные иммунологическими механизмами, и ГН, обусловленный неиммунными механизмами. К первой подгруппе были отнесены формы ГН иммунокомплексной природы, прежде всего постстрептококковый и связанный с другими бактериальными, вирусными и паразитарными заболеваниями. В эту группу включалась мембранозная нефропатия (МН), различные варианты ГН мезангиального характера, а также экстракапиллярный и диффузный фибропластический. Особую группу составлял вторичный ГН при СКВ, геморрагическом васкулите (ГВ) и других системных заболеваниях соединительной ткани и сосудов. Вторую подгруппу ГН иммунной природы составляли заболевания, связанные с антительным повреждением базальной мембраны (БМ). Обращалось внимание прежде всего на синдром Гудпасчера.

К неиммунному ГН, а правильнее говорить, к неиммунным гломерулопатиям, был отнесен липоидный нефроз (нефропатия с минимальными изменениями) и фокально-сегментарный гломерулярный склероз/гиалиноз (ФСГС/Г). Этот вариант классифицирования ГН до настоящего времени с некоторыми изменениями используется в нашей стране при описании морфологической картины, получаемой при почечной биопсии у больных с НС. Правда, в настоящее время стало очевидным, что минимальные изменения в гломерулах и ФСГС/Г могут иметь как иммунное, так и неиммунное происхождение. Это дает основание при дифференцировании вариантов поражения почек при НС у детей использовать классификацию нефропатий, предложенную А.И. Клембовским (1989). В этой классификации выделяется подоцитарный вариант как специфика раннего возраста, мембранозный, мембранно-пролиферативный, различные варианты пролиферативного процесса, фибропластический и фокально-сегментарный, при котором преобладающее значение имеют врожденные и наследственные случаи нефропатий. При наследственных нефропатиях ФСГС нередко протекает с неполным НС.

Морфологические варианты классифицирования помогали найти место НС при различных гистологических формах ГН. Однако параллельно с гистологическими классификациями ГН появлялись клинические. К клиническим следует отнести классификацию диффузного ГН, представленную Г.Н. Сперанским (рис. 1.4) и соавт. (1966), в которой четко определено место НС при нефротической и смешанной формах ГН. Специальное внимание на НС как

тяжелейшее нефрологическое заболевание обращено в лекциях крупнейшего педиатра ленинградской школы М.С. Маслова (рис. 1.5). Публикации отечественных нефрологов шли параллельно с сообщениями в зарубежной прессе. Niillo Hallman и соавт. в 1956 г. дали описание врожденного НС финского типа и указали на основании анализа церковных книг, где фиксировалось крещение новорожденных, что первый случай врожденного НС был зарегистрирован в XVI в. в юго-восточном регионе Финляндии.

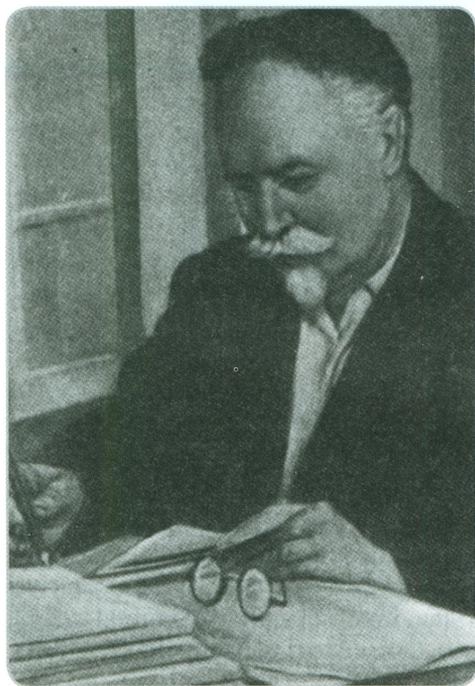


Рис. 1.4. Сперанский Георгий Нестерович (1873–1970) — педиатр, член-корреспондент АН СССР, академик АМН



Рис. 1.5. Маслов Михаил Степанович (1885–1961) — педиатр, академик АМН

Ведущий педиатр нашего времени Ю.Е. Вельтищев (рис. 1.6), развивая иммунологию, медицинскую биохимию и генетику, тем самым способствовал прогрессу нефрологии. Он в 1970 г. открыл нефрологическое отделение в руководимом им ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий», сделав его ведущим научным учреждением по детской нефрологии в России.

В 1963 г. в первой монографии, посвященной детской нефрологии, P. Royer и соавт. детально описали НС у детей различного возраста. Начиная с первого ежегодного конгресса Европейского общества детских нефрологов (ESPN) и заканчивая 43-м, в Бирмингеме (Англия) в 2009 г., на пленарных и секционных заседаниях представляются новинки, расшифровывающие сущность НС. В частности, на Конгрессе в 2006 г. в Сицилии P. Ranko (Франция) поднял вопрос о патофизиологии НС в антенатальном периоде развития ребенка.

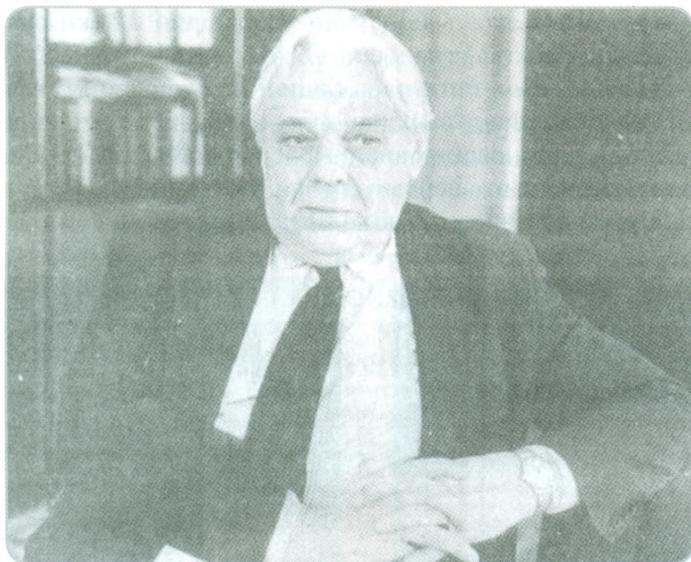


Рис. 1.6. Вельтищев Юрий Евгеньевич — педиатр, нефролог, генетик, патофизиолог

В некоторых случаях НС, связанный с МН, был обусловлен аллоиммунизацией плода против нейтрофильных эндопептидаз матери. На том же Конгрессе М.С. Игнатова и соавт. (Россия) показали возможность развития у детей НС, сочетающегося с врожденным заболеванием — болезнью тонких базальных мембран (БТБМ).

В новую эру понимания сущности НС следует отнести достижения генетики, раскрывающей варианты развития заболевания в связи с мутацией генов, определяющих появление протеинурии. Вслед за открытием гена *NPHS1*, ответственного за развитие финского типа врожденного НС, к настоящему времени доказана роль в формировании стероидрезистентных форм заболевания генов *NPHS2*, *ACTN-4*, *CD2AP*, *FAT1*, *WT1*, *LMX1B*, *SMARCAL1* (см. главу 15) [Antignac С., 2005]. Развитие протеомики в последние годы укажет, очевидно, в неотдаленном будущем новые пути для дифференцирования различных вариантов НС у взрослых и детей [Groenen P., van den Heuvel L., 2006].

Но о нефрологии следует говорить не только на основании данных относительно НС. Именно Р. Брайт, которого можно назвать основателем нефрологии как науки, описал развитие посткарлатинозного нефрита у ребенка. В начале XX в. L. Guthrie сообщил о наблюдении за развитием семейной гематурии у взрослых и детей, т.е. поставил вопрос о наследственных нефропатиях. Становление нефрологии детского возраста как науки, объединяющей традиции педиатрии и нефрологии, произошло в 50-е гг. прошлого столетия.

В 1960 г. было организовано Международное нефрологическое общество, что было подготовлено успехами биологии, биохимии, физики, генетики и других теоретических дисциплин. В 1963 г. вышла первая монография по педиатрической нефрологии, ее авторами были P. Royer, R. Habib, H. Mathieu (Франция).

В это время стала отмечаться тенденция к увеличению заболеваний почек и органов мочевыведения у детей, чему способствовало появление новых методов диагностики латентно протекающих нефропатий. В различных странах Европы часть педиатров стала специально заниматься нефрологией, что явилось основой для создания в 1967 г. Европейской ассоциации педиатров-нефрологов (ESPN). Среди 43 педиатров-нефрологов — основателей ESPN из 20 стран Европы — трое (Ю.Е. Вельтищев, М.С. Игнатова и М.П. Матвеев) представляли Советский Союз. В уставе ESPN записано, что детский нефролог — это врач, который свои практические действия проявляет как педиатр, а научные интересы концентрирует в основном в области детской нефрологии. Через 3 года после ESPN появилась Международная ассоциация педиатров-нефрологов (IPNA), в которую в настоящее время входят ассоциации педиатров-нефрологов всех континентов мира. Первым руководителем ESPN (а затем IPNA) был ведущий шотландский педиатр-нефролог Гевин Арнейл. Заседания проводятся ежегодно, раз в 3 года ESPN проводит совещание вместе с IPNA. Печатный орган IPNA — международный журнал «Pediatric Nephrology». О том, как развивалась педиатрическая нефрология в Европе, прекрасно описано в этом журнале [Arneil G. et al., 2007].

Говоря о развитии медицины, и в частности педиатрической нефрологии, в России, нельзя не упомянуть основоположника естествознания М.В. Ломоносова (1711–1765). В его трактате «О размножении и сохранении российского народа» говорится об огромной детской смертности, причем затрагиваются и вопросы патологии беременности, и поражения почек у детей. Н.М. Максимович-Амбодик (1744–1812) в руководстве «Искусство повивания или наука о бабичьем деле» даны клинические проявления различных заболеваний у детей и возможности их лечения. Ю.Ф. Домбровская (1890–1975) создала первый в стране центр по изучению коллагенозов, при которых именно почечная патология определяет прогноз заболевания. Этим центром длительное время руководила Л.А. Исаева. А.О. Карницкий (1860–1935) в своих научных исследованиях пропагандировал медико-индивидуалистический метод наблюдения за больным, что является прообразом современного мониторинга за состоянием здоровья нефрологического больного. Н.И. Осинский (1888–1958) занимался многими проблемами педиатрии и подготовил учеников: М.Я. Студеникина, В.И. Наумову, В.П. Ситникову, которые возглавляли крупные детские нефрологические центры страны.

Реальное развитие нефрологии детского возраста в нашей стране связано с деятельностью крупнейших педиатров: Михаила Степановича Маслова (см. рис. 1.5) — основателя ленинградской школы педиатров-нефрологов и Георгия Несторовича Сперанского (см. рис. 1.4) — основоположника педиатрической нефрологической школы в Москве. С именем М.С. Маслова следует связать изучение биохимической характеристики нефротического синдрома. Г.Н. Сперанский не только возглавил новое направление в понимании сущности различных форм ГН, но был инициатором проведения почечной биопсии ребенку, которая уже в начале 60-х гг. прошлого века была осуществлена с ЭМ контролем нефробиоптата.

В 1967 г. В Москве впервые было проведено заседание нефрологической секции Московского общества педиатров. Первые заседания проходили в детской больнице № 9, которая в настоящее время носит имя Г.Н. Сперанского, а в последующем, на протяжении более 37 лет, заседания секции нефрологов проходили на базе ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий». Межрегиональное творческое объединение детских нефрологов (ТОДН) было основано на I Съезде педиатров-нефрологов страны по инициативе проф. А.В. Папаяна (рис. 1.7). К настоящему времени оно насчитывает более 300 членов из России, Украины, Белоруссии, Молдавии, Казахстана (президент — М.С. Игнатова). Совместно с Российским диализным обществом издается журнал «Нефрология и диализ», в котором широко обсуждаются разнообразные проблемы нефрологии детского возраста. Обучение детской нефрологии на кафедре педиатрии ЦОЛИУв было начато в ноябре 1968 г. Первое детское нефрологическое отделение было открыто в Москве на базе Института педиатрии РАМН. Первый руководитель — М.Я. Ратнер. Затем, в течение длительного времени, В.И. Наумова и Т.В. Сергеева. В настоящее время руководит отделом А.Н. Цыгин. В 1970 г. по инициативе выдающегося педиатра Ю.Е. Вельтищева в МНИИ П и ДХ МЗ РФ было открыто отделение нефрологии. Руководителем отдела с основания до 2006 г. была М.С. Игнатова. В настоящее время отдел переименован в отделение наследственных и приобретенных болезней почек, М.С. Игнатова — научный консультант, а руководитель отдела — В.В. Длин. Педиатрическая нефрология в нашей стране развивалась и развивается при тесном



Рис. 1.7. Папаян Альберт Васгенович — педиатр, нефролог

контакте с терапевтической нефрологией, прежде всего со школой Е.М. Тареева. Развитию нефрологии детского возраста способствует в большой мере развитие возрастной физиологии, осуществляемой коллективом под руководством Ю.В. Наточина.

Первая докторская диссертация по нефрологии была защищена М.А. Геловани в Тбилиси, когда Грузия была республикой Советского Союза. Первая книга по патологии почек (Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. «Болезни почек у детей») вышла в Москве в 1973 г.

По инициативе МНИИ П и ДХ с середины 70-х до середины 80-х гг. прошлого столетия в 13 регионах страны от Владивостока до Ленинграда осуществлялись эпидемиологические исследования болезней органов мочевой системы (ОМС) у детей в возрасте от 0 до 15 лет с охватом более 100 000 детского населения. Было выяснено, что в среднем частота пато-

логии ОМС составляет 29:1000 детской популяции, а основными факторами риска оказались заболевания почек в семье, патология беременности, производственные вредности. Дальнейшие исследования показали, что наличие заболеваний почек у матери — фактор высокого риска развития нефропатии у ребенка (табл. 1.2). Хотя еще не был расшифрован геном человека и представления о генетически детерминированных болезнях почек основывались на гипотезах, М.С. Игнатова и Ю.Е. Вельтищев в 1978 г. выпустили в свет первую в мире монографию «Врожденные и наследственные нефропатии у детей». Вслед за этим вышли два издания руководства «Детская нефрология» этих же авторов — в 1982 и 1989 гг. Все большее внимание обращалось на развитие почечной недостаточности у детей, причем появились реальные возможности ее лечения. В связи с этим на основе опыта отечественных и немецких ученых вышло одновременно в Москве и Лейпциге руководство «Хроническая почечная недостаточность у детей» под редакцией М.С. Игнатовой и П. Гроссмана (1996).

Таблица 1.2

Характер патологии ОМС у детей, рожденных женщинами с заболеваниями почек

Форма почечной патологии у детей*	Диагноз заболевания матери		
	ГН (n = 22)	ПиН (n = 57)	НН (n = 24)
Всего детей	27	63	29
Пиелонефрит (ПиН)	11	32	—
Гломерулонефрит (ГН)	—	8	—
ДН с ОКК и ТИН метаболического генеза	8	15	—
Аномалии ОМС	6	35	29
Наследственный нефрит	—	—	29
Дисплазия почечной ткани	1	5	—
Семейная нефропатия	—	4	—
Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря	3	5	—

* У детей нередко выявлялась сочетанная патология органов мочевой системы, поэтому количество болезней превосходит число рожденных детей.

По мере проведения эпидемиологических исследований на территории России создавались детские нефрологические отделения, в которых развивались различные научные направления. В Хабаровске под руководством Р.Ф. Езерского интенсивно изучаются нефропатии, связанные с туберкулезной инфекцией, во Владикавказе Д.В. Албекова возглавила исследования, направленные на изучение роли эколого-географических зон в распространении нефропатий у детей. Исследования особенностей иммунитета и течения пиелонефрита в условиях дальневосточного климата у детей осуществлялись во Владивостоке под руководством В.Н. Лучаниновой. В Воронеже (под руководством В.П. Ситниковой, а затем Т.Л. Настаушевой) проводятся исследования течения различных нефропатий с обращением внимания на особенности уропротеинограммы. Особенности патогенной флоры мочи и защитных неспецифических иммунных реакций

интенсивно изучают при пиелонефрите у детей в Оренбурге под руководством А.А. Вялковой, а особенности нефропатии при системной патологии соединительной ткани и сосудов — в Новосибирске под руководством М.К. Соболевой. На развитие нефропатий у детей первого года жизни и проблему инвалидизации детей с нефропатиями специально обращают внимание в Самаре (Г.А. Маковецкая и Л.И. Мазур). В Санкт-Петербурге (руководитель А.В. Папаян, а в настоящее время Н.Д. Савенкова) традиционно после М.С. Маслова изучается НС. Интересы кафедральных работников охватывают тубулопатии и другие нефропатии, что позволило А.В. Папаяну и Н.Д. Савенковой в 1997 г. выпустить в свет руководство по детской нефрологии, завоевавшее заслуженную популярность среди педиатров-нефрологов. В Москве под руководством В.А. Таболина развивалась нефрология с акцентом на ante- и перинатальный период жизни ребенка. Трудно перечислить все нефрологические подразделения в различных педиатрических учреждениях России, но специально следует обратить внимание на школу нефрологов, которую создал А.В. Папаян (Санкт-Петербург), связавший гематологию и нефрологию. Важнейшие исследования по патогенезу и лечению НС и IgA-нефропатии проводились и проводятся в отделе нефрологии Научного центра здоровья ребенка (НЦЗД) РАМН. Актуальная проблема не только нефрологии, но и педиатрии — инфекция мочевой системы (ИМС) и тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН) изучается на кафедре педиатрии РМАПО (руководитель Н.А. Коровина, в настоящее время И.Н. Захарова).

Развитию нефрологии способствовал бурный рост возрастной физиологии, изучение которой возглавляет Ю.В. Наточин; биохимических исследований, направляемых в педиатрии Ю.Е. Вельтищевым; тератологии, разрабатываемой под руководством Г.И. Лазюка и его учеников; клинической морфологии, развитию которой посвятил свои работы В.В. Серов, а в детской нефрологии — А.И. Клембовский. Генетические исследования, которые проводились под руководством Н.П. Бочкова, существенно повлияли на понимание патологических процессов в организме больного с нефропатиями. Но настоящий всплеск генетических и тератологических исследований происходит в начале XXI в. в связи с открытием генома человека и появлением протеомики, помогающей решать многие генетические проблемы.

За время существования нефрологического подразделения в ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий» проведены исследования, которые позволили выделить нефропатию, развивающуюся при гипопластической дисплазии почек (ГДП), дисметаболическую нефропатию с оксалатно-кальциевой кристаллурией (ДН с ОКК), эконефропатию с гематурией. Было привлечено внимание к наследственному нефриту (НН) (синдрому Альпорта), встречающемуся значительно чаще, чем это ранее предполагалось. Начато изучение генетически детерминированного НС. Специальные исследования были проведены касательно вирус-ассоциированного ГН, начато изучение прогрессирования различных нефропатий и возможностей ренопротективной терапии. Эти клинические исследования осуществлялись одновременно с созданием модели детской нефрологической службы в России, которая завоевала золотую медаль Выставки достижений народного хозяйства. Впервые в России по ини-

циативе отдела проведено многоцентровое исследование эффективности циклоsporина А (ЦсА), в котором приняли участие нефрологи из различных городов России и Казахстана: из Москвы (М.С. Игнатова, Е.А. Харина, О.Ю. Турпитко, В.А. Обухова, Н.А. Коровина), из Самары (Г.А. Маковецкая), из Екатеринбурга (Н.А. Хрущева), из Новосибирска (М.К. Соболева), из Алма-Аты (А.Б. Канатбаева). В настоящее время не только в ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий», но и в ряде нефрологических центров России проводятся исследования действенности селективных иммуносупрессантов, определяется роль различных цитокинов в развитии нефропатий у детей.

Можно надеяться, что педиатрическая нефрология, зародившаяся в нашей стране в середине прошлого века, будет также успешно развиваться в XXI в. с привлечением внимания к новейшим достижениям генетики, тератологии, иммунологии, клинической и экспериментальной трансплантологии и других клинических и теоретических дисциплин.

Глава 2

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

М.С. Игнатова

В настоящее время трудно представить, что существовало мнение: ребенок — это уменьшенная копия взрослого человека. Естественно, что нефрология детского возраста основывается на ведущем принципе педиатрии, науке о здоровом ребенке в процессе его роста с момента зачатия. Нефрология детского возраста, опираясь на педиатрию, заимствует основные положения нефрологии как науки, изучающей почечный гомеостаз в нормальных условиях и его нарушения при патологических процессах. В 2007 г. по инициативе Всемирной организации здравоохранения 8 марта впервые в мире отмечали «День почки». На первый взгляд выделение почек среди других жизненно важных органов может показаться странным, тем более что фатальными являются прежде всего заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС). Однако анализ причин смерти привел к выводу, что частота летальных исходов в случаях одновременной патологии ССС и почек значительно превышает показатели, которые связаны только с кардиальными причинами. Исследования последних лет показывают, что почечные дисфункции, которые проявляются АГ, снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), микроальбуминурией и анемией, являются грозным фактором прогрессирования заболеваний ССС с фатальным исходом [de Zeeuw D., 2008]. По данным, приведенным в обзоре D. de Zeeuw, становится ясным, что эпидемиологические исследования обнаруживают снижение СКФ у 10–12%, альбуминурию у 5–7% и анемию — у 5–10% в общей популяции людей вне зависимости от возраста.

Развитие нефропатий, возникших у детей, может значительно отличаться от того, что встречается у взрослого человека. Это относится прежде всего к заболеваниям, которыми занимается фетальная медицина, к патологии почек, развивающейся в неонатальный период жизни ребенка, а также к наследственным нефропатиям — как самостоятельным заболеваниям, так и связанным со

сложными генетическими синдромами. Но и у детей, и у взрослых обычно выделяется две группы заболеваний: с первичным поражением гломерулярного аппарата и с первичным поражением тубулоинтерстициальной ткани почек. Правда, по мере исследования неблагоприятного течения заболеваний почек все очевиднее становится, что участие в прогрессировании нефропатий в большой мере принадлежит именно тубулоинтерстицию.

Основные клинические синдромы вне зависимости от возраста пациента в случаях гломерулярной патологии — гипертензионный, отечный и мочевого. Это, правда, не исключает случаев изолированного наличия одного из этих синдромов, которые могут клинически привлекать внимание врача. Ответить на вопрос, с чем связана выявляемая патология, помогает нефробиопсия, которая позволяет определить один из вариантов гломерулярного поражения.

В последние годы акцент понимания сущности развития гломерулярных болезней сделан на роли генетических и иммунологических влияний. Генетические исследования расшифровали причину НН (синдрома Альпорта), БТБМ, которые встречаются значительно чаще, чем раньше предполагалось. Генетика позволила вскрыть сущность ряда сложных генетических синдромов с гломерулярным поражением. В течение нескольких лет была расшифрована причина 7 вариантов моногенно-наследуемого НС, не зависящего от ГН, при морфологическом изучении в большинстве случаев характеризующихся ФСГС или диффузным мезангиальным склерозом (ДМС) [Antignac С., 2005]. Но поиск мутлирующих генов как причины тяжелых гломерулярных заболеваний продолжается. В последнее время становится все более очевидным, что многие гломерулярные заболевания, рассматриваемые как «приобретенные», в действительности мультифакторные, т.е. имеющие генетическое предрасположение к своему возникновению и прогрессированию. Белки подоцитов, резко изменяющиеся или даже исчезающие при мутации кодирующих их генов, в той или иной степени изменяются и при «приобретенных» нефропатиях.

Иммуноморфологический базис гломерулярных болезней основан на изучении роли интерлейкинов, различных цитокинов, факторов роста и апоптоза [Агава С. et al., 2006]. В окончательном варианте гломерулярные нефропатии связаны либо с отложением в клубочковых капиллярах иммунных комплексов, либо с наличием антител к БМ. Гломерулярные болезни могут быть самостоятельными заболеваниями, в этом случае говорится об их первичном характере, но могут быть вторичными при системных заболеваниях соединительной ткани и сосудов. В развитии вторичной гломерулопатии имеет значение наличие АНЦА-положительного фактора, криоглобулинемии и антифосфолипидного синдрома (АФС).

При гломерулярных нефропатиях клинически выраженная артериальная гипертензия характерна в детском возрасте для различных форм ГН. Наибольшее повышение АД отмечается при остром постстрептококковом гломерулонефрите (ОПГН) и быстро прогрессирующем гломерулонефрите (БПГН). При других гломерулопатиях АД длительно может оставаться на нормальном уровне. Использование суточного мониторирования АД (СМАД) помогает своевременно выявить латентную гипертензию [Конькова Н.Е., 2002]. На повышение АД при

гломерулопатиях влияют самые разнообразные факторы. Большое значение имеет солевой и водный баланс. Как правило, для АГ свойственна гипернатриемия, которая может быть при ГН как самостоятельным заболеванием, так и проявлением АНЦА-ассоциированного васкулита [Егорова Е.Т. и др., 2007]. Правда, существуют описания тяжелой гипертензии почечного генеза при гипонатриемии [Nicholls M., 2006].

Основное внимание в изучении гломерулярной патологии в последние годы обращается на состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Именно поэтому, изучая динамику болезненного процесса и роль генетических факторов в развитии АГ в прогрессировании гломерулопатий, специально исследуют аллели генов, управляющих РААС. При исследовании факторов прогрессирования стероидрезистентного нефротического синдрома (СРНС) Л.С. Приходина (2005) совместно с сотрудниками Медико-генетического центра РАМН определяли характеристику аллелей ангиотензиногена (АТГ), ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БАТII). Оказалось, что у больных детей со сниженной скоростью клубочковой фильтрации, говорящей о склонности к прогрессированию болезни, превалировали аллели I/D, D/D гена АПФ, М/Т генотип АТГ и А/С гена АТII. Эти данные должны, очевидно, учитываться как возможные генетические факторы прогрессирования заболевания.

Кроме прессорных механизмов, играющих важную роль в развитии АГ при гломерулопатиях, имеет существенное значение депрессорная система [Кутырипа И.М., Михайлов А.А., 2000]. Депрессорная система, которая противостоит влиянию прессорных механизмов, включает простагландины, калликреин-кининовую систему и эндотелий-релаксирующий фактор — оксид азота (NO). В плане определения генетических маркеров прогрессирования ГН, протекающего с СРНС, Л.С. Приходина (2005) с сотрудниками Медико-генетического центра изучили также полиморфизм гена эндотелиального оксида азота синтазы (e-NOS). При неблагоприятном развитии СРНС отмечается наличие полиморфизмов указанного гена 4a4a27bp, CC, TT, T786C, ED298D, на что следует обращать внимание при наблюдении за развитием СРНС, связанного с ГН.

При гломерулопатиях отечный синдром может иметь нефритический и нефротический характер. В основе нефритического синдрома лежит повышенное АД у больного и изменение сосудистой проницаемости. Недаром крупнейший нефролог XX в. М.С. Вовси называл нефрит «капилляритом». Для нефритического отека основой считается наличие протеинурии, вследствие которой развивается гипопроteinемия и гипонатриемия, гиповолемия и активизация РААС. В последнее время появились данные, что при нефротическом отеке имеет место несколько причин, важнейшая из которых — повышение сосудистой проницаемости [Doucet A. et al., 2007].

Мочевой синдром представлен при гломерулопатиях гематурией, протеинурией, при тяжелом течении возможна цилиндрурия. Лейкоцитурия — нехарактерный признак гломерулопатий, хотя в некоторых случаях она имеет место, как правило, лимфоцитарного характера.

Принципиальным при лечении гломерулопатий, исключая ОПГН, является использование ГКС и различных иммуносупрессантов. По мнению D.C. Cattrap и соавт. (2007), ЦсА завоевал наибольшую популярность при гломерулопатиях, когда морфологически выявляются минимальные изменения в гломерулах, и при длительном использовании при ФСГС. Надежды возлагают на появление и возможность широкого использования моноклональных антител против повреждающих почечную ткань биологически активных веществ. Не теряет своей актуальности синдромологическая терапия [Мухин Н.А. и др., 2008].

В последнее время наблюдается ренессанс иммуностимулирующей терапии [Козлов И.Г., 2008]. Появились возможности создать моноклональные антитела, максимально приближенные к строению иммуноглобулина человека, имеющие Fc-фрагмент и направленные против рецепторов на поверхности клетки. Эффект в этом случае имеет цитотоксический характер, происходит уничтожение клеток-мишеней либо с помощью Т-эффекторов и макрофагов, либо с привлечением комплемента и образованием мембраноатакующего комплекса. Уже в настоящее время подобный вариант терапии применяется в трансплантологии и при лимфоме. По существующим прогнозам, IV поколение этих моноклональных антител полностью реконструирует молекулу Ig человека и станет лидирующей терапией самых различных заболеваний, в том числе почечных.

Другой вариант нефропатий характеризуется прежде всего изменениями тубулоинтерстициальной ткани. Тубулоинтерстиций может проявить свои патологические функции уже в раннем детском возрасте, если ребенок страдает врожденной или наследственной нефропатией. Типичным наследственным вариантом первичных тубулярных изменений являются наследственные тубулопатии [Савенкова Н.Д. и др., 2006]. Вслед за изменениями белков канальцев, обусловленных мутацией соответствующих генов, постепенно нарастают и интерстициальные изменения. В 1986 г. совместно с немецкими коллегами мы опубликовали книгу «Хроническая почечная недостаточность у детей», где специально была выделена парциальная тубулярная почечная недостаточность и показано, что целесообразно на ранних стадиях нарушения функции почек разделять гломерулярный и тубулярный тип изменения функционирования почек. Только на стадии терминальной хронической почечной недостаточности (тХПН) тубулярная недостаточность почек имела характер тотальной (см. рис. 29.1).

Несмотря на многообразие тубулопатий и их гетерогенность из-за различий поражения не только разных отделов нефрона, но разных белков в одной тубулярной клетке, частота отдельных наследственных тубулопатий в популяции сравнительно невысока и поэтому в практике нефрологов большее внимание привлекают бактериальный ТИН (пиелонефрит) и абактериальный ТИН. Для этой группы патологии главенствующим является мочевого синдром, причем его характеристика существенно отличается от проявлений гломерулярного мочевого синдрома. Для тубулярных поражений свойственна прежде всего лейкоцитурия, может быть выражена протеинурия, а при микробно-воспалительном процессе — бактериурия. Вирусурия возможна при обоих вариантах тубулоин-

терстициального поражения почек. Роль вирусов в развитии гломерулярных поражений почек продолжает изучаться.

Вариант ТИН существует как самостоятельное заболевание. Однако во второй половине XX в. М.Я. Ратнер указывала, что прогрессирование гломерулярных заболеваний происходит в связи с включением в процесс поражения канальцев и интерстиция. Эта точка зрения легла в основу теории В. Brenner и соавт. (1982), которые показали, что процесс склерозирования начинается с гиперфилтрации клубочков, а это в конечном виде приводит их к гибели и сопровождается активной продукцией ангиотензина с последующим каскадом реакций биологически активных белков интерстициальной ткани. Показательно то, что В. Brenner, обосновывая свою теорию, сравнение прогрессирования поражения почечной ткани при ГН проводил с тяжелым врожденным заболеванием — олигонефронией. В настоящее время доказано, что тХПН при гломерулярном и тубулярном типах развития болезни имеет общие черты в виде склероза гломерулярной и тубулоинтерстициальной ткани почек. Классическим для подтверждения изолированного страдания тубулоинтерстициальной почечной ткани считается проведение почечной биопсии. В некоторых случаях на основании множества клинических признаков, по-видимому, может быть поставлен диагноз ТИН мультифакторного генеза без проведения почечной биопсии [Игнатова М.С., Коровина Н.А., 2007]. Однако сомнение о существовании изолированного ТИН без биопсии почки может сохраняться.

Лечение тубулоинтерстициальных поражений на начальных стадиях заболевания в большей мере связано с этиологией патологического процесса. Наиболее эффективно лечение микробно-воспалительного процесса в тубулоинтерстиции, т.е. пиелонефрита (ПиН). При тубулоинтерстициальном процессе, зависящем от вирусного поражения, эффективны современные противовирусные препараты. ТИН, развивающийся из-за обменных нарушений, может до определенной степени контролироваться мембранотропными и антиоксидантными средствами. Нарастающая экспансия химических лекарственных средств (ЛС) может вызвать нефротоксический эффект. Именно поэтому важно своевременно отменить нефротропные медикаменты [Тареева И.Е. и др., 2000]. Все шире как при гломерулярных, так и тубулоинтерстициальных поражениях почек прибегают к использованию ренопротекторов: ингибиторов АПФ (иАПФ) и БАТН. Широко изучаемый в последние годы «метаболический синдром», связанный с поражением почек и эндокринными нарушениями, требует своих терапевтических подходов.

Говоря о современных аспектах нефрологии детского возраста, необходимо всегда помнить, что одновременно происходят два процесса:

- эволюция патологических изменений в почечной ткани, что связано с рядом эндогенных и экзогенных причин;
- изменение наших представлений о сущности заболеваний, которое происходит в связи с бурным развитием науки, непосредственно влияющим на наши взгляды, оценивающие причины болезни, особенности ее развития и возможности способствовать регрессии болезненного процесса.

Важнейшей проблемой современной нефрологии становится изучение эпидемиологии заболеваний почек, при этом частота встречаемости того или иного заболевания почек определяется, по-видимому, генотипическими особенностями популяций, а также экзогенными и экономическими влияниями [Zoccali C., 2007]. Изучение эпидемиологических особенностей предусматривает определение факторов риска развития нефрологических заболеваний и характера их течения [Jager K. et al., 2007].

Генетические исследования в эксперименте на животных все сильнее приближают нас к пониманию развития агенезий, гипоплазий и дисплазий почек у человека, на которые наслаиваются микробно-воспалительные или иммунные патологические процессы как гломерулярного, так и тубулоинтерстициального порядка [Sanna-Cherchi S. et al., 2007]. В этом отношении много сделано A. Woolf (2000), показавшим на ранних этапах формирования плода молекулярные и генетические аспекты развития пороков мочевой системы.

Закключение. Таким образом, говоря о современных аспектах нефрологических процессов у детей, логично выделять те заболевания, при которых прежде всего поражается гломерулярный аппарат, и другую группу болезненных процессов в почке, где первоначально страдает тубулоинтерстиций. Правда, существует патология: острый ГН, нефрит при болезни Шенлейна–Геноха и некоторые другие, где при раннем морфобиоптическом исследовании выявляется тотальное поражение нефрона. В то же время известно, что с выраженной реакцией тубулоинтерстиция связано прогрессирование любых нефропатий.

В настоящее время медицинская наука пополняется представлениями о новом классе наследственных болезней — цилиопатиях. Термин цилиопатии — новый, он существует с начала XXI в. По мнению J.L. Vadaño и соавт. (2006), «цилиопатии — это появляющийся класс заболеваний человека, связанных с генетическими нарушениями». Исследование структуры и функции первичных цилий (ворсинок), по-видимому, прольет свет на сущность разнообразных заболеваний почек у детей, прежде всего кистозов, для которых характерно именно поражение тубулоинтерстиция.

Глава 3

ОСОБЕННОСТИ ФИЗИОЛОГИИ ПОЧКИ У ДЕТЕЙ

Ю.В. Наточин

Деятельность почек у детей имеет важнейшее значение для гомеостаза. Почки участвуют в освобождении организма от конечных продуктов обмена, чужеродных и токсичных веществ, от избытка физиологически ценных веществ (вода, неорганические ионы, органические соединения), поступивших с пищей или образовавшихся в результате метаболизма. Почки обеспечивают поддержание стабильного объема крови и внеклеточной жидкости, постоянство концентрации в них осмотически активных веществ и ионов; регуляцию кислотно-основного состояния, АД, эритропоеза, свертывания крови, модуляции действия гормонов, благодаря образованию и выделению в кровь физиологически активных веществ. Почки участвуют в обмене белков, липидов и углеводов [Вандер А., 2000; Наточин Ю.В., 1993; Greger R., Winhorst U., 1996]. При описании функции почек у детей будет проанализирована их роль в растущем организме, состояние процессов мочеобразования в процессе развития (ультрафильтрации жидкости в клубочках, реабсорбции и секреции веществ в канальцах, синтезе новых соединений, в том числе и физиологически активных веществ).

Число нефронов у человека увеличивается от 15 000 на 15-й неделе гестации до 740 000 на 40-й неделе [Hinchliffe S.A. et al., 1991], растет размер клубочков, у годовалых детей он составляет около 100 мкм, у взрослых — 200 мкм [Andreucci V.E., 1972]. В течение 1-го месяца жизни увеличивается длина нефронов различных популяций, размеры каждого из участков канальцев возрастают непропорционально [Brenner B., 1990]. Ведущий фактор роста почки в постнатальном онтогенезе — увеличение количества клеток, а не их размера [Evan A.P., Larsson L., 1992].

ПОЧЕЧНЫЙ КРОВОТОК

Роль фетальной почки в гомеостазе минимальна по сравнению с плацентой. Почка эмбриона человека на 10–20-й неделе внутриутробного развития получает 3–7% минутного объема крови. Резкое увеличение кровотока почек при расчете на 1 г массы органа наблюдается в течение первых 8–10 нед. после рождения. Низкий уровень почечного кровотока у эмбрионов связан с высоким сопротивлением сосудов по сравнению с новорожденными.

У взрослых в обычных условиях через артерии почек, масса которых составляет около 0,43% от массы тела, проходит 20–25% крови, поступающей из сердца в аорту, т.е. около 1200 мл/мин в расчете на стандартную площадь поверхности тела, равную 1,73 м². У детей в течение первых 3 мес. жизни почки извлекают парааминопигмент (ПАГ) из околоканальцевой жидкости с меньшей эффективностью, чем у взрослых. У детей, рожденных на 28-й неделе гестации, клиренс ПАГ составляет 10 мл/мин/м², к 35-й неделе внутриутробного развития он достигает 35 мл/мин/м², что отражает плазмоток почек [Fawer C.L. et al., 1979]. После рождения увеличивается сердечный выброс и уменьшается системное сопротивление сосудов, что может быть обусловлено снижением роли вазоконстрикторов и увеличением значения вазодилататоров — простагландинов [Matson J.R., 1981]; в итоге растет почечный кровоток. Концентрация катехоламинов и уровень ренина выше в раннем неонатальном периоде и постепенно снижаются [Eliot R.J., 1980].

У новорожденных почечный кровоток составляет 15–20% от значений у взрослого, он удваивается к концу 1-го месяца жизни, достигает уровня взрослых между 1-м и 2-м годами жизни. Увеличение кровотока в процессе развития происходит в почке в направлении от мозгового вещества к поверхностным слоям коры за счет уменьшения сосудистого сопротивления. Особенность почечного кровотока состоит в том, что при изменении системного АД в широких пределах (от 90 до 190 мм рт. ст.) он остается постоянным благодаря саморегуляции кровообращения.

Образование конечной мочи — результат трех последовательных процессов [Brenner В.М., 2004; Лот К., 2005]:

1. Клубочковая, или гломерулярная, фильтрация — начальный этап мочеобразования, ультрафильтрация безбелковой жидкости из плазмы крови в капсулу почечного клубочка.
2. Канальцевая реабсорбция — обратное всасывание профильтровавшихся веществ и воды из просвета канальца в кровь.
3. Секреция из внеклеточной жидкости клетками некоторых отделов канальца в просвет нефрона ряда органических и неорганических веществ либо выделение в просвет канальца веществ, синтезированных в клетках нефрона.

КЛУБОЧКОВАЯ ФИЛЬТРАЦИЯ

Ультрафильтрация воды и низкомолекулярных компонентов из плазмы крови происходит через гломерулярный фильтр, который практически непроницаем

для высокомолекулярных веществ. Ультрафильтрация обусловлена разностью между гидростатическим давлением крови и суммой давлений — гидростатического в капсуле клубочка и онкотического (белков плазмы крови в капиллярах). Фильтрующая мембрана, через которую проходит жидкость из просвета капилляра в полость капсулы клубочка, состоит из трех слоев: 1) эндотелиальных клеток капилляров; 2) базальной мембраны; 3) эпителиальных клеток висцерального (внутреннего) листка капсулы — подоцитов. Клетки эндотелия, кроме области ядра, истончены, в цитоплазме имеются круглые или овальные отверстия (поры) размером 50–100 нм. При нормальном кровотоке наиболее крупные белковые молекулы образуют барьерный слой на поверхности пор эндотелия и затрудняют движение через них альбуминов. Вода и низкомолекулярные компоненты плазмы крови свободно проходят через эндотелий и достигают следующего слоя. БМ состоит из центрального и двух периферических слоев. Поры в БМ препятствуют прохождению молекул диаметром больше 6,4 нм. Следующим барьером для фильтруемых веществ служат щелевые мембраны между «ножками» подоцитов. Это эпителиальные клетки, они обращены в просвет капсулы почечного клубочка и имеют отростки — «ножки», которыми прикрепляются к БМ. БМ и щелевые мембраны подоцитов ограничивают фильтрацию крупномолекулярных веществ. В просвет нефрона свободно проникает креатинин, но фильтруется лишь 3% гемоглобина (радиус молекулы 3,25 нм, молекулярная масса 68 кДа) и менее 1% сывороточного альбумина (радиус молекулы 3,55 нм, молекулярная масса 69 кДа).

Белки плазмы крови имеют отрицательный заряд. Их прохождению через клубочковый фильтр препятствуют отрицательный заряд полианионов, входящих в состав вещества БМ, и сиалогликопротеиды выстилки на поверхности подоцитов. Ограничением для фильтрации нормальных белков плазмы служит размер, заряд и конфигурация пор. Считают, что имеется две популяции пор. Большую часть составляют поры со средним радиусом 4,5 нм, имеется небольшое количество крупных пор 8–9 нм. Прохождение достаточно больших молекул через поры зависит не только от их размера, но и конфигурации молекулы, ее заряда и пространственного соответствия форме поры. У здоровых практически ограничена ультрафильтрация белков, имеющих размер, подобный иммуноглобулину G (радиус молекулы 5,5 нм), низкая проницаемость для альбумина связана с размером, формой и отрицательным зарядом его молекулы.

КФ и мочеобразование начинаются между 9-й и 12-й неделями гестационного периода. У доношенных новорожденных скорость гломерулярной фильтрации составляет около 30 мл/мин/м² площади поверхности тела. Уровень КФ зависит от эффективного фильтрационного давления, которое определяет КФ. Оно равно 10–15 мм рт. ст. Увеличение скорости гломерулярной фильтрации у детей в процессе развития обусловлено: а) повышением эффективного фильтрационного давления; б) возрастанием коэффициента гломерулярной фильтрации — повышением проницаемости, увеличением площади поверхности гломерулярного фильтра: наблюдается уплощение клеток эндотелия, появление в них фенестраций, образование общей БМ между эндотелием

и подоцитами, формирование ножек подоцитов в клетках висцерального листка капсулы клубочка. Толщина гломерулярной базальной мембраны (ГБМ) капилляров у детей составляет от 200 до 280 нм, у взрослых — около 350 нм [Клембовский А.И., 1989], при патологии она может быть изменена. Увеличение эффективной фильтрационной поверхности в каждом нефроне при постнатальном созревании почек приводит к приросту КФ на 12% [Horster M., 1977]. Фильтрационная поверхность от рождения ребенка до взрослого человека увеличивается на 40% [Knutson D.W. et al., 1978]. Она может изменяться под действием вазоактивных гормонов (ангиотензин II, эндотелин) [Dworkin L.D. et al., 1983; Marsden P.A. et al., 1991]. Саморегуляция КФ, поддержание ее стабильности и почечного кровотока обеспечиваются соотношением между вазодилатацией афферентной артериолы и вазоконстрикцией эфферентной артериолы. Саморегуляция СКФ при изменении АД менее эффективна у новорожденных, чем у взрослых.

Общий объем ультрафильтрата, образующегося в почке, зависит от количества функционирующих клубочков и фильтрации в каждом из них. В результате ультрафильтрации безбелковой жидкости растет концентрация белка в капиллярной крови, и когда онкотическое давление выравнивается с гидростатическим, образование гломерулярного фильтрата прекращается.

В полость клубочка поступает практически безбелковая жидкость, подобная плазме крови по концентрации осмотически активных веществ, глюкозы, мочевины, креатинина. Небольшое отличие концентрации ряда ионов в ультрафильтрате от плазмы крови обусловлено равновесием Доннана — наличием в плазме крови анионов, не диффундирующих через мембрану и удерживающих часть катионов. Для внесения поправки на связывание некоторых ионов белками плазмы крови вводится понятие об ультрафильтруемой фракции (f) — той части вещества в плазме от общего его количества, которая не связана с белком и свободно фильтруется. Для кальция она составляет 60%, магния — 75%, т.е. около 40% кальция и 25% магния плазмы связаны с белком и не фильтруются. В профильтрованной жидкости кальций и магний состоят из двух фракций: одна из них представлена свободными ионами, другая — связанными с низкомолекулярными соединениями, проходящими через клубочковый фильтр. В клубочках даже у здорового ребенка в фильтрат проникает очень небольшое количество измененных белков, часто отличающихся по заряду от нормальных.

Для расчета объема жидкости, фильтруемой в почечных клубочках, используют принцип очищения («клиренсовый метод», от английского слова *clearance* — очищение). Для измерения величины КФ используют инулин, креатинин, цистатин С. Так как креатинин может реабсорбироваться и секретироваться, очищение от него не всегда точно отражает истинную величину КФ.

Количество профильтровавшегося в клубочках креатинина (C_r) равно произведению объема фильтрата (C_{Cr}) на концентрацию в нем креатинина (что соответствует его концентрации в плазме крови P_{Cr}). Выделившееся за то же время с мочой количество креатинина рассчитывают по произведению объема экскретированной мочи (V) на концентрацию в ней креатинина (U_{Cr}). Таким

образом, количество профильтровавшегося креатинина ($C_{Cr} \times P_{Cr}$) равно количеству выделившегося ($V \times U_{Cr}$), т.е.

$$C_{Cr} = (U_{Cr} \times V) / P_{Cr}$$

СКФ выражают в мл/мин; для сопоставления величины КФ у детей различной массы тела и роста ее относят к стандартной площади поверхности тела ($1,73 \text{ м}^2$). В норме у взрослых мужчин в обеих почках СКФ составляет около 120 мл/мин, у женщин — 110.

СКФ увеличивается в течение эмбриональной жизни пропорционально массе тела плода [Kesby G.J., Lumbers E.R., 1986]. Найдена зависимость между уровнем АД, СКФ и почечным кровотоком у новорожденных при сроках гестации от 27 до 43 нед. [Fawer C.L. et al., 1979]. Ренин-ангиотензиновая система у эмбрионов способствует поддержанию нормальной скорости гломерулярной фильтрации в последнем триместре внутриутробной жизни. Повышение скорости гломерулярной фильтрации после рождения связано со значительным увеличением почечного кровотока.

Сравнение в первые дни и недели после рождения функционального состояния почки доношенных и родившихся преждевременно детей указывает и на разные темпы развития у них гломерулярной фильтрации [Drukker A., Guignard J.P., 2002]. В первые сутки после рождения у детей, родившихся на 28–34-й неделе беременности, объем клубочкового фильтрата составляет 8,4 мл/мин/ м^2 , эффективный почечный плазмоток — 20,4 мл/мин/ м^2 , у доношенных — 11,1 и 33,3 мл/мин/ м^2 соответственно. У новорожденных, внутриутробный период жизни которых менее 35 нед., найдена корреляция между СКФ и почечным плазмотоком, у доношенных детей такой зависимости нет. Независимо от того, родился ли ребенок преждевременно или доношенным, в течение первых недель жизни наблюдается более быстрый прирост почечного плазмотока и КФ, чем за тот же срок внутриутробной жизни. Одна из причин этого — резкое увеличение нагрузки на почку после рождения, поскольку во внутриутробном периоде эту функцию выполняет плацента.

КАНАЛЬЦЕВАЯ РЕАБСОРБЦИЯ

Профильтрованная жидкость (первичная моча) поступает в боуменову капсулу и стекает в просвет нефрона, в котором различают следующие сегменты:

- 1) проксимальный, включающий извитую и прямую части проксимального канальца;
- 2) тонкий отдел петли нефрона, состоящий из нисходящей и тонкой восходящей части;
- 3) дистальный сегмент, образованный толстым восходящим отделом петли нефрона, дистальным извитым канальцем и связующим отделом.

Канальцы нефрона соединены с собирательными трубками, которые в эмбриогенезе развиваются из другого зачатка. В сформировавшейся почке собирательные трубки функционально близки дистальному сегменту нефрона. Различают

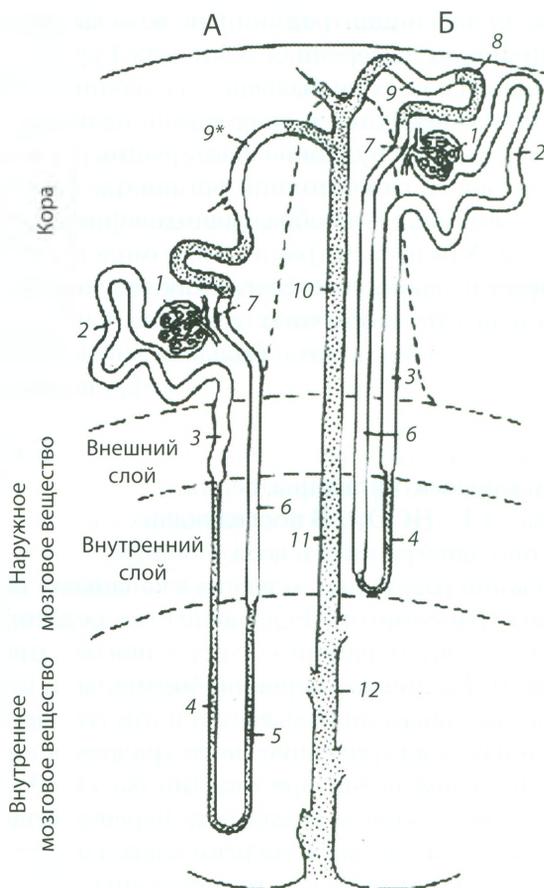


Рис. 3.1. Схема строения нефрона [Стандартная номенклатура структур почки, 1994]. Нефрон с короткой петлей (А) и с длинной петлей (Б). Внутри коры мозговой луч обозначен штриховой линией:

1 — почечное тельце, включающее капсулу Боумена и клубочек (клубочек капилляров); 2 — проксимальный извитой каналец; 3 — проксимальный прямой каналец; 4 — нисходящее тонкое колено; 5 — восходящее тонкое колено; 6 — дистальный прямой каналец (тонкое восходящее колено); 7 — плотное пятно (*macula densa*), локализованное внутри конечной части толстого восходящего колена; 8 — дистальный извитой каналец; 9 — связующий каналец; 9* — связующий каналец юкстамедуллярного нефрона, который образует аркаду; 10 — собирательная трубка коры почки; 11 — собирательная трубка наружного мозгового вещества; 12 — собирательная трубка внутреннего мозгового вещества

собирательные трубки коры почки наружного и внутреннего мозгового вещества (рис. 3.1).

Вода поступает в просвет нефрона при фильтрации в клубочках, реабсорбируется в канальцах и вследствие этого концентрация креатинина растет. Концентрационный показатель креатинина U_{Cr}/P_{Cr} указывает, во сколько раз уменьшается объем фильтрата при его прохождении по канальцам. Этот показатель имеет значение для суждения об особенностях обработки любого ве-

щества в канальцах. Если концентрационный показатель данного вещества меньше, чем одновременно измеренная величина U_{Cr}/P_{Cr} , это указывает на его реабсорбцию в канальцах, если больше — секрецию. Отношение концентрационных показателей вещества и креатинина называют экскретируемой фракцией (EF). Скорость гломерулярной фильтрации, реабсорбции и секреции регулируется в зависимости от состояния организма при участии гормонов, эфферентных нервов или локально образующихся физиологически активных веществ — аутокоидов. Ультрафильтрация низкомолекулярных компонентов плазмы крови в просвет нефрона сочетается с последующей реабсорбцией ценных для организма веществ. В обычных условиях в почке ребенка за сутки образуются десятки литров фильтрата, большая часть которого всасывается в канальцах. Роль клеток различных сегментов нефрона в реабсорбции неодинакова [Baum M.A. et al., 2002].

В проксимальном сегменте нефрона практически полностью реабсорбируются аминокислоты, глюкоза, витамины, белки, микроэлементы, значительное количество ионов Na^+ , Cl^- , HCO_3^- . В последующих отделах нефрона всасываются преимущественно электролиты и вода.

Обратное всасывание различных веществ в канальцах обеспечивается активным и пассивным транспортом. Если вещество реабсорбируется против электрохимического и концентрационного градиентов, процесс называется активным транспортом. Различают первично-активный и вторично-активный транспорт. Первично-активным он называется в том случае, когда происходит перенос вещества против электрохимического градиента за счет энергии обмена веществ. Транспорт ионов Na^+ при участии Na^+/K^+ -АТФазы использует энергию АТФ. Вторично-активным называется перенос вещества против концентрационного градиента без затраты энергии клетки непосредственно на этот процесс; так реабсорбируются глюкоза, аминокислоты. Из просвета канальца эти органические вещества поступают в клетки проксимального канальца с помощью переносчика, который обязательно должен присоединить ион Na^+ . Этот комплекс (переносчик + органическое вещество + Na^+) способствует перемещению вещества через мембрану щеточной каемки и его поступлению внутрь клетки. Движущей силой переноса этих веществ через апикальную плазматическую мембрану служит меньшая по сравнению с просветом канальца концентрация натрия в цитоплазме клетки. Градиент концентрации натрия обусловлен непрерывным активным выведением натрия из клетки во внеклеточную жидкость при участии Na^+/K^+ -АТФазы, локализованной в латеральных и базальной мембранах клетки.

Фильтруемая глюкоза практически полностью реабсорбируется клетками проксимального канальца, в норме за сутки с мочой выделяется незначительное ее количество (не более 130 мг). Обратное всасывание глюкозы осуществляется против высокого концентрационного градиента и является вторично-активным. Апикальная мембрана отличается высокой селективностью и односторонней проницаемостью и не пропускает ни глюкозу, ни Na^+ обратно из клетки в просвет канальца. Эти вещества движутся к основанию клетки по градиенту концентрации. Перенос глюкозы из клетки в кровь через базальную плазматическую

мембрану носит характер облегченной диффузии, а Na^+ , как отмечалось выше, удаляется натриевым насосом, находящимся в этой мембране. Интенсивность реабсорбции глюкозы максимальна в начальных отделах проксимального извитого канальца. У новорожденных в просвет канальца из-за меньшей фильтрации поступает в минуту в 4 раза меньше глюкозы, чем у взрослых. При обследовании детей в возрасте от 14 дней до 6,5 лет найдена линейная зависимость между увеличением СКФ и приростом максимальной величины транспорта глюкозы [Gekle D. et al., 1967].

Обратное всасывание глюкозы зависит от количества транспортеров в мембранах клеток проксимального канальца и скорости их работы. Обнаружены два типа переносчиков глюкозы: транспортер 1-го типа локализован в мембране щеточной каемки клеток проксимального извитого канальца, 2-го типа — в люминальной мембране клеток прямой части проксимального канальца [Hediger M.A., Rhoads D.B., 1994]. По отношению к объему КФ максимальная реабсорбция глюкозы на 1 мл клубочкового фильтрата в первые недели после рождения равна или даже несколько выше, чем у взрослых. Более высокий уровень глюкозурии отмечается у недоношенных детей, особенно при сроке гестации до 28 нед. Выделение глюкозы у недоношенных составляет около 0,65 мг/мл, у доношенных новорожденных — 0,15 мг/мл, у взрослых — 0,06 мг/мл [Brodehl A. et al., 1972; Arant B.S., 1978].

Аминокислоты, профильтровавшиеся в клубочках, у здоровых детей почти полностью реабсорбируются клетками проксимального канальца. Описано не менее 7 систем транспорта аминокислот из просвета канальца в кровь, каждая из которых реабсорбирует аминокислоты определенной группы:

- 1) основные аминокислоты и цистин;
- 2) глутаминовая кислота, аспарагиновая кислота;
- 3) нейтральные аминокислоты;
- 4) иминокислоты;
- 5) глицин;
- 6) цистин и цистеин;
- 7) β - и γ -аминокислоты (в их числе γ -аминомасляная).

Так, система реабсорбции двусловных аминокислот участвует во всасывании лизина, аргинина, орнитина и, возможно, цистина. При введении в кровь избытка одной из этих аминокислот начинается усиленная экскреция почкой аминокислот только данной группы. Системы транспорта отдельных групп аминокислот контролируются отдельными генетическими механизмами. Дефект систем реабсорбции в клетках канальцев отдельных аминокислот или их групп — аминоацидурия — может быть проявлением наследственных заболеваний [Игнатова М.С., 2000].

Интенсивный рост ребенка, синтез белков требует положительного баланса аминокислот. В то же время у новорожденных снижена способность к реабсорбции аминокислот [Zelikovic I., Chesney R.W., 1989]. У новорожденных с мочой в значительных количествах теряются пролин, оксипролин, глицин, таурин и двусловные аминокислоты [Chesney R.W., Jax D.K., 1979]. Содержание пролина в моче снижается к 7-му дню постнатальной жизни, а концен-

трация глицина остается повышенной до 3-недельного возраста [Medow M.S. et al., 1986]. Уровень таурина в моче маловесных детей значительно выше, экскреция профильтрованного таурина варьирует от 38 до 68% [Zelikovic I. et al., 1990]. У новорожденных, лишенных добавления таурина в пищу, отмечается его низкий уровень в плазме крови, что может приводить к нарушению формирования центральной нервной системы ребенка. В обычных условиях обратному всасыванию подвергаются до 99% профильтровавшихся аминокислот, причем этот процесс происходит главным образом в начальных частях проксимального извитого канальца [Sacktor B., 1981].

В проксимальном канальце в неизменном виде могут реабсорбироваться не только аминокислоты, но и ди- и трипептиды [Silbernagl S., 1992]. В клетки почечных канальцев аминокислоты могут поступать через базолатеральные мембраны, что необходимо для построения белков клетки, особенно в раннем онтогенезе. Концентрация каждой из аминокислот в плазме крови у новорожденных и взрослых поддерживается на близком уровне [Игнатова М.С., Вельтишев Ю.Е., 1989].

Белки, в небольших количествах профильтровавшиеся в клубочках, реабсорбируются клетками проксимальных канальцев. У детей и подростков в норме суточная экскреция белков обычно несколько выше, чем у взрослых, и может достигать 250 мг/сут. Помимо белков с мочой выделяется до 2–3 г фрагментов пептидов, которые не выявляются при стандартном анализе в клинической лаборатории [Jefferson J.A., Shankland S.I., 2008]. При заболеваниях почек выделение белков может возрастать до 50 г/сут. Тревожный симптом — перманентная микроальбуминурия. Увеличение выделения белков с мочой может быть обусловлено нарушением их реабсорбции либо увеличением фильтрации.

В отличие от реабсорбции электролитов, глюкозы и аминокислот, которые, проникнув через апикальную мембрану, в неизменном виде достигают базальной плазматической мембраны и транспортируются в кровь, белок попадает в клетку с помощью эндоцитоза. Молекулы профильтрованного белка адсорбируются на поверхности апикальной мембраны клетки и образуются эндоцитозные везикулы. Вакуоль, содержащая сегрегированные белки, смещается в сторону базальной части клетки. В околядерной области, где локализован пластинчатый комплекс (аппарат Гольджи), вакуоли сливаются с лизосомами, обладающими высокой активностью ряда ферментов (кислые гидролазы). В лизосомах захваченные белки расщепляются, и образовавшиеся аминокислоты, дипептиды удаляются в кровь через базальную плазматическую мембрану. В проксимальном канальце имеется ограниченная возможность для реабсорбции определенных белков, это создает условия для конкурентных отношений. Реабсорбция ряда белков ограничена величиной максимального транспорта (T_m). В реабсорбции белков ключевое значение имеют мегалин и кубилин. Нарушение всасывания белков развивается при недостаточном синтезе мегалина и объясняет природу протеинурии при болезни Фабри, болезни Дента и некоторых типах протеинурии [Christensen E.I., Gburek J., 2004].

Участие почки в расщеплении белков имеет существенное значение уже в первые дни после рождения, поскольку у новорожденных гидролиз в кишеч-

нике белков, поступающих с пищей, менее эффективен, чем у взрослых. Механизм реабсорбции малых пептидов клетками эпителия почки сходен с их всасыванием в кишечнике [Adibi S.A., 1996]. В апикальной мембране клеток нефрона идентифицированы специфические пептидные транспортеры, которые осуществляют перенос профильтровавшихся ди- и трипептидов в цитоплазму [Daniel H., Rubio-Aliaga I., 2003], в клетках они расщепляются пептидазами до аминокислот, которые затем поступают в системный кровоток. Полипептиды, пептидные гормоны [Nielsen R., 1994], белки [Gburek J. et al., 2003], липопротеины [Hammad S.M. et al., 2000] реабсорбируются с последующим их гидролизом в клетках проксимальных канальцах нефрона. Показана роль почек в метаболизме экзогенных пептидов и белков — всасываемый в кишечнике без расщепления желтый флюоресцентный белок поступает в кровоток, достигает почек, фильтруется в клубочках, захватывается клетками проксимального канальца для последующего гидролиза. В раннем постнатальном онтогенезе этот процесс более активен, чем у взрослых [Бурмакин М. и др., 2005].

В канальцах почек новорожденных детей имеются меньшие возможности для реабсорбции профильтровавшихся в клубочках веществ, поэтому отмечают более высокую экскрецию с мочой аминокислот, фосфатов и бикарбонатов [Zelikovic I., Chesney R.W., 1989]. В проксимальном сегменте нефрона реабсорбируется около $\frac{2}{3}$ профильтровавшейся жидкости [Greger R., 1996]. Всасывание жидкости в этом отделе нефрона происходит в изоосмотических условиях. В процессе онтогенеза реабсорбция веществ в канальцах возрастает почти в 10 раз. В раннем постнатальном периоде выявлена большая проницаемость стенок проксимального канальца, при созревании его эпителий становится менее проницаемым, сохраняя клубочково-канальцевый баланс [Kaskel F.J. et al., 1987].

Всасывание натрия — самый значительный по энерготратам процесс в деятельности почек, поскольку он является главным катионом ультрафильтрата, на его реабсорбцию расходуется основное количество вырабатываемой в почке энергии. В проксимальных канальцах подвергается обратному всасыванию около 60% профильтровавшегося натрия, 50% ионов хлора, всего же в канальцах почки обычно реабсорбируется более 99% натрия. В эмбриональном периоде реабсорбция натрия низкая, FE_{Na} составляет 5–10% [Nakamura K.T. et al., 1987]. В течение первых суток после рождения быстро нарастает КФ, а экскреция натрия снижается, FE_{Na} снижается и становится менее 1% [Nakamura K.T. et al., 1987]. Однако у недоношенных новорожденных часто изменяется состояние почки от сольтеряющей к сольсохраняющей стадии. Дисбаланс может приводить к большей нагрузке натрием, чем могут реабсорбировать проксимальные и дистальные канальцы [Spitzer A., 1982]. Следовательно, FE_{Na} имеет тенденцию к повышению и существует риск сокращения объема внеклеточной жидкости и гипонатриемии [Shaffer S.G. et al., 1987]. Транспорт ионов натрия в проксимальном отделе нефрона осуществляется несколькими механизмами, в том числе с помощью $Na^+ - H^+$ -обменника (NaHE). Клонировано несколько его изоформ: NaHE1, NaHE2, NaHE3, NaHE4 [Bianchini L., Pouyssegur J., 1995]. NaHE3 находится в апикальной мембране и обеспечивает трансэпителиальную

реабсорбцию ионов натрия. NaHE1 расположен в базолатеральной плазматической мембране клеток различных отделов нефрона. NaHE4 экспрессируется в клетках собирательных трубок почки. Эти изоформы могут играть роль в регуляции объема клеток и реакции на экстремальные изменения осмотического давления крови. Повышение активности NaHE отмечается в первые 24 ч после рождения [Guillery E.N. et al., 1994], в это время растет реабсорбция натрия. ГКС повышают активность NaHE при переходе от внутриутробной жизни к периоду новорожденности [Baum M.A., 1993].

Увеличение фильтрации ионов натрия при созревании почки влияет на активность Na^+/K^+ -АТФазы [Larsson L., Aperia A., 1991]. Повышение активности NaHE для входа натрия в клетку из просвета проксимального отдела нефрона в большинстве случаев предшествует увеличению активности Na^+/K^+ -АТФазы [Fukuda Y. et al., 1991]. Собирательные трубки состоят из двух типов клеток: главные отвечают за реабсорбцию ионов натрия и секрецию ионов калия, а вставочные клетки — за регуляцию кислотно-основного состояния.

У недоношенных детей со сроком гестации 28–32 нед. в первые 6 нед. после рождения экскреция ионов натрия уменьшается с 3,4 до 0,1% от профильтрованного в клубочках [Vanpree M. et al., 1988]. Это обусловлено повышением реабсорбции натрия преимущественно в дистальных канальцах почки [Leslie G.I. et al., 1991]. Становление транспорта натрия в собирательных трубках включает два этапа: в первые 2 нед. после рождения возрастает реабсорбция натрия в собирательных трубках, растет активный транспорт, стимулируемый минералокортикоидами [Vehaskari V.M., 1994].

У новорожденных детей экскретируемая фракция натрия составляет около 0,2%, (т.е. подвергается реабсорбции 99,8% профильтрованного натрия). В течение 1-го месяца жизни при вскармливании грудным молоком экскретируемая фракция натрия остается на одном уровне, она значительно повышается у детей в период от 1 до 3 мес. в связи с переводом на искусственное вскармливание и увеличением потребления электролитов с пищей. Объем мочи у недоношенных детей первых 1–2 мес. жизни соответствует величине диуреза доношенных 3–6 мес., выведение натрия у которых в 2 раза меньше, чем у доношенных новорожденных детей, и в 3 раза ниже по сравнению с доношенными детьми того же возраста [Lorenz J.M. et al., 1995].

Почки новорожденных детей не в состоянии экскретировать избыток солей при введении их чрезмерных количеств. При нагрузке хлоридом натрия почка новорожденного продолжает интенсивно реабсорбировать натрий, в то время как у взрослого происходит угнетение его всасывания. Эта особенность функции почек у детей раннего возраста — одна из причин склонности новорожденных к отекам. В плазме крови у детей различного возраста большинство показателей соответствует взрослым и поддерживается на постоянном уровне в течение всей жизни, довольно близка и концентрация многих веществ в моче у детей различного возраста и взрослых [Антонов А.Г. и др., 1984; Эрман М.В., 1997].

Реабсорбция фосфатов в проксимальном отделе нефрона выше у новорожденных, чем у взрослых [Haramati A. et al., 1990]. У новорожденных детей повы-

шение уровня фосфатов в сыворотке крови связано с уменьшением экскреции фосфатов за счет низкой СКФ. Всасывание фосфатов происходит механизмом вторично-активного транспорта, переносчик связывается с натрием и фосфатом, обеспечивая транспорт через мембрану щеточной каемки, затем оба иона освобождаются в цитоплазму, натрий удаляется из клетки насосом, а фосфат — при участии переносчика.

КАНАЛЬЦЕВАЯ СЕКРЕЦИЯ

В выделении продуктов обмена и чужеродных веществ участвует их секреция из крови в просвет канальца. Наряду с фильтрацией этот механизм выделения ряда веществ позволяет эффективно экскретировать некоторые органические кислоты, основания и неорганические ионы, например K^+ . Формирование этих систем происходит в процессе постнатального развития.

В клетках проксимального сегмента нефрона секретируются органические кислоты:

- *образующиеся в организме:*
 - жирные кислоты;
 - оксалаты;
 - желчные кислоты;
 - простагландины;
 - ураты;
- *поступающие в кровь лекарства и/или иные чужеродные вещества:*
 - ацетазоламид;
 - этакриновая кислота;
 - фуросемид;
 - пенициллин;
 - сульфонамиды;
 - салицилаты.

Подобная картина наблюдается в отношении:

- *эндогенных органических оснований:*
 - ацетилхолин;
 - креатинин;
 - допамин;
 - гистамин;
 - норадреналин;
 - серотонин;
 - холин;
- *поступающих в кровь лекарств или иных веществ:*
 - изопротеренол;
 - морфин;
 - хинин;
 - прокаин;
 - циметидин.

Секреция этих веществ происходит в проксимальном сегменте нефрона и обусловлена функционированием специальных систем транспорта. Рассмотрим механизм секреции органических кислот на примере выделения почкой ПАГ. После введения ПАГ в кровь ее выделение с мочой зависит от фильтрации в клубочках и секреции клетками канальцев. Механизм секреции органических кислот включает ряд этапов. В базальной плазматической мембране имеется Na^+/K^+ -АТФаза, которая удаляет из клетки ионы Na^+ и способствует поступлению в клетку ионов K^+ . Более низкая концентрация в цитоплазме ионов Na^+ позволяет поступать внутрь клетки ионам Na^+ по градиенту концентрации при участии натриевых котранспортеров. Один из них способствует поступлению через базальную плазматическую мембрану α -кетоглутарата и Na^+ . В этой же мембране имеется анионный обменник, который удаляет из цитоплазмы α -кетоглутарат в обмен на поступающий из межклеточной жидкости в клетку ПАГ или некоторые иные органические кислоты. Это вещество движется по клетке в сторону люминальной мембраны и через нее проходит в просвет канальца по механизму облегченной диффузии. Уровень секреции зависит от числа переносчиков в мембране. Секреция ПАГ возрастает пропорционально увеличению концентрации ПАГ в крови до тех пор, пока все молекулы переносчика не насыщаются ПАГ. Максимальная скорость транспорта ПАГ достигается, когда количество ПАГ, доступное для транспорта, становится равным количеству молекул переносчика, которые могут образовывать комплекс с ПАГ. Поступившая в клетку ПАГ движется по цитоплазме к апикальной мембране и специальным механизмом выделяется в просвет канальца. Способность клеток почки к секреции органических кислот и оснований носит адаптивный характер. Если в течение нескольких дней часто инъектировать ПАГ (или пенициллин), то интенсивность секреции органических анионов возрастает. Это обусловлено тем, что в клетках проксимальных канальцев при участии систем белкового синтеза вырабатываются компоненты переноса через мембрану органических веществ.

Подобно секреции органических кислот секреция органических оснований (например, холина) происходит в проксимальном сегменте нефрона и характеризуется *Tm*. Системы секреции органических кислот и оснований функционируют независимо друг от друга, при угнетении секреции органических кислот секреция оснований не нарушается.

В проксимальном канальце в результате реабсорбции большинства профильтрованных веществ и воды объем первичной мочи уменьшается, и в начальный отдел петли нефрона поступает около $1/3$ профильтрованной в клубочках жидкости. Из всего количества натрия, поступившего в нефрон при фильтрации, в петле нефрона всасывается до 25%, в дистальном извитом канальце — около 9%, и менее 1% реабсорбируется в собирательных трубках или экскретируется с мочой.

Для характеристики всасывания различных веществ в почечных канальцах существенное значение имеет представление о пороге выведения. Непороговые вещества (инулин, маннитол) выделяются при любой их концентрации в плазме крови (и соответственно в ультраfiltrате). Порог выведения практически всех физиологически ценных для организма веществ различен. Так, выделение

глюкозы с мочой (глюкозурия) наступает тогда, когда ее концентрация в клубочковом фильтрате (и в плазме крови) превышает 10 ммоль/л.

Реабсорбция в дистальном сегменте характеризуется тем, что клетки переносят меньшее, чем в проксимальном канальце, количество ионов, но против большего градиента концентрации. Этот сегмент нефрона и собирательные трубки играют важную роль в регуляции объема выделяемой мочи и концентрации в ней осмотически активных веществ. В конечной моче концентрация натрия может снижаться до 1 ммоль/л по сравнению со 140 ммоль/л в плазме крови.

В дистальном канальце калий не только реабсорбируется, но и секретируется при его избытке в организме. В проксимальном отделе нефрона реабсорбция натрия, калия, хлора и других веществ происходит через проницаемую для воды стенку канальца. Напротив, в толстом восходящем отделе петли нефрона, дистальных извитых канальцах и собирательных трубках реабсорбция ионов и воды происходит через малопроницаемую для воды стенку канальца; проницаемость мембраны для воды в отдельных участках нефрона и собирательных трубках может регулироваться в зависимости от функционального состояния организма. Реабсорбция воды и мочевины осуществляется с помощью пассивного транспорта — по концентрационному или осмотическому градиенту. Скорость всасывания воды зависит от проницаемости стенки канальца и разности концентрации осмотически активных веществ по обеим сторонам его стенки.

Из просвета канальца Na^+ входит в клетку по натриевому каналу или при участии переносчика. Внутренняя часть клетки заряжена отрицательно, и положительно заряженный Na^+ поступает в клетку по градиенту потенциала, движется в сторону базальной плазматической мембраны, через которую натриевым насосом выбрасывается в межклеточную жидкость. Имеются вещества, которые влияют на отдельные элементы системы реабсорбции Na^+ . Натриевый канал в мембране клетки дистального канальца и собирательной трубки блокируется амилоридом и триамтереном, в результате чего Na^+ не может войти в канал. В люминальной мембране клеток толстого восходящего отдела петли Генле функционирует котранспортер $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2 Cl}^-$, который инактивируется фуросемидом. В клетках имеется несколько типов ионных насосов. Один из них представляет собой Na^+/K^+ -АТФазу, которая находится в базальной и латеральных мембранах клетки и обеспечивает транспорт Na^+ из клетки в кровь и поступление из крови в клетку K^+ . Фермент угнетается сердечными гликозидами. В реабсорбции гидрокарбоната важная роль принадлежит ферменту карбоангидразе, которую ингибирует ацетазоламид. Ацетазоламид служит диуретиком, уменьшает реабсорбцию гидрокарбоната, увеличивает ее экскрецию.

Ионорегулирующая функция почки у ребенка обеспечивает гомеостаз. Это означает, что все основные элементы, участвующие в ионной регуляции, сформированы к моменту рождения. Ионы K^+ не только подвергаются обратному всасыванию в проксимальном сегменте и петле Генле, но и секретируются клетками эпителия конечных отделов нефрона и собирательных трубок. При реабсорбции из просвета канальца K^+ поступает в эпителиальную клетку. В ней концентрация K^+ выше, чем в канальцевой жидкости, и K^+ диффундирует из

клетки через базальную плазматическую мембрану в интерстициальную жидкость, а затем уносится кровью. При секреции K^+ поступает в клетку в обмен на Na^+ через базальную плазматическую мембрану с помощью натрий-калиевого насоса, который удаляет Na^+ из клетки; тем самым поддерживается высокая внутриклеточная концентрация K^+ . При избытке K^+ в организме система регуляции стимулирует его секрецию клетками канальцев. Возрастает проницаемость для K^+ мембраны клетки, обращенной в просвет канальца, и K^+ по градиенту концентрации может выходить из клетки. Скорость секреции K^+ зависит от градиента электрохимического потенциала на этой мембране клетки: чем больше электроотрицательность апикальной мембраны, тем выше уровень секреции. При введении в кровь и поступлении в просвет канальца слабо реабсорбируемых анионов, например сульфатов, увеличивается секреция K^+ . При дефиците K^+ в организме клетки конечных отделов нефрона и собирательных трубок прекращают секрецию K^+ и только реабсорбируют его из канальцевой жидкости. В этом случае K^+ из просвета канальца транспортируется через апикальную плазматическую мембрану внутрь клетки, движется по цитоплазме в сторону основания клетки и через базальную плазматическую мембрану поступает в тканевую жидкость, а затем в кровь.

Почки участвуют в регуляции баланса каждого из ионов [Закс М.Г., 1975; Satlin L.M., 1999]. Регуляция реабсорбции и секреции ионов в почечных канальцах осуществляется гормонами. Реабсорбция натрия возрастает в конечных частях дистального сегмента нефрона и собирательных трубках под влиянием альдостерона. Этот гормон выделяется в кровь при уменьшении концентрации натрия в плазме крови и снижении объема циркулирующей крови. В усилении выделения натрия почкой участвует натрийуретический гормон, одним из мест образования которого является предсердие. При увеличении объема циркулирующей крови, повышении объема внеклеточной жидкости в организме усиливается его секреция в кровь. Секрецию K^+ в дистальном сегменте и собирательных трубках усиливает альдостерон. Он повышает реабсорбцию натрия в дистальных извитых канальцах и собирательных трубках, что играет важную роль в регуляции объема внеклеточной жидкости и балансе калия. Максимальная концентрация альдостерона в плазме, а также ренина и ангиотензина отмечается у новорожденных в первые дни и остается высокой в течение первых месяцев жизни [Spitzer A., 2003]. Концентрация альдостерона в периферической крови высока и у недоношенных детей. Содержание альдостерона в плазме крови новорожденных оказалось в 2–12 раз выше, чем у их матерей, у новорожденных в первые 10 дней жизни выше экскреция альдостерона с мочой. У недоношенных детей со сроком гестации 28–32 нед. экскреция альдостерона тем выше, чем меньше срок гестации [Vanpée M. et al., 1988]. Экскреция ионов натрия у недоношенных детей значительно выше, чем у детей, родившихся в срок [Aperia A. et al., 1979].

В постнатальном онтогенезе в почках формируется постепенно гормональная компетентность по отношению к альдостерону [Логвиненко Н. и др., 2004]. В раннем возрасте почка имеет достаточно зрелый аппарат внутриклеточной рецепции этого гормона. Максимальное количество минералокортикоидных

рецепторов в нефроне локализовано в дистальных извитых канальцах и кортикальном отделе собирательных трубок [Farman N., Rafestin-Oblin M.E., 2001]. Существенные возрастные различия обнаружены в гормональной регуляции экспрессии α - и β -субъединиц Na^+/K^+ -АТФазы, принимающей основное участие в реализации эффекта альдостерона по регуляции реабсорбции натрия. Под действием альдостерона происходит увеличение количества мРНК как α -, так и β -субъединиц Na^+/K^+ -АТФазы. В коре почек незрелых животных минералокортикоидные рецепторы не принимают участия в регуляции экспрессии пула Na^+/K^+ -АТФазы, отвечающего за альдостеронзависимый контроль реабсорбции натрия. Изучение изоформного состава α - и β -субъединиц в условиях гормональной индукции не выявило новых изоформ этих субъединиц в коре почек 10-дневных и у взрослых животных [Логвиненко Н.С. и др., 2004]. Причина резистентности незрелых почек на введение альдостерона — низкая доля Na^+/K^+ -АТФазы в спектре белков, индукция которых опосредована минералокортикоидными рецепторами. Это одна из основных причин, лежащих в основе отсутствия альдостеронрегулируемой реабсорбции натрия в раннем онтогенезе.

Инсулин уменьшает выделение калия. Алкалоз сопровождается усилением выделения калия, а при ацидозе калийурез уменьшается. При уменьшении концентрации кальция в крови паращитовидные железы выделяют паратгормон (ПТГ), который способствует нормализации уровня кальция в крови, в частности благодаря увеличению его реабсорбции в почечных канальцах и высвобождению из кости. При гиперкальциемии, а также под влиянием гастрина (или подобного ему вещества), вырабатываемого в пищеварительном тракте в процессе всасывания кальция, стимулируется выделение в кровь парафолликулярными клетками щитовидной железы кальцитонина, который способствует уменьшению концентрации Ca^{2+} в плазме крови благодаря увеличению его экскреции почкой и переходу Ca^{2+} в кость. В регуляции обмена Ca^{2+} участвуют образующиеся в почке активные формы витамина D_3 , в частности 1,25(ОН) $_2$ -холекальциферол. В почечных канальцах регулируется уровень реабсорбции Mg^{2+} , Cl^- , SO_4^{2-} , а также микроэлементов.

ОСМОТИЧЕСКОЕ РАЗВЕДЕНИЕ И КОНЦЕНТРИРОВАНИЕ МОЧИ

Моча плода обычно гипотонична (100–250 мосм/кг H_2O) плазме крови, но почка плода уже способна к разной степени концентрированию и разведению мочи. В это время снижена чувствительность клеток канальцев к вазопрессину, имеется структурная незрелость мозгового слоя, ограничена диффузия мочевины, интенсивность реабсорбции ионов натрия и хлора в толстом восходящем отделе петли Генле. Способностью к осмотическому разведению мочи, т.е. выделению мочи с меньшей концентрацией осмотически активных веществ, чем плазма крови, обладают почки новорожденных. Способность к образованию мочи с большей концентрацией осмотически активных веществ, чем кровь, постепенно формируется, в полной мере ею обладают лишь почки детей к концу

первого года жизни. Осмоляльность мочи у новорожденных детей не превышает 400–600 мосм/кг H_2O , у детей на 2-м году жизни и взрослых ее значение достигает 1200 мосм/кг H_2O . Обе эти функции могут нарушаться при патологии почек [Длоуга Г. и др., 1981; Spitzer A., Schwartz G.J., 1992].

В зависимости от состояния водного баланса организма почки выделяют гипотоничную (осмотическое разведение) или, напротив, осмотически концентрированную мочу. В этих процессах принимают участие разные отделы канальцев, сосуды мозгового вещества, интерстициальная ткань, особое значение имеет поворотной-противоточной множительная система канальцев и сосудов. Из 100 мл фильтрата, образовавшегося в клубочках, к концу проксимального сегмента остается около $1/3$. Концентрация осмотически активных веществ в оставшейся в канальцах жидкости такая же, как и в ультрафильтрате плазмы крови, хотя ее состав отличается от него вследствие реабсорбции ряда веществ вместе с водой в проксимальном канальце. Далее канальцевая жидкость переходит из коркового вещества почки в мозговое, перемещаясь по петле нефрона к вершине мозгового вещества (где каналец изгибается на 180°), переходит в восходящий отдел петли и движется в направлении от мозгового к корковому веществу почки.

Функциональное значение различных отделов петли нефрона неодинаково. Поступающая из проксимального канальца в тонкий нисходящий отдел петли нефрона жидкость попадает в зону почки, в интерстициальной ткани которой концентрация осмотически активных веществ выше, чем в корковом веществе почки. Это повышение осмоляльной концентрации в наружной зоне мозгового вещества обусловлено деятельностью толстого восходящего отдела петли нефрона. Его стенка непроницаема для воды, а клетки транспортируют Na^+ , Cl^- в интерстициальную ткань. Стенка нисходящего отдела петли проницаема для воды. Вода всасывается из просвета канальца в окружающую интерстициальную ткань по осмотическому градиенту, а осмотически активные вещества остаются в просвете нефрона. Концентрация осмотически активных веществ в жидкости, поступающей из восходящего отдела петли в начальные отделы дистального извитого канальца, составляет уже около 200 мосмоль/кг H_2O , т.е. она ниже, чем в ультрафильтрате. Поступление Na^+ , Cl^- в интерстициальную ткань мозгового вещества увеличивает концентрацию осмотически активных веществ межклеточной жидкости этой зоны почки. На такую же величину растет и осмоляльная концентрация жидкости, находящейся в просвете нисходящего отдела петли Генле. Это обусловлено тем, что через водопроницаемую стенку нисходящего отдела петли нефрона в интерстициальную ткань по осмотическому градиенту переходит вода, в то же время осмотически активные вещества остаются в просвете канальца.

При уменьшении мочеотделения, вызванном инъекцией или секрецией вазопрессина нейрогипофизом при дефиците воды в организме, увеличивается проницаемость стенки конечных частей дистального сегмента (связующий каналец) и собирательных трубок для воды. Из гипотонической жидкости, находящейся в связующем канальце и собирательной трубке коркового вещества почки, вода реабсорбируется по осмотическому градиенту, осмоляльная

концентрация жидкости в просвете этого отдела канальца увеличивается до 285 мосмоль/кг H_2O , т.е. становится изоосмотичной крови в системном кровотоке и межклеточной жидкости коркового вещества почки. Концентрирование мочи продолжается в собирательных трубках, которые проходят параллельно канальцам петли Генле через мозговое вещество почки. В мозговом веществе почки постепенно возрастает осмоляльная концентрация жидкости и из мочи, находящейся в собирательных трубках, реабсорбируется вода; концентрация осмотически активных веществ в жидкости просвета канальца выравнивается с таковой в интерстициальной жидкости мозгового вещества. Существенно, что дефицит белков в рационе ребенка может быть причиной снижения эффективности осморегулирующей функции почки, поскольку не будет достаточного количества мочевины.

В случае водного диуреза деятельность канальцев почек отличается от описанной ранее картины. Проксимальная реабсорбция не изменяется, в дистальный сегмент нефрона поступает такое же количество жидкости, как и при антидиурезе. При водном диурезе стенка конечных отделов почечных канальцев остается водонепроницаемой, а из протекающей мочи клетки продолжают реабсорбировать Na^+ и Cl^- . В итоге выделяется гипотоническая моча, концентрация осмотически активных веществ в которой может снижаться до 50 мосмоль/кг H_2O . Проницаемость канальцев для мочевины низкая, поэтому мочевина экскретируется с мочой, не накапливаясь в мозговом веществе почки.

В 90-е гг. XX в. были открыты специфические водные каналы — аквапорины (AQP). В мембранах клеток эпителия млекопитающих выявлено более 10 типов аквапоринов [Agre P., 1997; Nielsen S. et al., 2002]. AQP1 обнаружен в апикальной и базолатеральной мембранах проксимального канальца, в толстом восходящем отделе петли Генле, в эндотелии капилляров. Он обеспечивает проницаемость эндотелия околоканальцевых капилляров и капилляров клубочка для воды [Maunsbach et al., 1997]. мРНК AQP1 в почке человека определяется уже на 12-й неделе гестации и составляет меньше 50% уровня взрослого человека. Содержание AQP1 в апикальной и базолатеральной мембранах клеток проксимального канальца и нисходящего отдела петли Генле быстро увеличивается в течение первой недели после рождения [Yamamoto et al., 1997], а уровня взрослого организма достигает к 15-му месяцу постнатального развития. AQP2 находится в апикальной плазматической мембране собирательных трубок и отвечает за зависимое от вазопрессина концентрирование мочи [Knerper et al., 1996]. Мутация гена AQP2 у человека вызывает одну из форм нефрогенного несахарного диабета [Nielsen et al., 1998]. Антидиуретический гормон (АДГ) индуцирует встраивание AQP2 в апикальную мембрану собирательных трубок почки [Verkman A.S., 2002]. У человека AQP2 выявлен в эмбриональной почке [Devuyst O. et al., 1996], его экспрессия определяется с начала II триместра гестации [Devuyst O. et al., 1996; Yamamoto T. et al., 1997]. В течение антенатального и неонатального периодов выявлена низкая экспрессия AQP2, что является одной из причин меньшей концентрационной способности почки ребенка. В постнатальном периоде повышается экспрессия AQP2 и концентрационная способность почки [Devuyst O. et al., 1996; Zelenina M. et al., 2005].

Низкая концентрационная способность почки у новорожденных может быть обусловлена также низкой экспрессией Na^+/K^+ -АТФазы, незрелостью Na^+/K^+ -обменника [Holtback U., Aperia A., 2003]. Дети, питающиеся грудным молоком, выделяют гипотоничную мочу, а дети, находящиеся на искусственном вскармливании, чаще выделяют гипертоническую мочу, что зависит от большого содержания электролитов в смесях с использованием коровьего молока. Осмоляльность мочи у недоношенных детей при массе менее 1 кг и гестационном возрасте менее 30 нед. составляет около 200 мосмоль/кг H_2O , при сроке гестации от 30 до 34 нед. она около 250 мосмоль/кг H_2O , при сроке от 35 до 38 нед. — 350 мосмоль/кг H_2O [Vanpree M. et al., 1988]. В то же время у недоношенных детей с малым сроком гестации (26 нед.) осмоляльность мочи может достигать 550 мосмоль/кг H_2O , часто это связано с неадекватной секрецией АДГ, обусловленной патологией респираторного тракта и неврологическими расстройствами [Rees L. et al., 1984; Vanpree M. et al., 1993]. У доношенных детей при рождении осмоляльность может достигать 500 мосмоль/кг H_2O . Максимальная концентрационная способность почки на введение вазопрессина достигает уровня взрослого человека к 6–12 мес. постнатальной жизни [Atiyeh V.A. et al., 1996].

Почки — основной орган осморегуляции. Они обеспечивают выделение избытка воды из организма в виде гипотонической мочи при увеличенном содержании воды (гипергидратация) или экономят воду и экскретируют мочу, гипертоническую по отношению к крови, при обезвоживании организма (дегидратация). После питья воды или при ее избытке в организме снижается концентрация растворенных осмотически активных веществ в крови и падает ее осмоляльность. Это уменьшает активность осморецепторов, расположенных в области супраоптического ядра гипоталамуса, а также периферических осморецепторов, имеющих в печени, почке и других органах, что приводит к снижению секреции АДГ нейрогипофизом и увеличению выделения воды почкой. При обезвоживании организма увеличивается концентрация осмотически активных веществ в плазме крови, возбуждаются осморецепторы, усиливается секреция АДГ, возрастает всасывание воды в канальцах, уменьшается мочеотделение и выделяется осмотически концентрированная моча. Помимо осморецепторов, секрецию АДГ стимулируют натриорецепторы [Иванова Л.Н., 1993; Antunes-Rodrigues J. et al., 2004].

Осморецепторы высокочувствительны к сдвигам концентрации осмотически активных веществ в плазме крови. При увеличении концентрации в плазме осмотически активных веществ на 1% (около 3 мосмоль/кг H_2O) концентрация аргинин-вазопрессина в плазме крови возрастает на 1 пг/мл. Повышение концентрации осмотически активных веществ в плазме на 1 мосмоль/кг H_2O вызывает, благодаря выделению АДГ, увеличение осмотической концентрации мочи почти на 80–100 мосмоль/кг H_2O , а переход от состояния водного диуреза до максимального осмотического концентрирования мочи требует 10-кратного возрастания активности АДГ в крови с 0,5 до 5 пг/мл.

Помимо осмо- и натриорецепторов, секреция АДГ определяется активностью волюморецепторов, воспринимающих изменение объема внутрисосудистой и внеклеточной жидкости. Ведущее значение имеют рецепторы, которые реаги-

руют на изменение напряжения сосудистой стенки в области низкого давления, прежде всего это рецепторы левого предсердия, импульсы от которых передаются в ЦНС по афферентным волокнам блуждающего нерва. При увеличении кровенаполнения левого предсердия активируются волюморепторы и угнетается секреция АДГ, что вызывает усиление мочеотделения. Поскольку активация волюморепторов, в отличие от осморепторов, обусловлена увеличением объема жидкости, т.е. возросшим содержанием в организме воды и солей натрия, возбуждение волюморепторов приводит к увеличению экскреции почкой не только воды, но и натрия. Эти процессы связаны с секрецией предсердного натрийуретического гормона, уменьшением секреции ренина, ангиотензина, альдостерона, снижением тонуса симпатической нервной системы, в результате уменьшается реабсорбция натрия и возрастают натрийурез и мочеотделение, восстанавливается объем крови.

ПОЧКИ В РЕГУЛЯЦИИ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ

Почки участвуют в поддержании постоянства концентрации H^+ в крови, экскретируя кислые продукты обмена. Активная реакция мочи у человека может резко меняться в зависимости от состояния КОС организма. Концентрация H^+ в моче может различаться более чем в 1000 раз, снижаясь до pH 4,5, или превышаясь до pH 8,4. Это способствует участию почек в стабилизации pH плазмы крови на уровне 7,36. Механизм подкисления мочи основан на секреции клетками канальцев H^+ . В апикальной плазматической мембране и цитоплазме клеток различных отделов нефрона находится фермент карбоангидраза, катализирующий гидратацию CO_2 : $CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$ [Фролов Б.А., 1998].

Секреция H^+ создает условия для реабсорбции вместе с гидрокарбонатом эквивалентного количества Na^+ . Наряду с натрий-калиевым насосом и электрогенным натриевым насосом, реабсорбция Na^+ с гидрокарбонатом играет важную роль в поддержании натриевого баланса. Фильтрующийся из плазмы крови гидрокарбонат соединяется с секретированным клеткой H^+ и в просвете канальца превращается в H_2CO_3 . Образование H^+ происходит следующим образом. Внутри клетки вследствие гидратации CO_2 образуется H_2CO_3 , который диссоциирует на H^+ и HCO_3^- . В просвет канальца секретировается H^+ , протоны связываются не только с HCO_3^- , но и с такими соединениями, как двузамещенный фосфат (Na_2HPO_4), в результате чего увеличивается экскреция титруемых кислот (TA^-) с мочой, что способствует восстановлению резерва оснований в плазме крови. Наконец, секретированный H^+ может связываться в просвете канальца с NH_3 , образующимся в клетке при дезаминировании глутамина и ряда аминокислот и диффундирующим через мембрану в просвет канальца, в котором образуется ион аммония: $NH_3 + H^+ \rightarrow NH_4^+$. Этот процесс способствует сбережению в организме Na^+ и K^+ , которые реабсорбируются в канальцах. Таким образом, общая экскреция кислот почкой ($U_{H^+} \times V$) складывается из титруемых кислот ($U_{TA^-} \times V$), аммония ($U_{NH_4^+} \times V$) и гидрокарбоната:

$$U_{H^+} \times V = (U_{TA^-} \times V) + (U_{NH_4^+} \times V) - (U_{HCO_3^-} \times V).$$

При питании мясом образуется большое количество кислот, и моча становится кислой, а при потреблении растительной пищи рН сдвигается в щелочную сторону. При интенсивной физической работе из мышц в кровь поступает значительное количество молочной и фосфорной кислот, и почки увеличивают выделение «кислых» продуктов с мочой.

Экскреторная функция почек. Почки выделяют из крови нелетучие конечные продукты обмена и чужеродные вещества, попавшие во внутреннюю среду организма. При метаболизме белков и нуклеиновых кислот образуются конечные продукты азотистого обмена (мочевина, мочевая кислота, креатинин и др.). Катаболизм пуриновых оснований приводит к образованию мочевой кислоты. Мочевая кислота в почке фильтруется в клубочках, частично реабсорбируется в канальцах, а также секретирована клетками в просвет нефрона. Обычно экскретируемая фракция мочевой кислоты довольно низкая (9,8%), что указывает на ее значительную реабсорбцию в канальцах.

Образующийся в течение суток креатинин, источником которого служит креатинфосфорная кислота, выделяется почками. Его суточная экскреция зависит не столько от потребления мяса с пищей, сколько от массы мышц тела. Креатинин, как и мочевина, свободно фильтруется в клубочках, с мочой выводится практически весь профильтровавшийся креатинин, мочевина частично реабсорбируется в канальцах.

Помимо перечисленных имеется много разнообразных веществ, постоянно удаляемых почкой из крови. К их числу относятся гормоны (глюкагон, ПТГ, гастрин), ферменты (рибонуклеаза, ренин), производные индола, глюкуроновая кислота и др. Физиологически ценные вещества при их избытке в крови экскретируются почкой. Это относится к неорганическим и органическим веществам (глюкоза, аминокислоты). Повышенная экскреция этих веществ может в условиях патологии наблюдаться и при нормальной концентрации в крови, когда нарушена работа клеток, реабсорбирующих то или иное профильтровавшееся вещество из канальцевой жидкости в кровь.

Синтез веществ и инкреторная функция почек. В почках образуются некоторые вещества, выделяемые в мочу (например, гиппуровая кислота, аммиак) или секретированные в кровь (ренин, простагландины (ПГ), глюкоза, синтезируемая в почке). Гиппуровая кислота образуется в клетках канальцев из бензойной кислоты и гликокола. В клетках канальцев при дезаминировании аминокислот, главным образом глутамина, из аминокрупп образуется аммиак. Он поступает преимущественно в мочу, частично проникает и через базальную плазматическую мембрану в кровь, поэтому в почечной вене его больше, чем в почечной артерии.

В почках вырабатывается несколько физиологически активных веществ. Гранулярные клетки юкстагломерулярного аппарата секретированы в кровь ренин при уменьшении АД в почке, снижении содержания натрия в организме, при переходе из горизонтального положения в вертикальное. Уровень секреции ренина из клеток в кровь изменяется и в зависимости от концентрации Na^+ и Cl^- в области плотного пятна дистального канальца, обеспечивая регуляцию клубочково-канальцевого баланса. Ренин — протеолитический фермент. В плаз-

ме крови он отщепляет от АТГ, находящегося главным образом во фракции α_2 -глобулина, физиологически неактивный пептид, состоящий из 10 аминокислот, — АТІ. В плазме крови под влиянием АПФ от АТІ отщепляется дипептид, и появляется активное сосудосуживающее вещество АТІІ. Он повышает АД благодаря сужению артериальных сосудов, усиливает секрецию альдостерона, увеличивает чувство жажды, регулирует реабсорбцию натрия в дистальных отделах канальцев и собирательных трубках, что способствует нормализации объема крови и АД.

Секретируемые в почке простагландины увеличивают кровоток в ее мозговом веществе, ингибируют транспорт хлорида натрия в толстом восходящем отделе петли Генле, уменьшают реабсорбцию мочевины в собирательных трубках почки. Выявлена обратная зависимость между экскрецией с мочой ПГЕ₂ и осмоляльностью мочи у здоровых доношенных новорожденных [Кузнецова А.А. и др., 2006]. Повышена экспрессия рецепторов ПГЕ₂ в незрелых собирательных трубках почек [Bonilla-Felix M., 2004] и выявлена более высокая аффинность рецепторов ПГЕ₂ у новорожденных по сравнению со взрослыми [Melendez E., 1990].

В почке синтезируется активатор плазминогена — *урокиназа*. Клетки почки извлекают из плазмы крови образующийся в печени прогормон — витамин D₃ — и превращают его в физиологически активные формы витамина D₃. Этот стероид стимулирует образование кальцийсвязывающего белка в кишечнике, способствует освобождению кальция из костей, регулирует его реабсорбцию в почечных канальцах. В почках образуется эритропоэтин, стимулирующий эритропоэз в костном мозге. В почке вырабатывается брадикинин, являющийся сильным вазодилататором.

Компоненты ренин-ангиотензиновой системы (РАС) начинают развиваться внутриутробно, на 30–35-й день гестации [Schutz S. et al., 1996] мРНК ангиотензиногена экспрессируется в печени и почках, мРНК ренина и ангиотензин-превращающего фактора экспрессированы в хорионе, почках, сердце, выявлена фетальная продукция ангиотензина II. Рецепторы ангиотензина I и II развиваются с 24-го дня гестации. Экспрессия гена ангиотензина I уменьшается после рождения [Robillard J.E. et al., 1994]. Особая роль принадлежит ангиотензину II в регуляции АД [Schutz S. et al., 1996]. Уровень активности РАС — необходимое условие контроля АД и почечной гемодинамики у детей раннего возраста [Lumbers E.M., 1995]. Наружная зона коркового вещества почек более чувствительна к ангиотензину по сравнению с внутренней, что объясняет более высокий уровень кровотока и КФ в юкстамедуллярных нефронах. Активность минералокортикоидов у новорожденных и детей грудного возраста высока, но реакция незрелой почки на введение этого гормона проявляется менее отчетливо.

Метаболическая функция почек. Почки участвуют в обмене белков, липидов и углеводов, поддерживают постоянство концентрации в крови ряда физиологически значимых органических веществ. В почечных клубочках фильтруются измененные белки, низкомолекулярные белки, пептиды. Клетки проксимального отдела нефрона расщепляют их до аминокислот или дипептидов и транспортируют через базальную плазматическую мембрану в кровь.

Это способствует восстановлению в организме фонда аминокислот, что важно при дефиците белков в рационе, необходимо для инактивации гормонов. В почках происходит глюконеогенез, синтезируется фосфатидилинозит, компонент плазматических мембран. Участие почек в липидном обмене состоит в том, что свободные жирные кислоты могут в клетках почек включаться в состав триацилглицерина и фосфолипидов, и в виде этих соединений поступать в кровь.

Объем мочи и частота мочеиспусканий. *Диурез* — объем мочи, выделяемый за определенное время. Он в норме колеблется в широких пределах в зависимости от состояния водного обмена. Обычно за сутки выделяется 1–1,5 л мочи, ее осмоляльность зависит от состояния водного обмена и колеблется от 50 до 1450 мосмоль/кг H_2O . После потребления значительного количества воды объем мочи может достигать 10–15 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела. В условиях высокой температуры окружающей среды вследствие возрастания потоотделения количество выделяемой мочи уменьшается, ночью во сне диурез меньше, чем днем. Мочеотделение увеличивается параллельно увеличению массы тела плода, в возрасте 20 нед. гестации мочеотделение у плода составляет 5 мл/ч, постепенно увеличиваясь до 51 мл/ч к 40-й неделе внутриутробного развития. Значительное увеличение мочеотделения происходит между 30-й и 40-й неделями гестации. В первые недели жизни диурез определяется возрастом СКФ и экскрецией ионов натрия [Lorenz J.M. et al., 1995]. У недоношенных новорожденных адиуретическая фаза — результат низкой экскреции натрия и меньшей скорости гломерулярной фильтрации [Bidiwala K.S. et al., 1988], затем у недоношенных детей диурез становится выше, чем у доношенных, из-за сниженной реабсорбции натрия. Такое состояние продолжается несколько первых недель жизни.

У новорожденного частота мочеиспусканий в течение первых 5 дней жизни редко превышает 4–5 раз в сутки, выделяется 6–8 мл мочи на 1 кг массы тела в сутки. На 6–7-е сутки в связи со стабилизацией питания частота мочеиспусканий увеличивается до 20–25 раз в сутки, с возрастом частота мочеиспусканий уменьшается [Папаян А.В., Савенкова Н.Д., 1997; Полин Р.А., Дитмар Р.Ф., 1999]. При нарушении регуляции мочеобразования и мочеотделения у детей старше 4–5 лет может развиваться непроизвольное мочеиспускание — энурез. Его распространенность колеблется от 2,3 до 28% [Alon U.S., 1995; Norgaard J.P. et al., 1995]. В регуляции мочеобразования и количества мочеиспусканий ведущее значение имеет соотношение секреции вазопрессина и ПГЕ₂ [Natochin Y.V., Kuznetsova A.A., 2000]. Частота энуреза зависит от возраста, у детей 3-летнего возраста она достигает 45%, в 15 лет снижается до 1,5–2% [Alon U.S., 1995].

Таким образом, необходимое представление о функции почек в течение первых недель жизни ребенка позволяет понять механизмы развития патологии, если нарушается водно-пищевой режим ребенка. По мере развития ребенка многие процессы функционирования почек начинают приближаться к тем, что обнаруживаются у взрослого. Но для того, чтобы понять развитие патологических процессов, особенно при обменных нефропатиях, при тубулопатиях обязательно четкое представление о механизмах формирования зрелой почки в постнатальном периоде, что и представлено в данной главе руководства.

Глава 4

ГЕНЕТИКА И ПРОТЕИНОМИКА В НЕФРОЛОГИИ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

М.С. Игнатова

В связи с бурным развитием генетики, которое имеет место после открытия генома человека, в ведущих нефрологических журналах указывается на необходимость нефрологам изучать основы генетики, что должно помочь при постановке диагноза больным и выборе терапевтической тактики [Simons M., 2007].

Достижения генетики все шире входят в жизнь различных медицинских специальностей, в том числе и в нефрологию детского возраста. Прогнозирование течения многих заболеваний почек считается возможным на основании достижений нефрогеномики [Eikmans M. et al., 2002]. Вслед за прогрессом нефрогеномики ожидается развитие нефропротеогеномики, суть которой основана на возможности изучения своеобразия белков организма человека, которые являются продуктами контролируемых их генов.

Влияние генетики и протеомики на развитие нефрологии трудно переоценить. Это положение в большой мере касается педиатрической нефрологии. Для современной нефрологии, особенно педиатрической, становится все более очевидным, что большинство заболеваний органов мочевой системы связаны как с генетическими влияниями, так и воздействием различных внешних факторов [Clerget-Darroux F., 1998]. Именно генетические исследования позволили расшифровать сущность многих нефрологических заболеваний, которые длительно расценивались как «идиопатические». Довольно часто в детской нефрологии с позиций генетических влияний приходится обращать внимание на заболевания почек, протекающие в виде:

- гематурических нефропатий;
- кистозов;
- артериальной гипертензии или гипотонии;
- нефротического синдрома.

Исследования, проводимые в XXI в., связывают проблему почечного дизэмбриогенеза с генетическими влияниями [Littropp K. et al., 2008]. Именно генетические исследования позволили расшифровать сущность многих нефрологических заболеваний, которые длительно расценивались как «идиопатические». Это относится к тубулопатиям, а также нефропатиям, проявляющимся гематурией, наличием кистоза почек, нефротического синдрома и артериальной дисфункции. Генетические исследования проводятся, чтобы определить предрасположенность детей к развитию ИМС. При изучении аномалий ОМС, особенно способствующих наслоению микробно-воспалительных процессов на дизэмбриологически измененные органы мочевой системы, большое внимание уделяется генетическим и эмбриологическим изысканиям.

Аномалии ОМС в сочетании с пороками других органов пытаются генетически идентифицировать, что далеко не всегда увенчивается успехом [Miller D. et al., 2006]. Однако эмбриологические и генетические исследования уже показали, что, как правило, в почках наблюдается несколько аномалий развития при наличии ПМП [Martinez M. et al., 2008].

Появляются сведения о возможности определить генетическую предрасположенность к сочетанию БТБМ с другими гломерулярными болезнями [Deltas C., 2009].

В последнее время показано, что тяжесть АДПКБ связана со степенью мутации аллелей гена *PKD1*. В тех случаях когда наблюдается единичная мутация аллеля гена, заболевание протекает легко и выявляется только у взрослого человека. Если наблюдается критический уровень мутаций, то заболевание может иметь фатальное течение уже в детском возрасте [Rossetti S. et al., 2009].

Говоря о прогрессировании заболеваний почек, нельзя не учитывать наследственные формы ТИН. Это заболевание медленно развиваясь, приводит к ХПН, причем нефробиопсия мало помогает в диагностике. По мнению А. J. Vleyer (2009), наиболее приемлемым для определения сущности заболевания оказывается определение мутации гена *UMOD*.

Гематурические нефропатии. До середины XX в. не проводилось четкого дифференцирования заболеваний почек, протекающих с гематурией. Правда, уже в 1902 г. L. Guthrie указывал на наличие семейной гематурии. В 1927 г. A. Alport отметил, что у некоторых членов семьи кроме гематурии отмечается тугоухость и может рано развиться уремия. Это были первые исследования заболевания, которое впоследствии получило название «наследственный нефрит», и это была первая попытка выделить своеобразный вариант генетически детерминированной гематурической нефропатии. С 70-х гг. прошлого столетия начинается интенсивное изучение наследственного нефрита. Нами [Veltischev Yu. et al., 1983] на основании наблюдения и обследования 200 детей с наследственным нефритом была высказана гипотеза, согласно которой в основе заболевания лежит патология соединительной ткани. Гипотеза о первичном поражении соединительной ткани при наследственном нефрите получила подтверждение, когда в 1985 г. L. Menlove и соавт. сообщили о выявлении гена *COL4A5*, ответственного за развитие СА, который был обнаружен на длинном плече хромосомы *Xq21-22* (см. главу 14).

В современной медицинской литературе термины «наследственный нефрит» и «синдром Альпорта» считаются идентичными, причем более распространено обозначение болезни как СА. Наследственный нефрит — это генетически детерминированная неиммунная нефропатия, развивающаяся в связи с патологией коллагена БМ, проявляющаяся гематурией и/или протеинурией, прогрессирующим снижением почечных функций, нередко сочетающаяся с патологией слуха и зрения.

В процессе наблюдения за больными с наследственным нефритом оказалось, что ХПН развилась в 18,2% случаев, причем не только во взрослом состоянии. Это положение подтверждается данными о раннем, в первые 10 лет жизни появлении нефросклеротических изменений у мальчиков с СА [Kashtan S. et al., 1998].

При развитии ХПН необходимо проведение почечной трансплантации, желательно без длительной диализной терапии. Возможна родственная трансплантация по линии родственников, где нет мутации гена СА.

По мере изучения с генетических позиций гематурических нефропатий стало очевидным, что кроме СА, для которого характерно утолщение БМ клубочковых капилляров, прогрессирование заболевания, наблюдаются случаи семейной или спорадической гематурии, которая, как правило, не прогрессирует или прогрессирует редко, а при ЭМ выявляются истонченные БМ. В настоящее время этот тип заболевания носит название БТБМ. В современном понимании БТБМ — генетически детерминированная неиммунная гломерулопатия, связанная с мутацией генов коллагена IV типа *COL4A4*/*COL4A3*, проявляющаяся гематурией, нередко называемая «семейной доброкачественной гематурией» [Gregory M.C., 2005]. Сейчас проводятся исследования, которые позволят дифференцировать различные варианты мутации генов, ответственных за развитие БТБМ и рецессивных форм синдрома Альпорта [Rana K. et al., 2007]. По мнению авторов, это может иметь прогностическое значение.

Таким образом, современные генетические исследования позволили выделить из группы гематурических нефропатий наследственный нефрит (СА), развитие которого связано с мутацией генов *COL4A5*, *COL4A4*, *COL4A3*, и БТБМ, развивающуюся при мутации генов *COL4A4*, *COL4A3*. Для последней оказалось несвойственное СА сочетание с другими гломерулопатиями. Возникла мысль, что БТБМ может быть предрасполагающим фактором к развитию других гломерулярных болезней, вплоть до формирования нефротического синдрома [Ignatova M. et al., 2006].

Кистозы почек. Современная генетика внесла большой вклад в дифференцирование различных кистозов почек (см. главу 13). Клинические и генетические исследования позволили выделить аутосомно-доминантную и аутосомно-рецессивную формы поликистозной болезни почек (АДПКБ и АРПКБ). На данный момент ясно, что развитие АДПКБ может быть связано по крайней мере с тремя генами. Более частая форма АДПКБ, составляющая примерно 85% от всех случаев заболевания, зависит от мутации гена *PKD1*, картируемого на 16-й хромосоме в зоне *16p33.3*. Ген *PKD2*, расположенный на хромосоме 4 (*4q21-23*),

определяется приблизительно в 15% случаев АДПКБ. Третий ген, мутация которого встречается у небольшого количества семей, еще не картирован. Продукты генов: полицистин 1 и полицистин 2 — ответственны за формирование кист у пораженных [Murcia N. et al., 1998].

Под аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек понимается наследственная нефропатия, развивающаяся в связи с мутацией генов, определяющих в эмбриональном периоде несвоевременное соединение секреторного и экскреторного отделов нефрона с образованием кист в собирательных канальцах. Этот вариант поликистозной болезни чаще развивается на первом году жизни, но может проявить себя в значительно более старшем возрасте. При АРПКБ часто преобладают изменения со стороны печени в виде ее фиброза. Ген АРПКБ *PKHD1* расположен на коротком плече хромосомы 6 (*6p21-p12*). Продукт гена — фиброцистин.

При наблюдении за больными с АДПКБ и АРПКБ выявлено, что парциальные тубулярные изменения функции почек отмечались у всех детей, но раннее развитие ХПН характерно для детей с АРПКБ [Gagnadoux M. et al., 2002; Pancyk-Tomaszewska M. et al., 2002]. Основным видом лечения остается почечная трансплантация, к счастью, при АДПКБ это удел взрослых людей.

Кистоз почек отмечается более чем при 100 генетических синдромах, что представлено в Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Среди них важное место занимают кистозы кортикомедуллярной зоны почек, которые клинически, как правило, проявляются нефронофтизом. Под нефронофтизом понимается аутосомно-рецессивная патология почек, для которой характерны: полиурия/полидипсия, анемия и развитие хронической почечной недостаточности. При этом УЗИ выявляет нормальный или несколько уменьшенный размер почек, отсутствие дифференцировки паренхимы на слои, наличие кист в кортикомедуллярной зоне. При микроскопическом исследовании почек определяется кистоз и атрофия канальцев, выраженный интерстициальный фиброз [Hildebrandt F. et al., 1999]. В настоящее время нефронофтиз считается типичной цилиопатией [Hildebrandt F. et al., 2009].

Артериальная гипертензия и гипотония почечного генеза. Сейчас становится очевидным, что развитие нефропатий, проявляющихся гипертензией или гипотонией, также может быть связано с генетическими влияниями. Правда, наследственные формы АГ, а также артериальной гипотонии довольно редки [Lifton R.P. et al., 2001]. Идентифицированы 8 генов, мутация которых приводит к развитию наследственных форм АГ, и 9 генов, ответственных за появление наследственных форм артериальной гипотонии. Но несмотря на сложность регуляции АД, выясняется, что продукты мутантных генов оказывают повреждающее влияние на один и тот же механизм реабсорбции NaCl в почке. Речь идет об эпителиальном Na⁺-канале кортикальной части собирательных канальцев, где возвращается в кровь не реабсорбировавшиеся ранее 2% натрия.

Гипертензия с брахидактилией, которая связана с мутацией гена, расположенного в регионе 12p12.2-11.2. Это единственное наследственное заболевание, по поводу которого высказывается предположение, что механизм

развития гипертензии при этом заболевании близок тому, что наблюдается при эссенциальной АГ, тем более что терапевтическая эффективность связана с использованием иАПФ и диуретиков.

К генетически детерминированным заболеваниям, проявляющимся гипотензивным синдромом, кроме аутосомно-доминантного и аутосомно-рецессивного псевдогипоальдостеронизма, относится большая группа заболеваний, объединенных термином «синдром Барттера», по имени автора, впервые описавшего симптомокомплекс: гипокалиемический алкалоз при отсутствии АГ, но повышении в крови ренина, ангиотензина и альдостерона. В настоящее время расшифрованы различные генетические варианты синдрома Барттера и близкого к нему по сути синдрома Гительмана [Hildebrandt F., 1998].

Нефротический синдром. Понимание сущности НС связано с исследованием состояния белков щелевой мембраны подоцитов. Именно определение генов, кодирующих белки щелевой мембраны подоцитов, и исследование их мутации оказало существенное влияние на понимание сущности развития НС [Pollak M., 2002]. Для этого утверждения имеются существенные основания, а именно: наличие множества белков, которые либо входят в состав подоцитов, либо их щелевой мембраны (рис. 4.1). Экспериментально и клинически доказано, что мутация генов, регулирующих состояние этих белков, и лежит в основе наследственных форм НС. Важнейший белок цитоплазмы подоцитов — α -актинин-4. Этот белок обнаружен в почках и кроме подоцитов — в стенках кровеносных сосудов. Установлено, что α -актинин-4 посредством α -катенина входит к актиновую часть цитоскелета подоцита. Он выполняет функцию связывания

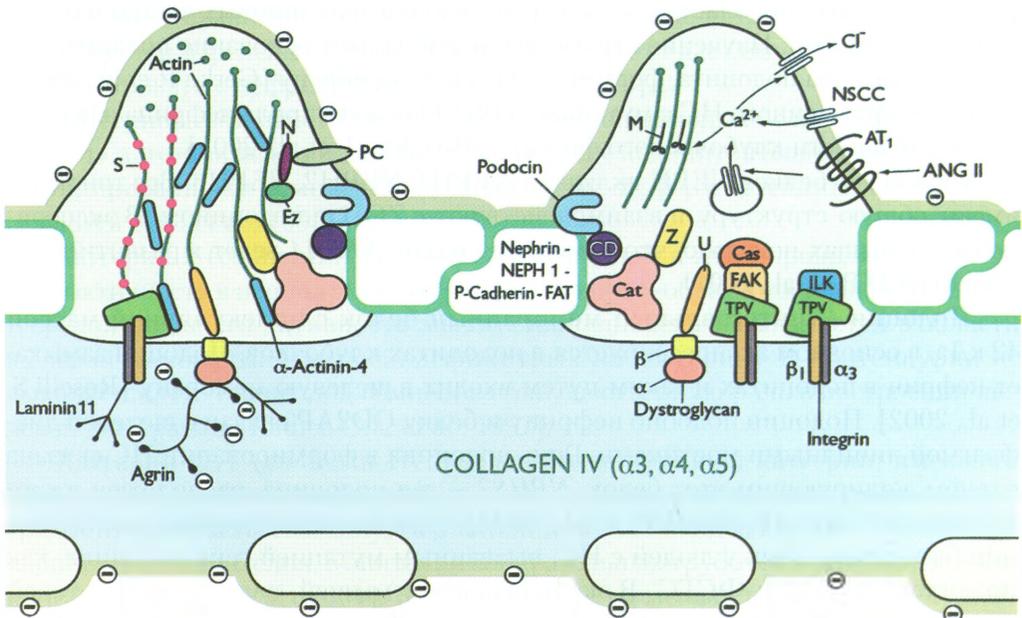


Рис. 4.1. Структура подоцита [Hermann Pavenstädt, Wilhelm Kriz and Matthias Kretzler, 2003]

протеинового комплекса щелевой мембраны и белкового комплекса ГБМ. Отмечена роль α -актинина-4 в патогенезе протеинурии.

Цитоскелет подоцита связан с ГБМ посредством интегринов. Установлено, что $\alpha_3\beta_1$ -интегрин сцеплен высокоафинной связью с α_5 -цепью ламинина-11 и низкоафинной — с другими компонентами ГБМ. Связь подоцита с ГБМ осуществляется также с помощью дистрогликановых комплексов.

Подоцитарная мембрана имеет базальную и апикальную части, последняя переходит в щелевую мембрану. Толстый слой подоцитарной мембраны покрыт гликокаликсом, несущим отрицательный заряд. Гликокаликс богат сиалопротеинами, среди которых важнейшие — подокаликсин и подоэндрин [Kerjaschki D. et al., 1984]. Подокаликсин экспрессируется не только в подоцитах, но и в эндотелиоцитах, мегакариоцитах и тромбоцитах. Именно подокаликсин играет ключевую роль в сохранении архитектоники подоцитов, поэтому в проводимых в настоящее время исследованиях при обнаружении подокаликсина в моче говорят о нарушениях цитоскелета подоцитов, что наблюдается при НС.

Важный белок гликокаликса — гломерулярный эпителиальный белок-1 (GLEPP-1), который участвует в регуляции соотношения внутриклубочкового давления и фильтрации.

Щелевая мембрана содержит большое количество чрезвычайно важных для ее функции белков. Центральную роль в функционировании щелевой мембраны играет нефрин [Kestila M. et al., 1998]. Нефрин — трансмембранный белок, относящийся к семейству иммуноглобулинов с адгезивными функциями. Хотя нефрин рассматривается как трансмембранный белок, он имеет три отличающиеся области распространения: внеклеточную, трансмембранную и внутриклеточную. Внеклеточная область состоит из 8 иммуноглобулиновых частей и одной фибронектиновой. Изучение структуры нефрина дает основание полагать, что он связывает два подоцита, формируя щелевую мембрану [Gerke P. et al., 2003]. Развитие врожденного НС с мутацией *NPHS1* выявляет роль нефрина в регуляции деятельности клубочкового фильтра [Pattrakka J. et al., 2001].

Семейство белков NEPH включает NEPH1, NEPH2, NEPH3. Все три белка имеют общую структуру и взаимодействуют с ZO-1 и подоцином. В эксперименте на мышах показано, что изменения в гене *NEPH1* ведет к развитию НС [Donoveil D.V. et al., 2001].

Подоцин — интегральный мембранный белок с молекулярной массой 42 кДа, в основном экспрессируется в подоцитах клубочков. Подоцин замыкает нефрин в подоцитах и таким путем входит в щелевую мембрану [Roselli S. et al., 2002]. Подоцин подобно нефрину и белку CD2AP связан с щелевой диафрагмой липидными мостиками. Роль подоцина в формировании НС связана с геном, кодирующим этот белок. *NPHS2* — ген подоцина, расположен в хромосоме *1q25-q31* [Huber T.V. et al., 2003]. При гистологическом исследовании биоптатов почек у людей с НС, вызванным мутацией гена подоцина, как правило, отмечался ФСГС. В эксперименте у мышей, связанном с потерей гена подоцина, развивалась клиническая и морфологическая картина, близкая финскому типу НС, с появлением типичных микрокист тубулярного эпите-

лия. Эти экспериментальные данные близки клиническим наблюдениям, когда у одного и того же больного выявляется мутация *NPHS1* и *NPHS2* [Koziell A. et al., 2002].

ZO-1 — мембранный белок, который представлен в почках еще на стадии S-образного тельца. На стадии развития капиллярных петель ZO-1 и нефрин обнаруживаются в развивающейся щелевой диафрагме. В зрелой ткани α -форма ZO-1 обнаруживается в подоцитах возле вставочных участков щелевой мембраны. ZO-1, взаимодействуя с нефрином и *NEPH1*, связывает их с актиновым комплексом цитоскелета подоцита.

CD2AP (CD2-ассоциированный протеин) известен из-за его связи с рецепторным белком T-клеток. Однако CD2AP необходим для нормального функционирования фильтрационной мембраны почек. Ряд исследований показывает связь CD2AP с нефрином. Этот белок локализован вместе с маркером ножек подоцитов — синаптоподином [Shih N.Y. et al., 1999]. В последнее время появились экспериментальные и клинические данные о том, что мутация гена, ответственного за CD2AP, приводит к развитию ФСГС [Lowik M.M. et al., 2007].

Синаптоподин — маркер педикулов подоцитов, связан с актином, что обеспечивает функцию подоцитов. Как и нефрин, синаптоподин включен в структуру подоцитов, а его ассоциация с актином определяет его роль в функции подоцитов [Mundel P. et al., 1997]. Проведены исследования экспрессии синаптоподина и гломерулярного эпителиального протеина 1 у больных с НС с первичным ФСГС. Оказалось, что экспрессия обоих белковых субстанций резко снижена у этих больных, причем отмечается выраженная стероидрезистентность [Hirakawa M. et al., 2006].

Денсин — сравнительно недавно открытый белок. Установлено, что он экспрессируется в щелевых мембранах подоцита, и это дает ему возможность взаимодействовать с нефрином [Ahola H. et al., 2003].

Катгеринины — семейство трансмембранных адгезивных белков. Они «привязывают» адгезивные компоненты к цитоскелету подоцитов благодаря кадгерин-ассоциированному комплексу, включающему α -, β -, γ -катенины и α -актинин [Knudsen K.A. et al., 1995].

Катгерин P (cadherin P) совместно с нефрином и ZO-1 проявляет наибольшую активность в период эмбриогенеза на стадии S-образного почечного тельца. В зрелой почке его активность значительно снижена и выявляется в области щелевой мембраны. У мышей, дефицитных по катгерину P, протеинурии не выявляется, что ставит под сомнение его существенную роль в построении щелевой диафрагмы [Radice G.L. et al., 1997].

Катгерин FAT (cadherin FAT) — наиболее крупный катгерин, имеющий 34 кадгеринподобных внеклеточных повтора, трансмембранный участок и внутриклеточную часть, связанную с β -катенином. FAT найден в подоцитах, клетках париетального эпителия, в эпителии собирательных трубочек и эндотелиальных клетках [Inoue T. et al., 2001]. В эксперименте на мышах показано, что при отсутствии гена, кодирующего катгерин FAT, животные погибают в антенатальном периоде и в почках выявляется ФСГС.

По-видимому, расшифрованы еще не все белки из тех, которые входят в состав подоцитов. В 2006 г. Y. Tsubata и соавт. сообщили о вновь открытом белке, входящем в состав подоцитов, назвав ее «чужеродный воспалительный фактор 1» (allograft inflammatory factor 1, AIF-1). По полученным в эксперименте на крысах данным, этот белок играет важную роль при развитии анти-ГБМ нефрита, протекающего, как правило, с тяжелым НС.

Генетическая природа врожденного НС финского типа была доказана исследованиями M. Kestila и соавт. (1998), которые картировали ген *NPHS1* на 19-й хромосоме, кодирующий трансмембранный белок нефрин. Мутация гена, кодирующего нефрин, приводит в случаях врожденного НС финского типа к отсутствию щелевой мембраны подоцитов, что и проявляется тяжелым развитием патологии, начиная с антенатального периода развития ребенка.

При аутосомно-рецессивном НС A. Fuchshuber и соавт. (1995) картировали ген подоцина на хромосоме *1q25-q31*. Для этого варианта НС характерно раннее начало, обнаружение при биопсии, проведенной в начальном периоде болезни — минимальных изменений, а при поздней биопсии — ФСГС, отсутствие эффекта от глюкокортикоидов и иммуносупрессивных препаратов, склонность к раннему формированию ХПН. Развитие заболевания связано с мутацией гена *NPHS2*, кодирующего подоцин [Boute N. et al., 2000].

Редкие случаи семейного аутосомно-доминантного СРНС иногда связаны с мутацией гена *ACTN4*, кодирующего белок цитоскелета подоцитов — α -актинин-4. Морфологически это проявляется ФСГС [Kaplan J.M. et al., 2000].

Своеобразную группу врожденного НС составляют больные с синдромами Дениса–Драша и Фрайзера. Их объединяет раннее развитие СРНС, выявление при нефробиопсии склерозирующих вариантов поражения почек, наличие дисгенезии гонад и мутация гена *WT1*. Отличают эти 2 синдрома: частое развитие опухоли Вильмса и наличие диффузного мезангиального склероза при почечной биопсии — при синдроме Дениса–Драша, отсутствие опухоли Вильмса и наличие ФСГС в почках — при синдроме Фрайзера. В настоящее время выяснено, что развитие синдрома Дениса–Драша связано с мутацией 8-го или 9-го экзона, а Фрайзера — 9-го интрона одного и того же гена *WT1*, расположенного на хромосоме 11q13 (см. главу 15).

Цитогенетические исследования. Не только молекулярно-генетические, но и цитогенетические исследования способствуют пониманию сущности некоторых заболеваний почек или расшифровывают предрасположенность к ним. Так как известно эмбриотоксическое и генотоксическое влияние тяжелых металлов, при наблюдении за детьми с эконефропатией нами были проведены цитогенетические исследования. Оказалось, что у больных с эконефропатией из региона, отягощенного тяжелыми металлами, отмечаются с удельным весом на порядок выше, чем в общей популяции, хромосомные варианты с увеличением околоцентромерного гетерохроматина, что может расцениваться как маркер развития экодетерминированной патологии [Ворсанова С.Г. и др., 2000]. Близкая по сути ситуация обнаружена при наследственных формах нефротического синдрома. Однако при наличии цитогенетической патологии очень редко патология почек

является доминирующей в клинической картине. Исключение может составить лишь синдром Орбели [Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е., 1989].

Проблемой остаются трудности генетических исследований при целом ряде врожденных множественных пороков, а также при генетических заболеваниях, где необходима расшифровка структуры белка, являющегося продуктом мутированного гена. На помощь геномики в последние годы приходит протеомика.

Протеомика дает возможность по-новому подойти к функциональной генетике [Cutillas P. et al., 2004]. Генотип животного организма остается постоянным на протяжении всего времени его существования. Но в процессе развития у некоторых животных, в частности у насекомых, при неизменном генотипе резко меняется структурная организация — фенотип, что связано с изменениями их протеомы. Протеомика может сыграть существенную роль в трансляции достижений геномики в клиническую практику, особенно для диагностики и лечения различных заболеваний, так как имеет возможность выявлять маркеры болезненных процессов.

Дополнительно к двумерному электрофорезу в геле проведение масс-спектрометрии структуры белков приводит к реальной возможности составить каталог различных белковых молекул и определить количество белков, присутствующих в моче и различных тканях в нормальных условиях и при патологических процессах. Протеомика становится новым диагностическим методом, употребление которого возможно и в динамике патологического процесса [Vidal B. et al., 2005]. В последнее время быстро нарастает количество информации о характере структуры белков при различных болезненных процессах. Основное внимание на структуру белка при патологии почек обращается при таких тубулярных заболеваниях: как синдром Фанкони [Norden A.G. et al., 2001]. Определенный опыт накоплен при определении белков мочи при почечной карциноме, при возможности развития отторжения трансплантата [Thongboonkerd V., 2004]. Имеются данные, позволяющие с помощью протеомики выявлять признаки гломерулярной нефротоксичности [Gutler P. et al., 1999]. В работе V. Kumar и соавт. (2002) на основании результатов двумерного гелевого электрофореза и масс-спектрометрии проведен сравнительный анализ белков мочи у трех групп больных: с ХПН, нефротическим синдромом и микроальбуминурией, связанной с развитием сахарного диабета. Обследование пациентов выявило, что при ХПН в моче определялись низкомолекулярные белки, а при НС — белки с высоким молекулярным весом. При НС это были α_1 -антитрипсин, Zn- α_2 -гликопротеин, α_1 -микроглобулин и α_1 -кислый гликопротеин-2. Три последних определялись также и при микроальбуминурии, как правило, связанной с почечными проявлениями сахарного диабета. Общим белком для больных с ХПН и НС был, кроме альбумина, только α -антитрипсин. Следы тубулярных белков определялись не только при ХПН, но у некоторых больных при НС и пациентов с микроальбуминурией, что, по мнению авторов, может быть показателем прогрессирования нефропатии.

Протеомика входит в жизнь и педиатрической нефрологии. В последние годы продолжает нарастать число детей с СРНС [Игнатова М.С., Коровина Н.А., 2007]. Становится чрезвычайно актуальным неинвазивное обследование ребенка

до назначения стероидной терапии. Морфобиоптическое исследование, которое, как правило, проводится уже после определения стероидной резистентности, не всегда удовлетворяет своими результатами, так как даже НС с минимальными изменениями не всегда дает хороший терапевтический результат при иммуносупрессивной терапии. В то же время ФСГС как наиболее неблагоприятный морфологический вариант НС может оказаться чувствительным к иммуносупрессантам, в том числе и глюкокортикостероидам. Это явилось основанием для исследования протеомики у детей с СЧНС/СЗНС и СРНС [Khurana M. et al., 2006]. Результатом исследования оказалось, что биомаркером стероидрезистентности был β_2 -микроглобулин. Авторы считают, что в результате воздействия антител против β_2 -микроглобулина уменьшается его молекулярный вес с 11 731 Да, что характерно для неизмененного белка, до 11 117,4 Да, который определяется у больных СРНС. Данные о характеристиках белка на основании исследований протеомики были представлены и на 40-м Конгрессе педиатров-нефрологов в Палермо (Италия, октябрь 2006). Можно полагать, что эти исследования повлияют на дальнейшее развитие детской нефрологии.

Таким образом, достижения современной генетики несомненно активно влияют на развитие педиатрической нефрологии. Прежде всего это касается установления сущности моногенно наследуемых нефропатий: синдрома Альпорта, поликистозных заболеваний, различных вариантов нефронофтиза, моногенно наследуемых форм нефротического синдрома, что чрезвычайно важно, так как, в отличие от приобретенного, иммуносупрессивные средства при них способствуют прогрессированию болезни. Существенно влияние генетики в понимании наследственных синдромов АГ и артериальной гипотонии. Накапливаются факты, говорящие о полиморфизме генов, которые определяют развитие болезненного процесса и склонности к формированию нефросклероза как основы ХПН. По-видимому, недалеко то время, когда на основании генетических маркеров можно будет судить о целесообразности использования тех или иных лекарственных средств и препятствовать нефротоксическому эффекту некоторых лекарств. В последние годы генетические исследования направлены на выяснение вариантов генов, которые могут способствовать ренопротективной эффективности ингибиторов АПФ и блокаторов АТII [Narita I. et al., 2003]. Изучаются также гены, которые могут способствовать предупреждению нефротоксичности циклоспорина А, широко применяемого в трансплантологии и нефрологии [Domenguez J. et al., 2003].

В последние годы на помощь генетики пришла протеомика, позволяющая определить структуру белков при различных патологических состояниях, в том числе нефрологических, динамику характеристик этих белков в процессе лечения и возможности на основании полученных результатов предполагать нефротоксичность некоторых лекарственных веществ. Увеличение числа публикаций исследований в области протеомики за последние 10 лет произошло на два порядка, что позволяет рассчитывать в ближайшем будущем на использование ее результатов в педиатрической нефрологии. И наконец, возможно в этом столетии в практику нефрологов войдут генно-инженерные методы лечения наследственной патологии почек.

Глава 5

РОЛЬ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА РАЗВИТИЕ НЕФРОПАТИЙ У ДЕТЕЙ

М.С. Игнатова

Экология и здоровье — проблема, к которой привлечено внимание ученых всего мира. Рассматривая состояние здоровья человеческой популяции в историческом, эволюционном плане, можно отметить, что до появления эффективных способов борьбы с острыми инфекционными заболеваниями именно их контагиозность определяла картину болезней человека. Вирусные инфекции в прошлом и особенно в настоящее время — по-видимому, одна из основных причин болезней человеческой популяции (см. главу 6). Интенсивная, часто эффективная борьба с бактериальными и вирусными инфекциями сместила внимание врачей в сторону неинфекционных воздействий на здоровье человека. Раньше также обращалось внимание на вредности химического характера, примеры тому — фиброз легких у горняков, силикоз у рабочих свинцовых предприятий, но только в настоящее время можно сказать об истинном привлечении медицинской общественности к выявлению и борьбе с влияниями окружающих нас экологических вредностей в плане развития патологии.

По данным ВОЗ, здоровье человека во многом определяется состоянием окружающей среды. Вклад ее в формирование и сохранение здоровья населения составляет около 10–20%. Это и не удивительно, так как, по данным статистики, только в нашей стране синтезируется около 40 тыс. химических соединений и ежегодно внедряется в производство от 200 до 1000 различных химикатов. Уровень загрязнения внешней среды экологически вредными веществами достиг катастрофической величины. Известно, что ряд экологически вредных веществ оказывает общее токсическое, иммунотоксическое, мутагенное и канцерогенное действие. Научно-техническая революция привела к тому, что с различными производственными токсикантами встречаются не только работники производств, но и жители окружающих домов и их дети. Вряд ли будет преувеличением сказать, что человек живет в новой, не очень благоприятной

для здоровья созданной им химической среде. Единая среда обитания — вода и воздух — не позволяют разделить мир на абсолютно загрязненный и идеально чистый регионы. Однако во многих экономически развитых странах по мере борьбы с химическими загрязнителями достигнуты ощутимые эффекты: исчез смог в Лондоне, а в Токио стали ненужными респираторы, которые были необходимы длительное время в центральной части города.

Антропогенные экологические воздействия обусловили появление новых заболеваний, в частности иммунологический дистресс-синдром, кишинский синдром и др. Несмотря на разнообразие вредных экологических воздействий, имеются общие свойства их влияния на человеческий организм. Известно, что многие промышленные загрязняющие вещества по своей природе являются аллергенами или гаптенами. При адсорбции на белковом носителе они приобретают свойства полноценных аллергенов. Именно поэтому экозаболевания получают название «болезни XX и XXI веков» или «тотальной аллергии». Другое, не менее неблагоприятное воздействие экотоксикантов — это тератогенное воздействие на плод [Лазюк Т.И., 1991]. Одним из биологических показателей, говорящих о состоянии внешней среды, оказывается уровень заболеваний детского населения. И именно в последние десятилетия обращено внимание на учащение патологии ОМС в популяции, что, вероятно, обусловлено влиянием неблагоприятных антропогенных факторов внешней среды [Ревич Б.А., 1989].

С неблагоприятными экологическими факторами внешней среды связаны:

- угроза репродукции человека из-за спонтанных аборт, мертворождаемости и врожденных пороков развития, вызывающих инвалидность;
- угроза снижения интеллектуального потенциала человечества из-за отрицательного влияния антропогенов на развивающийся мозг;
- возможность развития иммунологической недостаточности;
- в связи с мутациями микроорганизмов — возможность развития новых болезней, с которыми еще не встречалось человечество;
- угроза сокращения продолжительности жизни как причина вымирания человеческой популяции [Вельтищев Ю.Е., 1996].

Дети раннего возраста, как и эмбрионы, реагируют очень активно на вредные антропогенные воздействия в связи с максимальной интенсивностью синтеза РНК и ДНК, незрелостью ферментных систем, повышенной проницаемостью кожи, слизистых, гематоэнцефалического барьера, низкой кислотностью желудочного сока, ограничением очистительной функции почек, незрелостью иммунитета.

Все многообразие внешних неблагоприятных воздействий можно разделить на:

- физические (прежде всего радиационные и вибрационные влияния);
- химические (к которым могут быть отнесены тысячи естественных и синтезируемых человеком веществ, по воле человека в избытке поступающих к нему в организм);

- биологические (разнообразные бактериальные, паразитарные и вирусные влияния).

Когда говорится о вирусах, то следует помнить, что они очень быстро меняют свои свойства под влиянием экологических воздействий. Вирусные влияния скажутся на функциональном состоянии многих органов, но наиболее поражаемыми оказывается нервная система, иммунная система и почки (см. главу 6).

Радиационные воздействия требуют специального обсуждения, так как по мере удлинения интервала после Чернобыльской катастрофы все большее внимание привлекает состояние щитовидной железы пострадавших, у которых опухолевые процессы в ней развиваются почти на порядок чаще, чем в общей популяции. У людей, подвергшихся радионуклидному воздействию, изменяется состояние иммунной системы — развиваются парциальные чисто иммунные состояния и происходят изменения соединительной ткани, которые проявляются множеством стигм дизэмбриогенеза у детей, родившихся от матерей, которые в момент аварии были детского возраста. Почки детей обладают повышенной чувствительностью даже к малым дозам облучения. При постоянном воздействии малых доз радиации происходит стимуляция процессов перекисидации, выявляется большое число детей с гипероксалурией и гиперурикемией (см. главу 23).

Чрезвычайно значимым неблагоприятным воздействием на организм ребенка оказывается влияние различных химических веществ. Причем это прежде всего сказывается на состоянии почек. Именно почки выводят экологически неблагоприятные вещества. Это происходит несколькими путями: пиноцитозом — в связи с внутриклеточным транспортом; путем метаболического разрушения с помощью системы оксидаз; путем внутриклеточного связывания с белками, при котором основную функцию на себя берут цитоплазматический белок — металлопротеин. При выведении экотоксикантов наиболее поражается тубулярный отдел нефрона. Конечно, некоторые химические вещества повреждают и клубочек почки. Это может произойти даже при лекарственном воздействии золота или кадмия. Последний откладывается в мезангиуме и БМ клубочковых капилляров. Острое токсическое воздействие на почки сказывается тяжелым заболеванием, вплоть до развития острой почечной недостаточности (ОПН). Небольшие постоянно поступающие дозы экотоксикантов ведут к проявлениям тубулопатии, нередко напоминающей наследственную патологию. Длительное воздействие на почки токсических агентов приводит к развитию ТИН (см. главу 26). При химическом воздействии возможна мимикрия токсического влияния под иммунопатологический процесс в связи с тем, что химические вещества приобретают характер антигенов, соединяясь с белками человеческого организма. При наблюдении за пациентами, подвергающимися химическим воздействиям, оказывается, что даже прекращение влияния экотоксиканта не сопровождается нормализацией почечных функций [Ambrosi L. et al., 1990]. С взрослением детей, подвергающихся влиянию экотоксинов, мочевого синдром может оставаться прежним, но функциональное состояние почек снижается.

Отмечается различная чувствительность людей к воздействию экотоксиантов. Велико влияние наследственной предрасположенности. Этим вопросом в настоящее время занимается экогенетика. Результаты исследования показывают, что при равном воздействии экотоксинов может быть разная ответная реакция членов различных семей.

О склонности к развитию тех или иных заболеваний у человека и вариантах их течения можно судить, опираясь на некоторые маркеры. Один из таких генетических признаков — фактор ацетилирования. Ацетилирование — генетически обусловленная способность организма метаболизировать соединения, содержащие в своей молекуле аминогруппу. Имеется определенная связь между фенотипом ацетилирования и склонностью к склерозированию, которая связана с ферментом лизилоксидазой. У лиц с быстрым фенотипом ацетилирования происходит активизация коферментов лизилоксидазы, в связи с чем отмечается активный синтез коллагеновых волокон. Исследование фактора ацетилирования и развития асептической кожной реакции в виде усиленной пролиферации коллагеновых волокон подтверждает возможность именно этого феномена определять развитие нефропатии в пораженной семье.

Необходимо при развитии экопатологии фиксировать внимание на этнической принадлежности людей, подвергшихся неблагоприятному экологическому воздействию, в связи с различным уровнем ферментов, характеризующих ту или иную популяцию.

Привлечение внимания к почкам как органу-мишени экологических воздействий не случайно. Впечатление, что экологические вредности, попадающие на кожу, в респираторный и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), не затрагивают почки — ошибочно. Сохранение постоянства внутренней среды организма осуществляется прежде всего почками путем выведения продуктов азотистого обмена, экотоксинов, поддержания водно-солевого и кислотно-основного гомеостаза. Если к этому присовокупить роль почек в поддержании АД, эритропоэза, иммунологического состояния, то становится очевидным, что в ситуации влияния ксенобиотиков происходит изменение функционального состояния почек, а следовательно, всего организма. Выведение из организма экотоксина, попавшего в кровь, осуществляется почками через систему клубочковых капилляров, а затем канальцев. На всем этом пути ксенобиотик проявляет свое токсическое действие, что дополняется еще и через сосудистую систему, оплетающую клубочки и канальцы. Наиболее токсичные ксенобиотики для почек — тяжелые металлы.

Значительное повышение кадмия в почечной ткани у людей, проживающих на загрязненной кадмием территории, не обязательно сопровождается явными клиническими симптомами. Однако аутопсийные данные говорят о наличии у этих людей в почечной ткани кадмия [Османов И.М., 1996].

Исследования показывают, что частота заболеваний ОМС в регионах, загрязненных тяжелыми металлами, значительно превышает среднепопуляционную. Во время эпидемиологических исследований, проводимых под эгидой ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий» в 1970–1980 гг. на

территории практически всей страны от Владивостока до Ленинграда, при охвате обследованием более 100 000 детей, оказалось, что частота патологии ОМС составляет в среднем 29:1000. Правда из этих усредненных данных выпадали показатели, полученные Д.В. Албеговой, которая указывала на частоту патологии почек, превышающую 80:1000 (в Северной Осетии). Объясняла это несоответствие Д.В. Албегова тем, что в ее исследование попали дети из района, где велись разработки свинцовой руды, а, как известно, не только кадмий, но и свинец — чрезвычайно активное нефротоксическое вещество. Поэтому следующим этапом нашей эпидемиологической работы было обследование детей, проживающих в регионе, загрязненном тяжелыми металлами (кадмий, хром, сурьма, мышьяк, свинец и др.). В качестве региона, загрязненного тяжелыми металлами, был выбран город с развитой электронной промышленностью, где при геохимическом картировании (ассоциация «Амис») выявлены локальные «очаги» с резким повышением содержания свинца, кадмия, сурьмы, галлия и иммербия. Оказалось, что частота патологии ОМС в этом регионе резко превышала общепопуляционные данные, которые были получены в так называемом «чистом» регионе, где не было промышленных предприятий. В этом «чистом» регионе частота заболеваний ОМС равнялась 60:1000, в то время как в загрязненном она превышала 187:1000 детского населения. Исследования проведены в 90-х гг. XX в. и на рубеже XX и XXI вв. Это послужило основанием оценить эволюцию течения эконефропатий, начиная с периода новорожденности. Исследование показало, что заболевания почек чаще выявлялись у детей, проживающих в более «загрязненном» микрорайоне. При этом патологию почек имели 47,8% детей из семей с отягощенной наследственностью и только 24,4% детей из семей, где нет болезней ОМС, вне зависимости от микрорайона проживания. Причем появление мочевого синдрома у детей с первых месяцев жизни, по-видимому, может быть связано с гипоксическим повреждением интерстициальной ткани почек и с инфекционно-токсическим влиянием на недостаточно зрелые структуры почек, что отмечается при тяжелом течении беременности, особенно у матерей с патологией ОМС [Ахмедова З.А., 2001].

В работах Г.И. Лазюка (1991) было доказано, что неблагоприятные экологические факторы способствуют формированию пороков различных органов и систем, в том числе почек. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) детей, начиная с 3-месячного возраста, проживающих в районе, загрязненном тяжелыми металлами, изменения со стороны ОМС отмечены более чем у половины ($q = 0,57$). Эти изменения достоверно чаще определялись у детей из микрорайонов с высоким уровнем загрязнения. Была выявлена прямая корреляционная связь между уровнем загрязнения и аномалиями ОМС, определяемыми при УЗИ почек.

Кроме высокой частоты патологии, в экологически загрязненном регионе обычно отмечается однообразная картина поражения. В частности, при обследовании детей в городе З. — сателлите Москвы, загрязненном тяжелыми металлами, у пораженных отмечался мочевой синдром в виде гематурии, что позволило назвать патологию «эконефропатия с гематурией» [Игнатова М.С.,

2002]. У детей с эконефропатией выявлено повышенное выделение с мочой Cd, Cr, As, Sb. У них же обнаружена повышенная чувствительность к одному или нескольким экотоксикантам, определяемая на основании реакции лейкоцитолита. Клинически у большинства детей диагностировалась патология, которую можно назвать «экозависимая ДН с ОКК» (см. главу 23). Морфологически при этом выявлялся тубулоинтерстициальный процесс, вплоть до ТИН. При этом, как правило, определялись и разной степени выраженности морфологические признаки ГДП. О страдании тубулярного отдела нефрона можно было судить на основании экскреции с мочой β_2 -микроглобулина. Для доклинической стадии эконефропатии характерно наличие повышенной экскреции микроальбумина. Повышенный уровень экскреции микроальбумина с мочой выявлен у 63% детей из микрорайона с более высоким уровнем загрязнения, в то время как ни у одного ребенка из относительно «чистого» микрорайона не было повышения уровня экскреции микроальбумина с мочой. У детей из более «загрязненного» микрорайона уровень экскреции с мочой Cd и Pb был выше, чем у детей из микрорайона с низким уровнем загрязнения.

Анализ динамики функционального состояния почек в зависимости от наличия аномалий ОМС, а также длительности течения заболевания с момента первого выявления и до последнего обследования не выявил достоверной разницы. Это указывает на то, что имеются другие факторы, влияющие на течение заболевания и на динамику функционального состояния почек. В частности, одним из таких важных факторов может быть регулярная терапия, которая включала энтеросорбенты, мембраностабилизирующие и антиоксидантные препараты (см. главу 23).

Загрязнение окружающей среды может привести к серьезным последствиям, однако при цитогенетическом исследовании ни у одного ребенка из экологически неблагоприятного региона не было выявлено специфических аномалий хромосом. Было обнаружено увеличение околоцентромерного гетерохроматина отдельных хромосом, так называемые хромосомные варианты ($1qh^+$, $1phqh$, $9qh^+$, $9phqh$, $13cenh^+$, $14cenh^+$, $15cenh^+$, $16qh^+$, $21cenh^+$). Хромосомные варианты определялись у детей из экологически неблагоприятного региона в виде инверсий и увеличения околоцентромерного гетерохроматина в 16 случаях ($q = 0,54$) и у 2 детей ($q = 0,07$) группы сравнения [Ворсанова С.Г. и др., 2000]. При этом 8 из 16 детей имели несколько хромосомных вариантов (от 2 до 5). В контрольной группе 2 ребенка имели по одному хромосомному варианту.

Сравнительный анализ между группами детей с хромосомными вариантами и без хромосомных вариантов показал, что более $1/3$ детей с хромосомными вариантами жили в микрорайоне с высоким уровнем загрязнения, удельный вес хромосомных аномалий у больных из менее загрязненных микрорайонов составлял $1/5$ ($p > 0,05$). Пациенты с инверсией и с увеличением околоцентромерного гетерохроматина достоверно чаще имеют повышенную чувствительность к свинцу по проценту гибели клеток в реакции лейкоцитолита и тенденцию к повышению экскреции Cd и Pb с мочой. Допустимо полагать, что хромосомные варианты могут служить биологическим маркером предрасположенности к развитию эконефропатии.

Следовательно, об эконефропатии можно говорить при наличии следующих условий:

- если установлено повышение нефротоксикантов в регионе, где имеется значительное увеличение заболеваний ОМС по сравнению с общепопуляционными данными (наибольшей нефротоксичностью обладают кадмий, ртуть, свинец, хром, мышьяк, бор, литий, так как они способны депонироваться в корковом веществе почек);
- если отмечается увеличение числа больных детей, живущих непосредственно рядом с загрязняющим производством, по сравнению с тем, что наблюдается в отдаленных от производства районах;
- если отмечается увеличение частоты патологии ОМС с возрастом детей;
- если у большинства больных выражена близкая клиническая картина заболевания;
- если у детей, с антенатального времени проживающих в загрязненном экопатогенами регионе, отмечаются множественные внешние стигмы дизэмбриогенеза соединительной ткани, а при УЗИ и урографии выявляются анатомические аномалии почек;
- если у пораженных выявляются признаки мембранопатологического процесса.

Таким образом, эконефропатии в настоящее время стали объективной реальностью. В случаях когда в близкие интервалы времени обращаются за медицинской помощью дети со сходным, но неясным заболеванием ОМС, необходимо подумать о возможности развития эконефропатии. С помощью эпидемиологической службы необходимо сориентироваться в геохимической характеристике региона. Желательно в моче, крови и волосах провести определение экотоксиканта. Направленное терапевтическое воздействие при длительном пребывании ребенка в зоне экологического загрязнения — это использование хелаторов, мембранотропных и антиоксидантных средств. Параллельно этим мерам целесообразно провести исследование других детей, проживающих на этой же территории, пользуясь прежде всего реакцией лейкоцитоллиза по отношению к выявленным экотоксикантам. Лечение детей, продолжающих жить на той же территории, практически пожизненное, так как накопление ксенобиотиков в почках ведет к хронической болезни почек (ХБП) и почечной недостаточности.

Глава 6

ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

В.В. Длин

Длительное время в нефрологии как этиологический фактор развития того или иного заболевания изучались различные бактерии. И была найдена связь острого ГН с определенными штаммами стрептококка (см. главу 16). Продолжают поступать все новые сведения о роли различных микроорганизмов в возникновении ИМС, в частности ПиН (см. главу 25). Однако в последние десятилетия произошла переоценка взглядов на роль инфекционного воздействия на развитие заболеваний многих органов, в том числе и почек. Это связано с тем, что в нашей жизни все большее патогенное влияние оказывают разнообразные вирусы. Связано ли это с успехами антибактериальной терапии или с изменениями экологической характеристики среды, ответить трудно. Но все большее количество фактов убеждает в том, что вирусы играют роль если не этиологическую, то в ряде случаев патогенетическую в развитии патологии ОМС.

Этиологическую и патогенетическую связь между вирусной инфекцией и болезнями почек часто трудно доказать. Основные критерии для доказательства такой связи — серологическая диагностика, идентификация вирусных антигенов в крови и выявление вирусных антигенов и специфических антител в гломерулярных структурах. Основные методы диагностики: вирусологический и молекулярный анализ патологических тканей с идентификацией вируса современными методами, такими как микродиссекция и полимеразная цепная реакция (ПЦР), *in situ* гибридизация и ультраструктуральный анализ. Дополнительные клинические критерии — улучшение течения заболевания почек одновременно с избавлением от подозреваемого антигена или возврата ГН после реинфекции [Belgiojoso G.V. et al., 2002]. Развитие гломерулярных болезней может быть связано с различными механизмами воздействия вирусов.

Механизмы гломерулярных повреждений, индуцированных вирусной инфекцией:

1. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), включающие:
 - вирусные антигены и антитела к ним [Glassock R.J., 1991];
 - эндогенные антигены, модифицированные вирусным повреждением, и аутоантитела к ним [Kimmel P.L. et al., 1995].
2. *In situ* иммуноопосредованные механизмы, включающие вирусные антигены, связанные с гломерулярными структурами [Couser W.G., 1985].
3. Экспрессия вирусных белков или измененных собственных белков в тканях, включая:
 - смерть клеток через некроз, или апоптоз, или дисфункцию клеток [Conaldi P.G. et al., 1998];
 - повышение синтеза матрикса и/или снижение его деградации;
 - освобождение цитокинов, хемокинов и адгезивных молекул, ростовых факторов [Segeer S. et al., 2000];
 - прямое цитопатогенное действие на гломерулярные клетки с пока не установленными механизмами.

Необходима идентификация типов антител, входящих в состав ИК, и антигенов, участвующих в образовании ИК. Особенно актуальна эта проблема в настоящее время, когда все шире в клиническую практику входят методы афферентной терапии, иммуносорбции, этиотропной терапии.

В настоящее время выделена уже большая группа вирусных антигенов из циркулирующих иммунных комплексов при заболеваниях почек (табл. 6.1).

Таблица 6.1

Вирусная инфекция, вызывающая гломерулярные болезни [Йегер Л., 1990; Длин В.В. и др., 2000]

Вирус гепатита А	Онкорна-вирусы
Вирус гепатита В	Полиомавирус
Вирус гепатита С	Вирус иммунодефицита человека
Герпес-вирус 1-го типа	Вирус кори
Вирус Эпштейна–Барр	Парвовирус В19
Цитомегаловирусы	Коксаки В вирус

При вирусном поражении наблюдается прогрессивное течение ГН за счет отложений ИК, преимущественно в мезангии. Мезангиум представляет собой высокоспециализированную перикапиллярную ткань. Через поры клеток эндотелия мезангиум непосредственно связан с просветом капилляров, так как между капиллярным просветом и мезангиумом нет БМ. Наряду с собственными клетками мезангиума, которые находятся в экстрацеллюлярном матриксе, мезангиум обычно содержит небольшое число Ig-позитивных, иммунологически компетентных клеток и единичные моноциты (макрофаги). ИК влияют на активацию медиаторных систем, что имеет значение для возникновения вторичных воспалительных изменений и для прогноза ГН [Йегер Л., 1990].

НЕФРИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ВИРУСОМ ГЕПАТИТА В

Среди вирусных инфекций, которые влияют на развитие заболеваний почек, особое место принадлежит вирусу гепатита В. Несмотря на то что введение вакцинации сыграло положительную роль в снижении заболеваемости инфекцией вируса гепатита В и связанных с ней осложнений, распространенность этой инфекции среди населения остается высокой, особенно в группах риска.

Патогенез. Уточнение отдельных звеньев механизма формирования хронического вирусного гепатита В (ХВГВ) и цирроза печени позволило сформулировать вирусно-иммуногенетическую концепцию [Блюгер А.Ф., 1977], впоследствии подтвержденную экспериментально и клинически. Согласно данной концепции, разрушение гепатоцитов вызывается не действием самого вируса, а иммунной реакцией, происходящей на поверхности инфицированного гепатоцита. Реакция в этих случаях направлена как на антиген вируса, так и на печеночную клетку, которая превращается в клетку-мишень.

Диагностика. Установлено, что под влиянием различных факторов, например при введении иммуносупрессивных препаратов (ИСП), латентная инфекция может перейти в персистирующую. В сыворотке крови при этом появляется НВсAg и анти-НВс IgM. НВсAg в сыворотке крови обычно не определяется, но антитела к нему являются важными маркерами, позволяющими клиницисту интерпретировать серологические профили НВ-вирусной инфекции (табл. 6.2). Анти-НВс IgM персистирует 4–6 мес. после острого вирусного гепатита В (ОВГВ), сохраняется как маркер возвратной инфекции. Анти-НВс IgG – маркер перенесенной инфекции или выздоровления, так же как и анти-НВс [Edwards M.S., 1988].

Таблица 6.2

Интерпретация серологических профилей НВ-вирусной инфекции (по М. Edwards, 1988)

Серологический профиль	НВсAg	Анти-НВс	Анти-НВс	Анти-НВс IgM	Интерпретация
I	+	–	–	–	Ранняя фаза ОВГВ
II	+	–	+	+	ОВГВ, обострение ХВГВ
III	+	–	+	–	ХВГВ
IV	+	+	+	–	Редкий профиль ХВГВ, особенно с обострением или течением болезни
V	–	+	+	–	Выздоровление или субклиническое течение НВ-вирусной инфекции
VII	–	–	+	–	Низкий уровень НВсAg-носительства или выздоровление
VIII	–	+	–	–	Длительный период после клинического выздоровления

В патогенезе системных поражений при НВ-вирусной инфекции ЦИК играют ведущую роль [Апросина З.Г., 1981].

Важные достижения в изучении вирусной природы поражения печени связаны с внепеченочными проявлениями, которые также напрямую ассоциируются с вирусной инфекцией и, таким образом, являются серьезным поводом для обсуждения общих закономерностей патогенеза вирусных поражений и противовирусного лечения. Внепеченочные проявления вирусной инфекции действительно могут быть признаком существующего поражения печени — хронического гепатита или цирроза печени, но могут выступать и в качестве самостоятельных заболеваний, ассоциированных с инфекцией вирусом гепатита (например, узелковый полиартериит, обусловленный НВ-вирусной инфекцией).

НВ-вирусная инфекция и гломерулонефрит. Ассоциация НВ-вирусной инфекции и мембранозной нефропатии (МН) впервые описана в 1971 г. Combes и соавт. С тех пор было представлено много примеров, документирующих существование этой ассоциации, в первую очередь в странах с высокой эндемичностью НВ-вирусной инфекции: Японии, Тайване, Китае, Гонконге, Корее, Нигерии, Зимбабве и др. На возможную этиологическую роль вируса гепатита В (ВГВ) в развитии ГН указывает отмечаемая у части больных последовательность в развитии гепатита и ГН, а также нередко выявляемый, латентно протекающий гломерулит на аутопсии и биопсии взрослых и детей с вирусным гепатитом В [Takeda S., 1988]. При этом показано, что у больных, имевших маркеры ВГВ (НВsAg, НВeAg), гистологически в биоптате почки более характерным оказалось наличие двойного контура стенок капилляров, отложение IgA и/или IgG в стенках капилляров клубочков, а IgG — в стенках сосудов. Субэпителиальные депозиты обнаружены в исключительных, а субэндотелиальные — в значительном числе случаев у больных, у которых был выявлен НВeAg как в сыворотке крови, так и в почечной ткани [Takeda S., 1988].

В ассоциации с инфекцией ВГВ описано несколько гистологических вариантов ГН: чаще встречающиеся варианты — МН у детей, мембранопролиферативный ГН (МбПГН) (в основном некриоглобулинемический, хотя возможен и криоглобулинемический) у взрослых и мезангиопролиферативный гломерулонефрит (МзПГН), чаще при IgA-нефропатии. Более редкие варианты — ГН с полудуниями, болезнь минимальных изменений и волчаночноподобный нефрит (напоминающий волчаночный нефрит V класса). Кроме того, в рамках инфекции ВГВ возможно развитие ТИН с почечно-канальцевым ацидозом и синдромом Фанкони. Не вызывает сомнения связь с инфекцией ВГВ узелкового полиартериита.

По данным Р.Д. Панферовой и соавт. (1983), у больных с заболеваниями печени мочевого синдром выявляется в 3,5 раза чаще, чем в популяции, и представлен в 15% случаев гематурией, а в 12,5% — протеинурией. Авторы считают, что основные причины гепатогенных нефропатий следующие: аутоиммунные поражения почек при хронических гепатитах и циррозах печени, прямое воздействие на почки токсических печеночных метаболитов при недостаточной функции печени, снижение почечного кровотока вследствие либо действия вазоконстрикторных веществ, не инактивированных печенью, либо в связи с порталной гипертензией.

В подавляющем большинстве случаев ассоциации ГН с НВ-вирусной инфекцией отмечено бессимптомное или малосимптомное течение гепатита, проявляющееся преимущественно в виде изолированного повышения активности трансаминаз или так называемого «здорового носительства». В то же время не исключена возможность выраженных проявлений на начальном этапе в виде появления желтушного синдрома с последующей гематурией и АГ. Однако гипербилирубинемия встречается довольно редко. По мнению Del Vecchio-Blanco С. и соавт. (1983), такое невыраженное повреждение печени у больных с ГН, ассоциированным с НВ-вирусной инфекцией, можно объяснить только тем, что поражение почек и печени в данном случае определяются различными иммунными механизмами. Внепеченочные поражения связывают с действием ИК, содержащих антигены ВГВ (НВsAg, НВсAg, НВеAg), и индуцированными этими комплексами реакциями гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). При этом патологические процессы в других органах могут наблюдаться как самостоятельные заболевания, так и в сочетании с различными вариантами поражения печени. С другой стороны, для ГН, ассоциированного с НВ-вирусной инфекцией, более характерен смешанный мочевой синдром, а клинически заболевание чаще протекает как смешанная форма ГН [Длин В.В., 1993]. Большинство авторов отмечает преимущественное поражение мальчиков — от 3:1 до 9:1 [Аверьянова Н.И. и др., 1989; Del Vecchio-Blanco С. et al., 1983; Lin С.-Y., 1990; и др.].

Ведущее место в патогенезе ГН, ассоциированного с НВ-вирусной инфекцией, придают НВsAg, НВсAg, НВеAg. НВ-ассоциированное поражение почек — иммунокомплексный ГН (с формированием *in situ* ИК), что подтверждается обнаружением с помощью моноклональных антител НВsAg, НВеAg в гломерулярных депозитах в почке и определением анти-НВs в ИК, элюированных из почки. НВsAg и НВсAg выявляются преимущественно в мезангии, НВеAg обычно присутствует в субэпителиальных депозитах. Роль НВsAg и НВеAg в патогенезе НВ-ассоциированного нефрита представляется очевидной, в то же время значение НВсAg до конца не ясно. МН относят к НВеAg-антиНВе-иммунокомплексной патологии, в составе субэпителиальных ИК наряду с НВеAg выявляют также С3 и IgG и/или IgM. В отличие от идиопатической МН при НВ-ассоциированной МН кроме субэпителиальных и интрамембранозных депозитов при ЭМ обнаруживают и некоторое количество субэндотелиально и мезангиально расположенных ИК. У пациентов с МБПГН, преимущественно взрослых, при биопсии почки определяются изменения, сходные с идиопатическим МБПГН I типа с субэндотелиальными депозитами и умеренной клеточной пролиферацией; могут выявляться также и субэпителиальные и мезангиальные депозиты подобно МБПГН III типа. При иммунофлюоресцентной микроскопии в составе ИК обнаруживают IgM и IgG, реже IgA и С3, а также НВsAg. Несмотря на то что большинство пациентов с НВ-ассоциированным МБПГН НВsAg-положительные, отложение НВsAg в клубочках выявляется не всегда.

Иммунным комплексам придают основное патогенетическое значение и при НВ-ассоциированной IgA-нефропатии. Получены также сведения о возможности репликации ВГВ в ткани почек, как в канальцах, так и в гломерулах.

Среди механизмов развития различных типов нефропатий определенную роль отводят молекулярным свойствам антигенов ВГВ. Предполагают, что НВсAg из-за своей малой молекулярной массы может проникать в субэпителиальное пространство и вызывать развитие МН, в то же время НВсAg и НВсAg благодаря большой молекулярной массе откладываются в мезангиальной и субэндотелиальной области и индуцируют развитие «пролиферативных» типов нефропатий. Однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

В реализации поражения почек при хронической НВ-вирусной инфекции имеет значение также нарушение клеточного иммунного ответа вследствие измененной функции инфицированных вирусом гепатита В лимфоцитов и моноцитов. Так, С.-Y. Lin (1990) у детей с НВ-вирусной инфекцией и МН выявил низкую активность НВсAg-специфических цитотоксических Т-лимфоцитов, резко сниженную продукцию ИЛ-2 и γ -интерферона CD4⁺ Т-лимфоцитами с активностью Тх 1-го класса и более высокую секрецию ИЛ-10 лимфоцитами Тх 2-го класса.

N-S. Wang и соавт. (2005) показали, что НВ-вирусная инфекция может играть важную роль в развитии и прогрессировании IgA-нефропатии. Авторы установили, что возможны два основных пути участия НВ-вирусной инфекции в патогенезе IgA-нефропатии: 1) иммунокомплексный за счет образования ЦИК НВсAg-анти-НВ; 2) прямого инфицирования ВГВ с экспрессированием НВсAg *in situ*. Исследователи также не исключают и третий механизм — клеточный — за счет повреждения почечных клеток ВГВ *in situ*.

Клинически и морфологически ГН, ассоциированный с НВ-вирусной инфекцией, не отличается от соответствующих клинических и морфологических вариантов ГН. В то же время многими исследователями отмечено, что для ГН, ассоциированного с НВ-вирусной инфекцией, более характерным оказалась высокая частота обострений, чаще выявляется выраженная протеинурия, гематурия, у большей части больных определяется НС, начало заболевания преимущественно отмечается в дошкольном возрасте, чаще у мальчиков, типична склонность к более торпидному течению, и у части больных отмечен плохой ответ на стероидные препараты и ИСП. Кроме того, у таких больных чаще отмечается гепатомегалия и обычно умеренные признаки активности гепатита, а также значительно чаще отмечаются признаки репликации ВГВ.

По данным Н.И. Аверьяновой и соавт. (1989), дети с ГН и НВс-антигенемией имеют более благоприятный анамнез, неотягощенную в плане патологии почек наследственность, низкую степень перинатального риска, в анамнезе заболевания у них не прослеживается фактор, способствующий развитию ГН. Одновременно авторами отмечено, что несмотря на более высокую активность ГН менее выражены нарушения функции почек. В отличие от этого, R. Hogg и соавт. (1985) отметили раннее развитие почечной недостаточности у 8% детей с ГН, ассоциированным с НВ-вирусной инфекцией.

Клиническая картина ГН, ассоциированного с НВ-вирусной инфекцией, отличается у детей и взрослых. У детей часто доминирует НС в сочетании с микрогематурией, почечная недостаточность развивается редко; поражение печени клинически мало выражено. Основной путь передачи — от зараженных матерей

и сибсов. МН у детей течет достаточно доброкачественно, у 50% наблюдается спонтанная ремиссия в течение первых 6 мес. болезни, у 64% — к 4 годам и у 84% — к 10 годам, чаще с наступлением сероконверсии в НВе-системе (НВеAg в анти-НВе), однако у 15–20% этих больных ГН персистирует или имеет прогрессирующее течение.

Лечение. Современное развитие вирусологии и фармакологии привело к разработке группы противовирусных химиопрепаратов, которые существенно отличаются по чувствительности к различным группам вирусов.

Основная цель противовирусного лечения НВ-вирусной инфекции:

1. Ингибция вирусной репликации за счет непосредственного влияния или за счет стимуляции противовирусного ответа организма.
2. Уменьшение некроза гепатоцитов.
3. Предотвращение малигнизации гепатоцитов.

С. Howard и соавт. (1988) установили три возможных типа ответа на лечение:

1. Транзиторный ответ, который заключался в ингибировании ВГВ-репликации, но не НВеAg, НВsAg, и возврат маркеров репликации (ДНК, ДНК-полимераза) после окончания лечения.
2. Неполный ответ: в сыворотке крови исчезает ДНК и ДНК-полимеразная активность, наблюдается сероконверсия НВеAg в анти-НВе и может исчезать (не всегда) или уменьшаться титр НВsAg. Возврата маркеров вирусной репликации (ДНК, ДНК-полимераза, НВеAg, анти-НВс IgM) после окончания лечения не наблюдается. Часто в этот период наблюдается подъем аланиновой трансаминазы (АЛТ).
3. Полный ответ: в сыворотке крови исчезает ДНК и ДНК-полимеразная активность, наблюдается сероконверсия НВеAg в анти-НВе и НВsAg в анти-НВs. Возврата маркеров вирусной репликации после окончания лечения не наблюдается. Часто в этот период наблюдается подъем АЛТ.

В настоящее время для уменьшения репликации ВГВ используют видарабин, ламивудин, препараты интерферона (ИФН) [Howard С. et al., 1988].

Видарабин — ингибитор репликации ВГВ, но его клинический эффект лимитирован токсичностью препарата и также нередко применяется в сочетании с интерфероном. Рандомизированное, контролируемое лечение видарабином в течение 10 дней выявило у 40% больных хроническим вирусным гепатитом В сероконверсию НВеAg в анти-НВе [Bassendine M. et al., 1981].

Видарабин монофосфат также ингибирует репликацию ВГВ, менее токсичен и может использоваться внутримышечно в дозе 10 мг/кг/сут 3 дня с последующим переводом на половинную дозу.

Ламивудин. Фармакологическое действие — противовирусное, ингибирующее обратную транскриптазу вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и ВГВ. Обладает вирусостатическим эффектом в отношении ВИЧ-1 и ВГВ. Проникает в клетки, индуцированные вирусом, переходит в активную форму — ламивудин 5'-трифосфат, подавляет активность обратной транскриптазы. Ингибирует α -, β - и γ -ДНК-полимеразы. В литературе имеются данные об эффективном использовании *ламивудина* для лечения различных морфологических и клинических

вариантов гломерулонефрита, ассоциированного с НВ-вирусной инфекцией изолированно или в сочетании с патогенетической терапией. Так, F.L. Connor и соавт. (2003) описали эффективное использование ламивудина изолированно у ребенка с НС, ассоциированным с НВ-вирусной инфекцией (морфологически — МН). После 2-месячной терапии ламивудином протеинурия исчезла, сывороточный альбумин и уровень трансаминаз нормализовались, наблюдалась сероконверсия НВeAg в анти-НВe. После 12-месячной терапии ламивудин был отменен. Дальнейшее наблюдение не выявило рецидива НС. Аналогичные случаи эффективного использования ламивудина при МН, ассоциированной с НВ-вирусной инфекцией, описаны G. Filler и соавт. (2003) и H. Izzedine и соавт. (2006). F. Dede и соавт. (2006) описали эффективное лечение ламивудином в сочетании с патогенетической терапией ГН, ассоциированного с вирусным гепатитом В.

Для лечения НВ-вирусной инфекции широко используются препараты *интерферона*, полученные и очищенные различными способами: человеческие природные — α -лейкоцитарный и лимфобластный, β -фибробластный, гамма-иммунный; рекомбинантные интерфероны: α , β , γ . Значимость интерферона определяется прежде всего его неспецифичностью. ИФН активно подавляет репродукцию большинства известных вирусов. Для НВ-вирусной инфекции используются естественные, а в последние годы преимущественно рекомбинантные ИФН- α и - β (1-й тип интерферонов). Первым начали использовать естественный лейкоцитарный ИФН- α . Механизм эффективности ИФН- α полностью не ясен, однако отмечено его модулирующее действие на многие звенья иммунитета. Рекомендуется применять интерфероны не менее 3–6 мес. Рекомбинантные интерфероны в последние годы используют значительно шире и доказана их эффективность при ХВГВ.

Адефовир (генсера) также относится к ациклическим аналогам нуклеотидов, активным в отношении ВГВ. Препарат применяют прежде всего при ламивудинрезистентных генотипах ВГВ.

Имеются сообщения о применении ИФН- α в терапии ГН, ассоциированного с НВ-вирусной инфекцией, у взрослых. N. Mizushima и соавт. (1987) продемонстрировали хорошие результаты лечения 1 пациента при использовании рекомбинантного ИФН- α для лечения ГН, ассоциированного с НВ-вирусной инфекцией. В 1989 г. M. Lisker-Melman и соавт. провели успешный 4-месячный курс лечения рекомбинантным человеческим ИФН- α у небольшой группы больных ГН, ассоциированным с ХВГВ.

Показана высокая эффективность применения виферона, особенно в комбинации с ИСТ у детей с ГН, ассоциированным с НВ-вирусной инфекцией [Длин В.В., 1993].

На основании этих и других наблюдений можно заключить, что терапия ИФН- α больных ГН, ассоциированным с НВ-вирусной инфекцией, более успешна, если удастся достичь исчезновения маркеров репликации ВГВ, хотя улучшение со стороны клинических проявлений поражения почек возможно у отдельных больных даже без элиминации вируса из крови. Терапия эффективна чаще у больных МН как у детей, так и у взрослых.

НВ-вирусная инфекция и трансплантация почек. Хронические поражения печени, обусловленные ВГВ-инфекцией, остаются значимой причиной заболеваемости и смертности после почечной трансплантации. Применение ИСП способствует вирусной репликации и повышает частоту развития прогрессирующих хронических гепатитов, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Хроническая НВ-вирусная инфекция неблагоприятно воздействует как на пациента, так и на выживаемость трансплантата. В связи с этим рекомендуется проводить профилактику и лечение гепатита В у НВ-серопозитивных реципиентов. ИФН в связи с его иммуномодулирующим действием и возможностью отторжения почки не рекомендуется для использования у пациентов с трансплантированной почкой. Ламивудин показал свою эффективность при лечении вирусного гепатита В у реципиентов после трансплантации почки. Оптимально назначать ламивудин реципиентам с НВ-вирусной инфекцией немедленно после трансплантации почки для предотвращения вирусной репликации. Терапия ламивудином у реципиентов с НВ-вирусной инфекцией улучшает прогноз и выживаемость трансплантата у инфицированных пациентов. Переносимость ламивудина после почечной трансплантации хорошая и ламивудин — препарат выбора для лечения и профилактики НВ-вирусной инфекции. Резистентность к ламивудину наблюдается лишь при наличии мутации в локусе YMDD полимеразного гена ВГВ. Новые нуклеозидные аналоги (адефовир, энтекавир) применяют в случае резистентности к ламивудину, связанном с мутацией, у реципиентов с НВ-вирусной инфекцией [Durlik M. et al., 2004].

Профилактика. Внутриутробное инфицирование — основная причина высокого уровня носительства ВГВ. Она же — основная причина неэффективности вакцинации новорожденных против гепатита В. Исследования показали эффективность применения специфических иммуноглобулинов для предупреждения внутриутробного заражения плода. Новорожденные от матерей-носителей должны быть вакцинированы при рождении, даже если они уже инфицированы внутриутробно [Zhu Qirong et al., 2002].

ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С И ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК

Вирусный гепатит С широко распространен в популяции и является причиной 20% случаев острого гепатита, 70% случаев хронического гепатита, 40% случаев терминального цирроза печени, 60% случаев гепатоцеллюлярной карциномы и в 30% является причиной направления пациента на трансплантацию печени. Кроме того, у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С (HCV), с высокой частотой наблюдаются внепеченочные поражения [Лопаткина Т.Н., 2000].

Патогенез. В патогенезе поражения органов при HCV-инфекции обсуждаются прямой цитопатический эффект вируса и вызванные им иммунологические реакции, обуславливающие повреждение печени и других органов и тканей: репликация вируса вне печени — в тканях лимфоидного и нелимфоидного происхождения. Размножение вируса в иммунокомпетентных клетках (лимфоцитах) приводит к нарушению их иммунологической функции.

В табл. 6.3 представлены современные данные по этиологической роли HCV-инфекции при различных заболеваниях.

Таблица 6.3

Этиологическая роль HCV-инфекции при различных заболеваниях
(цит. по Игнатовой Т.М., 2006)

HCV доказан как основной этиологический фактор	Смешанная криоглобулинемия – криоглобулинемический синдром, в том числе мезангиокапиллярный гломерулонефрит
HCV как один из этиологических факторов	Узелковый полиартериит
	В-клеточная неходжкинская лимфома
	Иммунная тромбоцитопения
	Синдром Шегрена
	Сахарный диабет 2-го типа
	Аутоиммунный тиреоидит
	Поздняя кожная порфирия (спорадическая форма)
HCV вероятен как один из этиологических факторов, но требует дополнительных доказательств	Красный плоский лишай
	Синдром Черджа–Стросса
	Синдром Бехчета
	Гигантоклеточный (височный) артериит
	Фиброзирующий альвеолит
	Полимиозит, дерматомиозит
	Миокардит
	Полиартрит, ревматоидный артрит
	Системная склеродермия, CREST-синдром
	Системная красная волчанка
	Синдром Гийена–Барре
	Миастения
	Роговичные язвы Мурена
	Увеит, острый пигментный эпителиит сетчатки
	Витилиго
	Узловатая эритема
	Мультиформная эритема
	Саркоидоз
	Моноклональная иммуноглобулинопатия
	Макроглобулинемия Вальденстрема
Множественная миелома	
Аутоиммунная гемолитическая анемия	

По современным представлениям смешанную криоглобулинемию, особенно II типа с моноклональным компонентом – IgMκ-ревматоидным фактором (РФ), рассматривают как частый и специфический маркер хронической HCV-инфекции.

Персистенция HCV — главное условие проявления его лимфотропного действия. Предполагают, что вирус в комплексе с сывороточными липопротеинами (или в сочетании с другими факторами, например вирусом Эпштейна–Барр) вызывает независимую от Т-лимфоцитов антигенную стимуляцию особой субпопуляции В-клеток CD5⁺ (или В1) в печени, костном мозге с выработкой этими клетками поликлонального IgM РФ или моноклонального IgMk РФ, которые при определенных условиях соединяются в циркуляции или *in situ* с анти-HCV IgG, образуя смешанные криоглобулины соответственно III и II типа. Существует, по-видимому, генетическая предрасположенность к продукции криоглобулинов и моноклонального РФ у лиц с полиморфизмом 51p1 Vh гена иммуноглобулинов. Отложение преципитатов криоглобулинов, которые, как теперь стало ясно, содержат и HCV, в сосудах малого и среднего калибра может сопровождаться потреблением комплемента и развитием воспаления — иммунокомплексного васкулита, имеющего различные клинические эквиваленты — кожную пурпуру, триаду Мельцера (слабость, пурпура, артралгии), нейропатию, синдромы Рейно, Шегрена, ГН.

Диагностика. Для диагностики HCV-инфекции используют иммуноферментный метод (ELISA) и рекомбинантный иммуноблоттинг (RIBA) 1, 2, 3-го поколений, а также полимеразную цепную реакцию.

При хроническом гепатите С наблюдаются изменения ряда иммунологических показателей (γ-глобулинов, IgG, IgM, комплемента, РФ), наиболее выраженные (особенно это касается РФ) у больных с криоглобулинемией.

Клинические проявления. Персистирование HCV дает широкий спектр клинико-морфологических вариантов: от стойких признаков активного заболевания и продолжающегося повреждения печени с развитием в дальнейшем клиники многосистемного страдания до состояния клинического выздоровления (от острой инфекции) с очень низким уровнем вирусной репликации и не прогрессирующим характером гистологических изменений.

Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции. *Первая группа* представлена патологией, обусловленной реакциями ГЗТ, сочетающимися с ИК-реакциями: поражение суставов, скелетных мышц, миокардит, перикардит, поражение легких, панкреатит, гастрит, болезнь Шегрена, ТИН.

Вторая группа — патология преимущественно иммунокомплексного генеза. Она обусловлена, главным образом, васкулитами, развивающимися вследствие повреждающего действия ИК, содержащих антигены вируса и антитела к ним. В зависимости от диаметра вовлеченных в патологический процесс сосудов возникают различные поражения: синдром, подобный сывороточной болезни, кожные васкулиты, синдром Рейно, полинейропатия, поражение почек, узелковый полиартериит, смешанная криоглобулинемия. Особое значение в развитии внепеченочных поражений ИК генеза имеет *смешанная криоглобулинемия*. Основным ее этиологическим фактором признана HCV-инфекция.

Статистический анализ позволяет считать доказанной связь с хронической HCV-инфекцией таких внепеченочных проявлений, как смешанная криоглобулинемия, МбПГН, поздняя кожная порфирия, аутоиммунный тиреоидит. Предположительной считается связь HCV-инфекции с идиопатической тром-

боцитопенией, красным плоским лишаем, язвами роговицы Мооген, синдромом Шегрена (лимфоцитарным сиалоаденитом) и В-клеточной лимфомой.

Из внепеченочных проявлений хронического гепатита С (ХГС) — криоглобулинемия обнаруживается наиболее часто, особенно у женщин среднего и пожилого возраста с длительно текущей инфекцией (в среднем в течение 10,7 лет), при наличии цирроза печени. В составе криопреципитатов выявляют HCV РНК и IgG анти-HCV к структурным и неструктурным белкам HCV (core, E2/NS1, NS3, NS4, NS5), IgM анти-HCV к core-белку; С3-фракцию комплемента. Концентрация HCV РНК в криопреципитатах в 10^3 – 10^5 раз выше, чем в сыворотке. HCV РНК при криоглобулинемии выявляется также в костном мозге, мононуклеарах периферической крови, кератиноцитах, эпителии протоков и эндотелиоцитах. Ряд больных с клиническими признаками криоглобулинемии имеют минимальные гистологические признаки поражения печени. Роль HCV-инфекции в развитии криоглобулинемии подтверждается исчезновением ее клинических проявлений в результате противовирусной терапии α -ИФН [Лопаткина Т.Н., 2000].

L.S. Dalrymple и соавт. (2007) при проведении популяционных исследований установили связь HС-вирусной инфекции с развитием почечной недостаточности.

HCV-инфекция и гломерулонефрит. Поражения почек в различных вариантах встречаются примерно у 30% больных хроническими вирусными гепатитами, но особое место среди них занимает ГН, тесно связанный с криоглобулинемией в рамках HCV-инфекции. Клинические признаки поражения почек в большинстве случаев возникают через месяцы и годы (в среднем через 48 мес.) после первых клинических симптомов криоглобулинемии — пурпуры, артралгий, нейропатии. Поражение почек с развитием HС может быть единственным проявлением HCV-ассоциированной смешанной криоглобулинемии.

Значение криоглобулинемии особенно демонстративно при поражении почек у больных с HCV-инфекцией — частота выявления маркеров HCV при МН и МКГН составляет 5,5 и 15% соответственно; особенно часто при инфекции HCV и наличии криоглобулинемии наблюдается МБПГН [Мухин Н.А. и др., 2003].

В ассоциации с инфекцией HCV описано несколько гистологических типов ГН: криоглобулинемический и некриоглобулинемический МБПГН, диффузный пролиферативно-экссудативный ГН, МН. Имеются отдельные наблюдения у лиц, инфицированных вирусом гепатита С, нефрита с минимальными изменениями, ФСГС, IgA-нефропатии и более редких типов (фибрилярного ГН, иммунотактоидного ГН), однако причинная связь этих типов с HCV-инфекцией не доказана.

Chang Ch-W. и соавт. (2006) считают, что большинство HCV-связанных нефропатий — это МБПГН и МН, и реже ФСГС.

МБПГН выявляется в 2–27% случаев HCV-инфекции, как правило, в рамках смешанной криоглобулинемии II типа. Поражение почек с развитием нефротического синдрома может быть единственным проявлением HCV-ассоциированной смешанной криоглобулинемии. В большинстве случаев не удалось выявить HCV РНК и анти-HCV в клубочках почек. Однако в последнее время

появились сообщения об обнаружении специфических HCV-белков в клубочках, сосудах интерстиция и канальцев у 66,7% больных МБПГН с криоглобулинемией, обусловленной HCV-инфекцией. Обсуждается непосредственное патогенетическое значение HCV-содержащих ИК в развитии ГН [Лопаткина Т.Н., 2000]. Клинические признаки поражения почек: протеинурия нефротического или не нефротического уровня и микрогематурия.

Моноклональный компонент (IgMк РФ) смешанной криоглобулинемии II типа, ассоциированный с HCV-инфекцией, благодаря наличию в его антигенсвязывающей части WA-кросс-идиотипа обладает способностью перекрестно связываться с тканевыми структурами почки, в частности с фибронектином мезангиального матрикса. Этим объясняют высокую частоту развития при смешанной криоглобулинемии II типа (в 3 раза по сравнению с криоглобулинемией III типа) МБПГН. К развитию МБПГН приводит формирование *in situ* (в суб-эндотелиальном пространстве и мезангии клубочков почек) ИК, состоящих из IgM РФ, IgG (анти-HCV) и антигенов HCV.

В ранних исследованиях ГН, ассоциированного со смешанной криоглобулинемией, антигены HCV в ткани почек не находили, в более поздних работах, с использованием более чувствительных моноклональных антител, структурные белки вируса (С22 и др.) были обнаружены в иммунных депозитах в клубочках и интерстиции [Sansonno D. et al., 1997]. У больных с МБПГН без наличия в сыворотке маркеров HCV (идиопатическая форма) белки вируса не обнаруживались и в почках.

Повреждению почек может способствовать дисбаланс между гуморальным и клеточным иммунитетом, возникающий в результате снижения под влиянием HCV-инфекции продукции Тх 1-го типа цитокинов, увеличения образования ИЛ-10 [Willson R.A., 1997].

Изменения в почках при криоглобулинемическом МБПГН имеют некоторые особенности, позволяющие отличать его от идиопатического МБПГН I типа [D'Amico G., 1998]:

- Внутрикапиллярные тромбы, состоящие из преципитатов криоглобулинов и имеющие вид фибриллярных или кристаллоидных структур при ЭМ.
- Гиперклеточность клубочков из-за массивной инфильтрации лейкоцитами, главным образом моноцитами (число инфильтрирующих моноцитов в острую стадию заболевания может достигать 80 клеток в одном клубочке).
- Выраженное удвоение и утолщение БМ клубочков почек (в большей степени за счет расположения по периферии моноцитов, чем в связи с интерпозицией мезангиального матрикса и мезангиальных клеток).
- Васкулит артерий мелкого и среднего калибра с участками фибриноидного некроза и моноцитарной инфильтрацией стенки; васкулит может обнаруживаться и в отсутствие явного повреждения клубочков, сочетаясь с другими признаками системного васкулита; склеротические изменения чаще выражены умеренно и выявляются непостоянно.

Морфологические критерии, указывающие на неблагоприятный прогноз криоглобулинемического ГН, — наличие массивных внутрикапиллярных (внутрипросветных) тромбов и острый васкулит почечных артерий.

Связь МБПГН с инфекцией HCV и смешанной криоглобулинемией подтверждается обнаружением в сыворотке крови и криопреципитатах маркеров HCV (антитела к HCV и HCV-РНК), повышенного уровня криоглобулинов сыворотки крови более 100 мкг/мл.

Важное значение имеет определение антигенов HCV-core в клубочках почек с помощью моно- и поликлональных антител для более точного отграничения ГН, ассоциированного с HCV, от других типов нефрита [Sansonno D. et al., 1997].

Течение ассоциированного с HCV криоглобулинемического нефрита чаще волнообразное — у 60% периоды обострения (усиление мочевого синдрома, возврат остроснефритического синдрома, НС, совпадающих с обострением системного васкулита) сменяются периодами улучшения. В 10–15% возможна ремиссия, спонтанная и вызванная лечением, что позволяет некоторым исследователям считать криоглобулинемический МБПГН более доброкачественным, чем идиопатический МБПГН I типа.

По данным А. Tarantino и соавт. (1995), проанализировавших состояние 105 больных с поражением почек в рамках смешанной криоглобулинемии и HCV-инфекции, у большинства отмечалось персистирование протеинурии без прогрессирования в ХПН многие годы или наблюдалось рецидивирующее течение. Потребность в гемодиализе возникла лишь у 15 больных в среднем через 131 мес. от начала. В течение первых 5 лет наблюдения умерло 42 больных, в основном от экстраренальных причин: сердечно-сосудистых осложнений, инфекций, обострений системного васкулита, печеночной недостаточности, опухолей. Десятилетняя вероятность жизни без гемодиализа составила 49%.

В определенном проценте случаев ИК, состоящие из HCV-антигенов и IgG-антител к HCV, могут откладываться в клубочках почек и в отсутствие криоглобулинемии, приводя к развитию некриоглобулинемического МБПГН и МН. При ЭМ определяется субэпителиальное расположение иммунных депозитов, сглаживание и слияние ножек подоцитов. Обсуждается участие антител, направленных против антигенов эпителиальных клеток клубочков, предполагают роль печени в продукции аутоантител при HCV-инфекции [Sansonno D. et al., 1997].

При *фибрилярном ГН*, также описанном в ассоциации с HCV-инфекцией, при световой микроскопии обнаруживают гиперклеточность мезангия и капилляров, часто с формированием экстракапиллярных полулуний. Фибриллярные образования в стенке капилляров диаметром 16–24 нм (в 2 раза больше, чем амилоидные фибриллы), негативные при окраске конго красным определяют принадлежность к фибриллярному ГН. Клинически этот тип ГН протекает с протеинурией, гематурией, высоким АД и имеет плохой прогноз.

Иммунотактоидный ГН при HCV-инфекции характеризуется наличием в клубочках почек микротубулярных фибрилл диаметром 32–50 нм, собранных в параллельные образования. Их природа неизвестна.

Оценено возможное влияние HCV на развитие тубулоинтерстициальных изменений, которые в значительной степени определяют темпы прогрессирования гломерулярных заболеваний почек.

Полученные данные отчетливо указывают на то, что наличие HCV-инфекции приводит к ухудшению течения гломерулопатии в виде склонности к формированию более выраженного интерстициального фиброза, а также к менее выраженному антипротеинурическому эффекту терапии.

При анализе наличия и распределения NS3-протеина HCV в различных структурах нефрона больных нефритом оказалось, что местом преимущественной локализации NS3-протеина HCV была цитоплазма клеток, в основном цитоплазма эпителиальных клеток канальцев, где белок выявлен в 100% случаев. Значительно реже вирусный белок обнаруживали в перинуклеарных пространствах (25–50% случаев).

При исследовании рецептора CD81 соответствующий продукт реакции преимущественно отмечали в стенке капилляров клубочка, микрососудах капсулы Шумлянскогo–Боумена и интерстиция. Причем продукт реакции в интерстиции располагался неравномерно и был значительно более выражен, чем в гломерулярных сосудах. Эти наблюдения позволяют предполагать, что прямые или косвенные цитопатические эффекты HCV в этой категории больных могут быть одним из механизмов повреждения почек и по крайней мере отчасти объяснять более выраженные клинико-морфологические проявления гломерулопатий [Дунаева Н.В., 2008].

В работе О.В. Чумаковой (1999) суммированы клинические особенности ГН у детей, ассоциированного с HCV-инфекцией:

- в 93% случаев клинически это смешанная форма ГН, а в 7% — нефротическая;
- типична более высокая протеинурия, гипопроteinемия, выраженная диспротеинемия за счет значительного повышения γ -глобулиновой фракции;
- характерны изменения со стороны других органов и систем: кожные сыпи, суставной синдром, поражение сердца, энцефалопатии, поражение глаз;
- резистентность к стероидам у всех пациентов.

Лечение. Успех противовирусной терапии хронических заболеваний печени и почек зависит от ряда факторов, прежде всего от особенностей вируса и свойств хозяина, а также от переносимости противовирусных препаратов. Установлено, что эффективность лечения определяется генотипом вируса, его генетической вариабельностью и исходным уровнем виремии.

Современное представление о связи криоглобулинемического ГН и HCV-инфекции изменило подход к лечению криоглобулинемического васкулита и его почечных осложнений; в настоящее время наиболее перспективной представляется этиотропная терапия. Результаты нескольких неконтролируемых и рандомизированных контролируемых исследований показали, что α -ИФН по стандартной схеме (3 млн МЕ 3 раза в неделю) больше влияет на течение кожного васкулита, элиминацию маркеров вируса гепатита С (HCV-РНК исчезает у 30–60% больных), снижение уровня комплемента и в меньшей сте-

пени — на признаки нефрита. Во всех исследованиях обращено внимание на кратковременность эффекта терапии α -ИФН по стандартной схеме, частоту рецидивов после прекращения лечения в ближайшие 3–6 мес. В период лечения α -ИФН описаны случаи обострения существующего ГН и появления протеинурии и/или ухудшение функции почек, вплоть до развития острой почечной недостаточности среди больных, не имевших до начала терапии клинических проявлений нефрита [D'Amico G., 1998]. К факторам неблагоприятного прогноза лечения α -ИФН относят: цирроз печени, длительность болезни, мужской пол, высокий уровень вирусемии к началу терапии, генотип 1b (II) [Garini G. et al., 2001]. Лучшие результаты при лечении криоглобулинемического васкулита и почечного процесса отмечены при применении более высоких доз α -ИФН (до 6–10 млн МЕ ежедневно) и большей продолжительности курсов (более года) или комбинированной терапии — α -ИФН и рибавирином. Монотерапия рибавирином в дозе 1000–1200 мг/сут у больных со смешанной криоглобулинемией, ассоциированной с HCV, привела в течение нескольких недель к уменьшению клинических проявлений смешанной криоглобулинемии, снижению уровня трансаминаз сыворотки крови, при этом HCV-РНК не исчезла, хотя уменьшился уровень вирусной нагрузки более чем у половины больных. Переносимость препарата в целом была хорошей (отмечен лишь дозозависимый умеренный гемолиз), однако через 3 мес. после прекращения терапии возник рецидив заболевания. Комбинированная терапия α -ИФН и рибавирином рассматривается в настоящее время как терапия выбора у больных со смешанной криоглобулинемией, ассоциированной с HCV без и с поражением почек.

Лечение противовирусными препаратами показано больным криоглобулинемическим (и некриоглобулинемическим) нефритом, ассоциированным с HCV, имеющим умеренный мочевого синдром с или без начальных проявлений почечной недостаточности, с невысоким индексом активности при морфологическом исследовании почек.

В острую стадию болезни при наличии у больного нефритического или НС с высоким морфологическим индексом активности, быстрым развитием почечной недостаточности сохраняет свое значение ИСТ. Лечение начинают с проведения ПА с удалением 3 л плазмы через день в течение 2 нед. в целях уменьшения массы криобелков, элиминации медиаторов воспаления и улучшения микроциркуляции. Предпочтение отдается ПА с двойной фильтрацией (DFPP) как наиболее эффективному в удалении и изменении свойств криоглобулинов. Одновременно проводят терапию ГКС — 0,75–1 г МП внутривенно 3 дня подряд, затем переходят на прием препарата внутрь в сочетании с циклофосфаном (ЦФ) в дозе 2–3 мг/кг в течение 3–4 мес. При достижении клинического улучшения, стабильном снижении креатинина сыворотки крови, протеинурии, эритроцитурии ИСТ отменяют и проводят противовирусную терапию в целях эрадикации HCV.

По-видимому, уже сейчас представляется важным у всех больных с хронической HCV-инфекцией проводить исследование на выявление криоглобулинемии. Персистирование смешанной криоглобулинемии II типа является фактором риска поражения почек и его прогрессирования и обосновывает не-

обходимость проведения противовирусной терапии еще до развития тяжелого поражения почек.

При ответе на лечение важную роль играет генотип вируса гепатита С. Исследования, проведенные в Ирландии в 2004 г., выявили распределение основных генотипов HCV: 1b — 33%, 3f — 28% и 1a — 26%, аналогичное и в Англии [McDougall N.I. et al., 2004]. Терапия ИФН- α оказалась эффективной у 65% больных (стали отрицательными ПЦР), а 31% оставался ПЦР негативными через 12 мес. после завершения терапии. Гистологическое состояние печени, оцененное до лечения и после интерфероновой терапии, не выявило изменений некровоспалительного характера или стадии нарушения архитектуры печени.

При неблагоприятном течении инфекции (соответствующий генотип вируса, мутации) обычно требуется более продолжительное лечение (до 1 года и более) с использованием максимально переносимых доз препаратов. Так, при 1b генотипе HCV длительность лечения составляет не менее 12 мес.

Включение интерферонотерапии в комплекс лечения пациентов с ГН, ассоциированным с HCV, повышает эффективность терапии [Morales J.M. et al., 1999]. У больных с нефротическим уровнем протеинурии и/или прогрессирующим течением рекомендуется использовать ИСТ ритуксимабом или ЦФ. В период острой фазы применяют ПА и пульсы стероидов.

Возможно также применение сочетанной терапии рекомбинантным ИФН парентерально (роферон и др.) в комбинации с урсосаном (урсодезоксихолевая кислота, 10–12 мг/кг/сут) длительно до 6–12 мес.

Больным с активным криоглобулинемическим нефритом рекомендуют в комбинации с интерферонотерапией применять ГКС, цитостатики. При аутоиммунном гепатите и поражении почек целесообразно назначение ММФ в дозе 0,5–2 г/сут перорально в зависимости от тяжести поражения и переносимости.

ГЕРПЕС-ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Герпес-вирусы (от греч. *herpes* — ползучее поражение кожи) представляют собой семейство крупных ДНК-содержащих вирусов. Известно о существовании более 100 герпес-вирусов, объединенных в семейство *Herpesviridae*, но только 8 из них обычно инфицируют людей.

Заболевания, вызываемые ВПГ 1–2-го типов, называются герпетической, или ВПГ-инфекцией, вызываемые прочими представителями семейства *Herpesviridae* — герпес-вирусными. Выделяют три формы герпес-вирусной инфекции (ГВИ): активную, неактивную, реактивированную (табл. 6.4).

Рецидивированию ГВИ способствуют факторы, снижающие иммунную защиту, такие как интеркуррентные инфекции, особенно пневмококковая, ультрафиолетовое облучение, гормональные изменения, связанные с менструацией, ИСП, или болезни. Защита организма против ВПГ связана в первую очередь с клеточным иммунитетом — мононуклеарными клетками, которые участвуют в специфическом бластогенном ответе, и естественными киллерами (ЕК). Гуморальный иммунитет не дает защиты против рецидивов [Leigh I.M., 1988].

Таблица 6.4

Формы герпес-вирусной инфекции

Форма ГВИ	Лабораторные показатели		
	ИФА		ПЦР (репликация)
	IgM	IgG	
Активная	+	–	+
Неактивная	–	+	–
Реактивированная	+	+	+
Не обнаружена	+	+	–

В зависимости от развития инфекционного процесса выделяют первичную и рецидивирующую ГВИ. Первичная ГВИ часто встречается в детском возрасте (1–5 лет) и в 80–90% случаев протекает субклинически и даже бессимптомно. Рецидивирующая ГВИ встречается намного чаще и в любом возрасте [Leigh I.M., 1988]. По мнению L. Aurelian (1986), одним из факторов, обуславливающих персистенцию ВПГ, является существенное подавление продукции ИФН и уровней активности лимфокинов.

Роль вирусов из семейства *Herpesviridae* в поражении органов мочевой системы. Механизмы поражения почек герпес-вирусами:

- повреждение различных структур почечной ткани, прежде всего тубулярного эпителия;
- поражение иммунокомпетентных клеток;
- иммунокомплексный процесс;
- развитие аутоиммунного компонента.

Вирус простого герпеса. В литературе имеются немногочисленные сообщения, указывающие на возможную роль ВПГ в развитии ГН. Так, Y. Tomino и соавт. (1987) сообщают о наблюдении IgA-нефропатии, сочетавшейся с рецидивирующим тонзиллитом. При исследовании сыворотки крови больного обнаружили повышение титров антител к антигенам аденовируса, ВПГ, гриппа А и В, парагриппа 1, 2, 3. В мезангиуме клубочков почки выявили депозиты IgA, A1 и в меньшем количестве – IgM и C3, а также гранулярные депозиты антигенов аденовируса (4-й тип), ВПГ (1-й тип). Отложений других вирусных антигенов (парагриппа, ЦМВ, *herpes zoster*, кори, эпидемического паротита) при исследовании биоптата почки не выявлено. После тонзиллэктомии в эпителиальных клетках миндалин обнаружены гранулярные депозиты антигенов аденовируса и ВПГ. Авторы предполагают, что в генезе IgA-нефропатии могут играть роль многие виды антигенов, но в первую очередь вирусные и/или бактериальные, так как отмечается связь начала гематурии с развитием ОРВИ в 83%. I. Nagy и соавт. (1984) также выявили антигены и антитела ВПГ в почечной ткани и сыворотке крови у больных с IgA-нефропатией. При этом появление гематурии и протеинурии часто отмечалось после ОРВИ.

Частота выявления ВПГ в биологических жидкостях (кровь, слюна, моча) у детей с острым и хроническим ГН составляет 83 и 35% соответственно. В отличие от этого, частота выявления ЦМВ в биологических жидкостях (кровь,

слюна, моча) у детей с острым и хроническим ГН была значительно ниже и составила 27% в обеих группах. У всех детей с затяжным течением острого ГН наблюдалась персистенция ВПГ 1-го типа, тогда как при циклическом течении ГН персистенция ВПГ 1-го типа выявлялась менее чем у трети детей [Горчакова Л.Н., 1999; Длин В.В., 2003].

Цитомегаловирусная инфекция. При генерализованной ЦМВИ специфические поражения выявляются в слюнных железах (85%), легких (60%), почках (56%), кишечнике (29%), печени (24%). Остальные органы поражаются реже. ЦМВ поражают преимущественно клетки, участвующие в процессах реабсорбции (эпителий слюнных желез и проксимальных извитых канальцев почек), система альвеолярных фагоцитов и эпителия альвеол, а также эндотелий и субэндотелий микроциркуляторного русла различных органов [Самохин П.А., 1987].

Данные о связи ЦМВИ с поражением почек весьма немногочисленны и противоречивы и в основном касаются или генерализованной ЦМВИ, или ЦМВИ, возникающей после трансплантации почек и других органов. Имеются описания как тубулоинтерстициального нефрита [Platt I.L. et al., 1985], так и гломерулосклероза [Richardson W.P. et al., 1981], ассоциированной с ЦМВИ.

W. Richardson и соавт. (1981) описывают ЦМВ-гломерулосклероз как фокальное и сегментарное гломерулярное повреждение с расширением петель и локальной аккумуляцией моноцитов. При этом васкулярная реакция определяется, если некроз имеет место в артериальной стенке с или без внутрисосудистой коагуляции или если пролиферация интимы происходит с или без лимфоцитоза. В описаниях тубулоинтерстициальных повреждений указывается, что вокруг ЦМВ клетки формируется неспецифическая лимфоцитозная, часто гранулемоподобная, воспалительная реакция, вовлекающая и канальцы.

ЦМВИ может приводить к очаговому нефриту с гранулярными и мало распространенными отложениями IgG, подобными тем, которые получены экспериментально при цитомегаловирусном ГН у мышей [Richardson W.P. et al., 1981]. Отмечается, что у больных с ЦМВИ постоянно обнаруживается феномен утолщения БМ с накоплением в них ШИК-позитивного материала, а также сегментарный и тотальный гломерулосклероз. Автор предполагает, что, возможно, эти явления связаны с отложением в клубочках ИК. Но клинических проявлений ГН при ЦМВИ, как правило, не наблюдается.

Характерная локализация ЦМВ в почках — нефротелий проксимальных канальцев, эндотелий капилляров почечных клубочков и эпителий их капсул. Степень очаговой лимфоцитозной инфильтрации стромы почек колеблется в широких пределах — от формирования узелковых инфильтратов до полного отсутствия ее. Следовательно, при неосложненной ЦМВИ с поражением почек можно говорить лишь об очаговом ИН, как правило, без клинических проявлений. В то же время имеются описания клинических проявлений ЦМВ-нефрита в виде микропротеинурии, микрогематурии, редко НС [Самохин П.А., 1987].

Таким образом, в литературе существуют весьма противоречивые данные о возможности развития гломерулярной патологии у больных с ЦМВИ, как

латентной, так и активной. Но большинство авторов указывают, что исключить вероятность участия ЦМВ в патогенезе гломерулопатии в настоящее время не представляется возможным и необходимы дальнейшие исследования.

Эпштейна–Барр вирусная инфекция. Почечное вовлечение при ЭБВИ является редкостью, но возможно проявление ее в виде почечной манифестации от гематурии до развития острой почечной недостаточности [Lee E.H. et al., 2008]. Антигены вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) находили в ИК, локализованных в гломерулах [Йегер Л., 1990].

Вторичная МН, ассоциированная с системной ЭБВИ, — малоизвестная почечная патология [Lee E.H. et al., 2008]. Авторы описывают случай МН, ассоциированной с ЭБВИ, у 8-летней девочки, у которой ВЭБ был обнаружен как в биоптате миндалин, так и почек. Применение ГКС оказалось эффективным. С.Е. Агауа и соавт. (2006) описали два случая НС (морфологически — МН) у детей с острой и хронической ЭБВИ.

Ж.К. Kanetsuna и соавт. (1998) описал случай иммунокомплексного ГН и ТИН у девочки 7 лет с рецидивирующей ЭБВИ, подтвержденной серологически. Клинически заболевание проявлялось минимальной гематурией и протеинурией. РНК ВЭБ обнаруживался в ядрах некоторых эпителиальных клеток канальцев и, вероятно, ассоциирован с развитием ТИН. Развитие иммунокомплексного ГН авторы связывают с высоким титром антител против различных антигенов ВЭБ. Описан случай фокального МзПГН с явлениями тубулоинтерстициального поражения у 11-летней девочки. В биоптате в почечных канальцах вблизи сосудов были найдены клетки, геном-позитивные по ВЭБ [Kano K. et al., 2005].

По нашим данным, у детей с НС активная ГВИ (ВЭБ, ВПГ, ЦМВ) наблюдалась очень редко (в 3% случаев), тогда как в $2/3$ случаях ГВИ была в стадии реактивации. При этом у детей со СРНС по сравнению со СЧНС активная и реактивированная ГВИ выявлялись почти в 2 раза чаще (88,7 и 46,7% соответственно). Однако структура реактивированной ГВИ достоверно не отличалась при СРНС и СЧНС — преобладала ЭБВИ и редко выявлялась ЦМВИ (табл. 6.5) Вирус-вирусные ассоциации определялись у 45% детей со СРНС и у 46% детей с СЧНС (табл. 6.6). Установлено, что у $3/4$ детей с МбПГН выявлялась микст-инфекция, что достоверно чаще по сравнению с ФСГС и МзПГН. Для последних характерна моноинфекция (табл. 6.7) [Лутошкин И.С., 2005].

У $3/4$ детей со СРНС в биоптатах почечной ткани обнаруживались антигены ВПГ-1, тогда как при СЧНС — это определялось только в единичных случаях. Антигены ВПГ-1 в почечной ткани в 1,5 раза чаще обнаруживались в клубочках, чем в нефротелии. В то же время антигены ЦМВ обнаруживались в почечной ткани вдвое реже, но также чаще в области гломерул [Длин В.В., 1993]. При всех морфологических вариантах ГН чаще в гломерулах определялся антиген ВЭБ.

Лечение. При лечении герпетической инфекции используют аналоги нуклеозидов, соли фосфонмуравьиной кислоты, индукторы ИФН и иммуномодуляторы, ИФН, иммунопрепараты и вакцины. Ниже представлена краткая характеристика препаратов, используемых для лечения ГВИ.

Таблица 6.5

Структура активной и реактивированной ГВИ у детей со СРНС и СЧНС

Вирусы	СРНС, % (n = 22)	СЧНС, % (n = 15)
Вирус Эпштейна–Барр	67	71
Вирус простого герпеса 1-го типа	24	25
Цитомегаловирус	9	4

Таблица 6.6

Вирус-вирусные ассоциации у детей со СРНС и СЧНС

Вирусы	СРНС, % (n = 10)	СЧНС, % (n = 7)
ВПГ + ЦМВ	7,5	15
ВПГ + ВЭБ	35	57
ЦМВ + ВЭБ	7,5	14
ВПГ + ЦМВ + ВЭБ	50*	14

* $p < 0,05$ между группой детей со СРНС и СЧНС.

Таблица 6.7

Реактивированная ГВИ при различных морфологических вариантах СРНС

Морфологические варианты ГН	Микст-инфекция	Моноинфекция	Инфекция не обнаружена
МзПГН	22	44	11
ФСГС	28	58	0
МбПГН	75*	25	0

* $p < 0,05$ между группой детей с МбПГН и другими морфологическими вариантами ГН.

Химиопрепараты. «Золотым стандартом» терапии считается назначение ацикловира.

Ацикловир — аналог нуклеозидов. Противовирусное действие оказывает активный метаболит ацикловира — ацикловир трифосфат, который образуется в клетках, пораженных вирусом герпеса, за счет действия вирусной тимидинкиназы.

Дозы парентерального ацикловира при тяжелых формах ГВИ у взрослых составляют 10 мг/кг 3 раза в день внутривенно, при внутриутробной ГВИ, генерализации, энцефалите у детей — 15 мг/кг 3 раза в сутки внутривенно.

Резистентность ВПГ к ацикловиру у пациентов с нормальным иммунитетом наблюдается редко. Умеренная ацикловиррезистентность может быть преодолена увеличением концентрации препарата, для чего переходят на отличающийся более высокой биодоступностью *валацикловир* либо на парентеральные формы ацикловира. При выраженной ацикловиррезистентности требуется принципиальная смена этиотропной терапии с использованием препаратов резерва, в первую очередь фоскарнета.

Валацикловир — валиновый эфир ацикловира, предназначенный для приема внутрь. В процессе всасывания в желудочно-кишечном тракте и в печени валацикловир превращается в ацикловир, который и является активным действующим веществом. Имеет гораздо более высокую биодоступность (54%), чем ацикловир.

Индукторы интерферона и иммуномодуляторы. Представляют собой разнообразную группу высоко- и низкомолекулярных природных и синтетических соединений, способных вызвать образование ИФН в организме больного, нормализовать иммунные реакции.

Самостоятельное лечебное действие всех представителей данной группы умеренное либо слабое, обычно используются в комплексе со специфическими химиопрепаратами или на этапе подготовки к специфической иммунотерапии. При тяжелых формах ГВИ не применяются.

В настоящее время имеются данные о целесообразности использования в комплексной терапии ГВИ следующих препаратов:

- системного действия — неовир, циклоферон, амиксин, гронприносин, арбидол;
- местного — полудан, циклоферон, госсипол, мегосин и др.

Циклоферон — индуктор синтеза интерферона, обладающий иммуностимулирующим, противовирусным и противовоспалительным действием. Показан в качестве компонента противогерпетической терапии у взрослых и детей в возрасте старше 4 лет. Используется как при обострении, так и в качестве противорецидивного препарата в межприступный период. Назначается по специальным схемам. Переносится хорошо, побочные эффекты редки. Противопоказан при беременности, кормлении грудью, у больных с декомпенсированным циррозом печени.

Интерфероны — биологически активные белки, продуцируемые преимущественно клетками иммунной системы. Секретируются во внеклеточную жидкость и через рецепторы действуют на другие клетки, повышая устойчивость к внутриклеточным микроорганизмам, в первую очередь вирусам, и модулируя защитные реакции иммунной системы.

В детском возрасте широко используют препарат виферон.

Виферон (ИФН человеческий рекомбинантный α -2b в комбинации с витаминами Е и С) используется как компонент комплексной терапии. Переносится хорошо, побочные эффекты редки. Один из немногих противогерпетических препаратов, разрешенных к использованию во время беременности.

Иммунопрепараты. **Ронколейкин** — инъекционная форма рекомбинантного ИЛ-2 человека. Усиливает пролиферацию, активацию и дифференцировку Т-, В-лимфоцитов, макрофагов, олигодендроглиальных клеток, эпидермальных клеток Лангерганса, повышает активность ЕК, цитотоксических Т-лимфоцитов, стимулирует Т-хелперы 1-го и 2-го типа. Переносимость препарата хорошая. Из побочных эффектов наиболее часты кратковременный озноб и повышение температуры, исчезающие обычно самостоятельно.

Вакцина герпетическая культуральная инактивированная сухая — эффективна против инфекции, вызванной ВПГ-1 и -2. Механизм действия состоит

в стимуляции клеточных механизмов резистентности организма к ВПГ-1 и -2. Показание к применению — наличие более чем трех рецидивов ГВИ в год либо меньше при тяжелом течении процесса.

Используется в межрецидивный период — не ранее чем через 2 нед. (при офтальмогерпесе — через 1 мес.) после исчезновения признаков обострения. Цель лечения — уменьшение частоты рецидивирования кожно-слизистых форм герпетической инфекции. Стандартная схема — 5 инъекций 1 раз в 3–4 дня по 0,2 мл внутривожно. Минимально действующими являются 2 подобных цикла с промежутком в 7–14 дней. При необходимости через 6 мес. лечение повторяют (1–2 цикла по 5 инъекций).

В этиотропной терапии различных клинических форм ЦМВИ используют *ганцикловир* (*цимевен*) в дозе 1 г 3 раза в день (или по 0,5 г 6 раз) перорально или по 5 мг/кг внутривенно капельно каждые 12 ч. Курс — 2–3 нед. Альтернативные препараты — фоскарнет (по 60 мг/кг 3 раза внутривенно капельно), цидофовир и лабукавир.

Кроме указанных выше препаратов в лечении тяжелых случаев ЦМВИ используют гипериммунные или полиспецифические внутривенные иммуноглобулины (ВВИГи). Примером первых из них может служить *цитотект*, назначаемый в дозе 2 мл/кг через каждые 2 дня, вплоть до исчезновения клинических симптомов или в дозе 4 мг/кг в 1-й, 4-й и 8-й дни, с последующим введением 2 мг/кг на 12-й и 16-й дни. Примером вторых — *октагам*, вводимый внутривенно капельно по 20 г (или 400 мг/кг/сут) ежедневно в течение 3–4 дней.

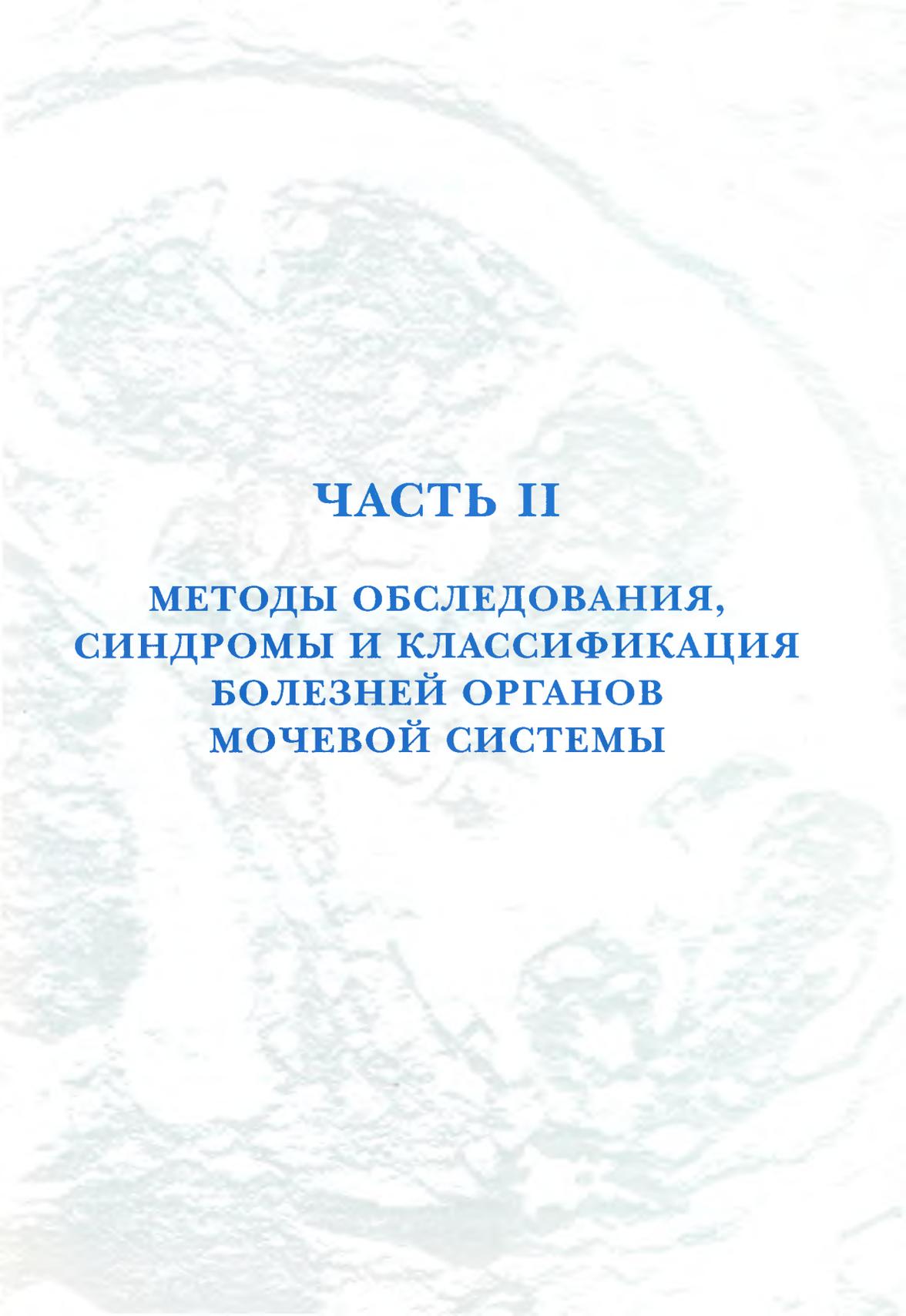
Для лечения ГН, ассоциированного с герпес-вирусной инфекцией, применяют различные варианты терапии.

Нами предложено у детей с НС (СЧНС и СРНС), ассоциированным с герпес-вирусной инфекцией, применять 2-этапное лечение. На 1-м этапе (при ВЭБ, ВПГ) назначаются аналоги пуринового нуклеозида дезоксигуанидина, нормального компонента ДНК, такие как *ацикловир* по 1 таблетке (0,2 г) 5 раз в день (детям старше 2 лет назначают дозу взрослых, а до 2 лет — половину суточной дозы взрослых) или валацикловир (валтрекс) в течение 10 дней по 250–500 мг 2 раза в день (при ЦМВ — доза удваивается). При выявлении персистенции ЦМВ у детей с ГН применяется ганцикловир (цимевен) — синтетический аналог 2'-дезоксигуанозина, в дозе 1 г 3 раза в сутки в течение 14–21 дня или валганцикловир (вальцит) в дозе 900 мг 2 раза в сутки в течение 21 дня.

На 2-м этапе назначается виферон в дозе 25–50 тыс. ЕД/кг/сут в течение 10 дней, затем 10–25 тыс. ЕД/кг/48 ч — на 2 мес. В результате 2-этапного лечения удается в течение 3 мес. снизить частоту реактивированной ГВИ у детей со СРНС с 85 до 7%, а при СЧНС — с 43 до 8%. При этом средняя частота рецидивов НС (в год) у детей со СЧНС на фоне специфической противовирусной терапии снизилась почти в 2 раза [Лутошкин И.С., 2005].

Таким образом, во многих случаях нефропатий установлена этиологическая роль вирусной инфекции. Наиболее доказательна связь НВ- и НС-вирусной инфекции с отдельными вариантами ГН, ЦМВИ с ИН, ВПГ-1 и ЭБВИ с отдельными формами ГН, сопровождающимися выраженным тубулоинтерстициальным процессом. Но в большинстве случаев доказать этиологическую роль вирусов

в развитии ГН бывает сложно. Учитывая, что многие вирусы (ЦМВ, ВЭБ, ВПГ, ВГВ, ВГС и др.) вызывают развитие иммунодефицитных состояний, их роль в патогенезе ГН несомненна. Все это обосновывает необходимость проведения комплексного вирусологического обследования детей с ГН и, при выявлении персистирующей вирусной инфекции, соответствующей противовирусной (по возможности специфической) и иммуномодулирующей терапии до назначения или в процессе проведения ИСТ.

A faint, light blue-tinted microscopic image of a kidney section, showing the characteristic renal cortex and medulla, serves as the background for the text.

ЧАСТЬ II

**МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ,
СИНДРОМЫ И КЛАССИФИКАЦИЯ
БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ
МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ**

Глава 7

МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ РЕБЕНКА С ПАТОЛОГИЕЙ ОРГАНОВ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ

М.С. Игнатова

Обследование детей, у которых может выявиться патология ОМС, имеет два варианта: первый — когда к врачу обращаются с манифестирующим заболеванием; второй — когда путем диспансерного или эпидемиологического обследования выявляют детей с латентным течением нефро- или уропатии. Используется еще и третий путь своевременного определения патологии ОМС — это медико-генетическое консультирование семьи, где уже есть заболевания почек, и регулярное проведение УЗИ растущего ребенка в антенатальном периоде. Правда, третий путь чреват неточностями, так как при малых семьях очень сложно определить возможность заболевания следующего ребенка. При этом УЗИ может подсказать наличие серьезных анатомических аномалий ОМС, но очень редко — паренхиматозных изменений почек.

Спектр исследований ребенка для выявления заболевания почек должен быть достаточно широким, но в то же время не перегружающим больного. Обследование должно быть достаточно информативным, чтобы иметь возможность выявить патологические симптомы и синдромы, позволяющие поставить диагноз, определить степень активности заболевания и функциональное состояние почек. На степень активности патологического процесса обращается особое внимание, так как она определяет характер терапевтической тактики. Выделяют четыре степени активности, где максимальная — третья. При *третьей степени* активности выражены экстраренальные симптомы, патологические изменения в моче и крови, при *второй степени* исчезают экстраренальные проявления нефропатии, но выражены биохимические сдвиги крови и имеет место патологический мочево́й синдром. *Первая степень* активности — период стихания болезни, когда сохраняются незначительные изменения в крови и моче. *Нулевая степень* активности — ремиссия болезни. Необходимо иметь в виду, что степень активности

характеризует иммунный или микробно-воспалительный процесс. Судить о выраженности изменений при наследственной патологии, по-видимому, следует на основании характера компенсированности патологических изменений.

Начинается обследование ребенка обычно в амбулаторных условиях, оптимально в диагностическом центре, где могут быть применены современные методы исследования (см. главу 37). Заключительный этап обследования обычно проводят в стационаре, в котором ставится или уточняется диагноз заболевания и начинается или назначается необходимое лечение. Большую помощь в проведении обследования ребенка оказывают однодневные или дневные стационары, которые позволяют, не отрывая ребенка от дома и семьи, осуществить основные диагностические процедуры и контролировать проводимое лечение.

В комплекс обследования входят методы, которые можно подразделить на:

1. Клинические и клинико-лабораторные.
2. Клинико-генетические и генетические.
3. Инструментальные неинвазивные (УЗИ, доплерография, СМАД, ЭКГ).
4. Инструментальные инвазивные (рентгенологические, радионуклидные) (см. главу 8).
5. Эндоскопические (в основном цистоскопия).
6. Функциональные, направленные на определение состояния деятельности почек, которые включают как лабораторные, в основном биохимические методы контроля, так и радиологические.
7. Функциональные для определения состояния мочевых путей (в основном урофлоуметрия).
8. Морфобиоптические, в основном почек, но в некоторых случаях кожи, слизистой кишечника.
9. Информационно-телекоммуникационные технологии.

Кроме этих основных нефрологических методов используют электрофизиологические для оценки функционального состояния мозга и сердца, офтальмологические, оториноларингологические, гастроскопические и другие в зависимости от необходимости решения вопроса о сочетанном поражении почек с другими органами.

Клиническое обследование начинается со сбора анамнеза, который предусматривает не только опрос родителей, но и самого ребенка. Обращается внимание на жалобы, утомляемость, причем следует помнить, что при врожденных и наследственных нефропатиях может быть длительный период адаптации ребенка к своему болезненному состоянию. Необходимо также помнить, что при некоторых наследственных нефропатиях сначала обращается внимание на костные, гематологические изменения и лишь при развитии почечной недостаточности — на причину этих изменений — нефропатию (см. главы 12–15). Важно знать о заболеваниях всех членов семьи, чтобы составить родословную, без которой невозможно клинико-генетическое обследование. Необходимо выяснить особенности течения беременности у матери, особенно в первый триместр, когда происходит закладка органов. Следует помнить при сборе анамнеза о тератогенных воздействиях вирусной инфекции и вредных влияниях

некоторых производств на формирование органов в антенатальном периоде развития ребенка.

При осмотре оценивают массо-ростовые показатели, изменения которых происходят как при врожденной патологии почек, так и при неадекватном использовании некоторых лекарственных средств. В этом плане неблагоприятное влияние оказывает длительный ежедневный прием малых доз ГКС, что сопровождается ожирением и появлением большого количества стрий. Возможно развитие метаболического синдрома, требующего не только нефрологического, но и эндокринологического внимания (см. главу 9).

В последние годы обращено внимание, что малая масса тела при рождении ребенка может проявить себя в дальнейшей жизни человека. В частности, исследованиями сотрудницы нашей клиники Л.С. Приходиной показано, что у детей со СРНС при малой массе тела при рождении течение заболевания неблагоприятное: как правило, нет положительного ответа на иммуносупрессивную терапию и исход болезни фатальный (рис. 7.1).

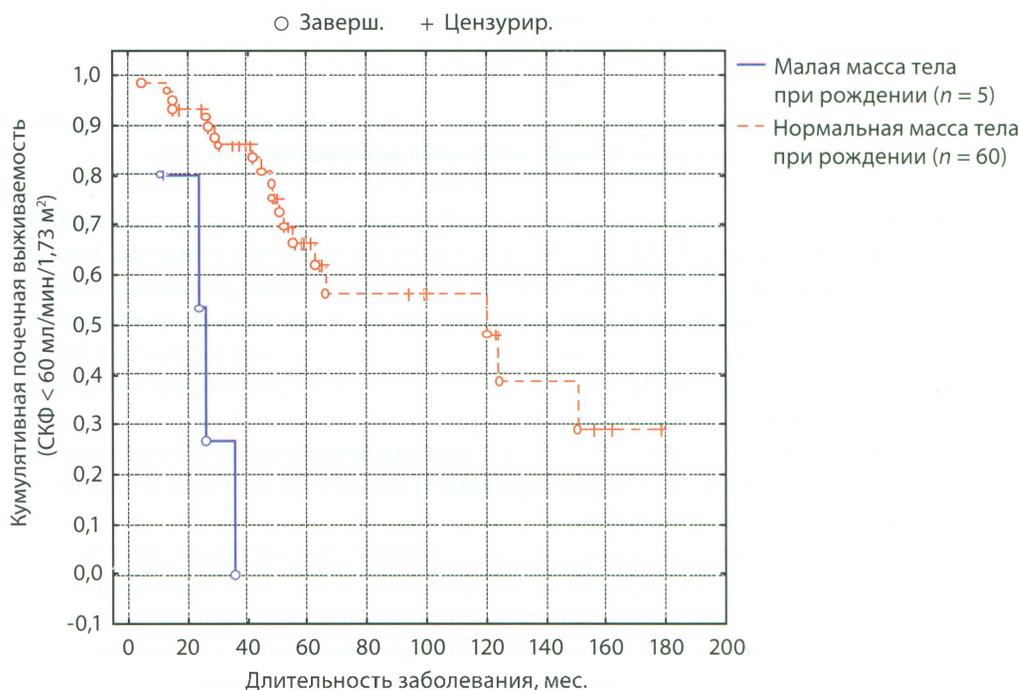


Рис. 7.1. Почечная выживаемость у детей со стероидрезистентным нефротическим синдромом в зависимости от массы тела при рождении ($n = 65$)

Имеются литературные и наши данные о неблагоприятном течении СРНС у детей, если при развитии ГН отмечалось ожирение (рис. 7.2). У этих больных выявлялось более выраженное повышение АД, а скорость снижения фильтрации была значительно большей, чем у ребенка с нормальной массой тела [Prikhodina L. et al., 2009].

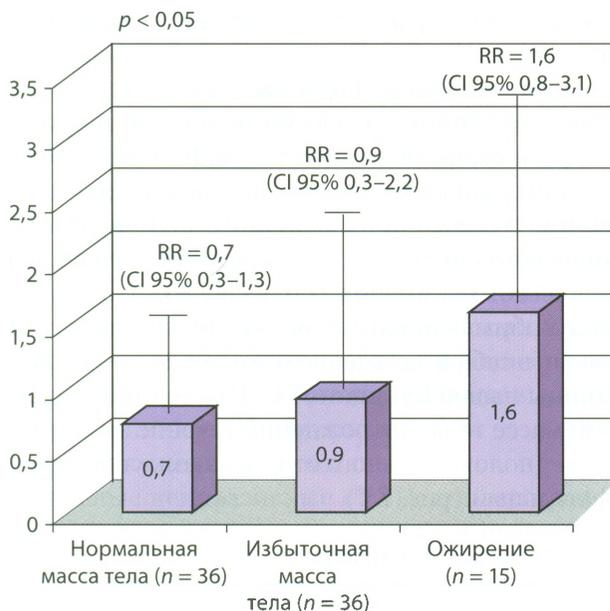


Рис. 7.2. Относительный риск снижения скорости клубочковой фильтрации $> 10 \text{ мл}/1,73 \text{ м}^2/\text{год}$ у детей со стероидрезистентным нефротическим синдромом ($n = 65$)

Следует полностью раздеть ребенка, чтобы увидеть сыпь, характер сосудистого рисунка, цвет кожи, МАР. Необходимо иметь в виду, что обнаружение дополнительных сосков, как правило, сочетается с аномалиями развития ОМС.

Пальпаторно можно определить характер отечного синдрома, наличие увеличенных лимфатических узлов, печени, селезенки. Так как селезенка редко пальпируется у ребенка с нефропатией, ее увеличение требует вирусологического и гематологического обследования.

Среди методов перкуссии наиболее распространена проверка симптома Пастернацкого. Необходимо проперкутировать и брюшную полость, если подозревается наличие в ней жидкости.

Аускультативно обычно исследуется состояние дыхательной и ССС. Последнее важно при прогрессировании нефропатии, когда при выраженной АГ наблюдается гипертрофия миокарда. Аускультативно можно заподозрить наличие аномалий развития сердца, таких как пролапс митрального клапана, добавочная трабекула, что нередко сочетается с патологией почек. Это, естественно, должно быть подтверждено эхокардиологическим исследованием. Измерение АД в настоящее время предусматривает не только определение его в утренние часы, но проведение СМАД, которое помогает выявить латентную АГ и проследить циркадный ритм АД. Важно использовать СМАД при назначении детям гипотензивных средств, чтобы индивидуально для исследуемого больного выбрать время приема ЛС.

Электофизиологические методы не только помогают выявить состояние ССС, но и судить об электролитном балансе в организме ребенка. При ЭКГ

можно получить сведения о гиперкалиемии ранее, чем при биохимическом исследовании крови.

Исследование мочи относится к абсолютно обязательным методам исследования. При исследовании мочи обращают внимание на цвет и прозрачность, рН, удельный вес, содержание белка, его селективность, наличие форменных элементов крови в осадке, степень бактериурии, чувствительность бактерий к различным антимикробным препаратам. Важное значение имеет определение биохимических параметров мочи, таких как содержание в ней оксалатов и уратов, показателей аммонιο- и ацидогенеза, содержание креатинина. Последнее необходимо исследовать одновременно с содержанием в моче кальция для расчета кальций-креатининового индекса. Исследование креатинина и белка в одной порции мочи позволяет рассчитать показатель белок/креатинин мочи. Этот показатель относится к наиболее современному методу учета потери белка с мочой. Одновременное исследование креатинина сыворотки крови и креатинина мочи позволяет рассчитать клиренс эндогенного креатинина. Правда, в последнее время все шире при оценке функционального состояния почек используют показатель СКФ на основании формулы Шварца для детей. Другие показатели, в частности уропротеинограмму, исследуют при необходимости раздельно оценить наличие в моче гломерулярных и тубулярных белков. Для анализа функционального состояния почек важно проведение пробы Зимницкого. Для ребенка дошкольного возраста более щадящей является проба Рейзельмана. Целесообразно определять осмолярность мочи.

Исследование крови также обязательно, как и исследование мочи. Определение СОЭ, а в гемограмме — содержания эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов позволяет ориентироваться в нарушениях, которые могут отмечаться при активности заболевания, побочном действии лекарственных препаратов, тенденции к снижению функционального состояния почек. Спектр биохимических исследований крови очень велик, начиная от содержания общего белка и его фракций в крови, липидов, электролитов, кончая продуктами азотистого обмена. В последнее время считается возможным судить о скорости клубочковой фильтрации не только на основании данных клиренса эндогенного креатинина, но также пользоваться формулой Шварца [Schwartz G.J. et al., 1976] для простейшего определения СКФ:

$$\text{СКФ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = K \times \text{рост (см)}/\text{креатинин крови (ммоль/л)}.$$

Считается правильным варьировать коэффициент (K) в зависимости от возраста ребенка для простейшего определения СКФ (табл. 7.1).

Обязательны исследования гемостаза у больного, так как при НС имеется опасность тяжелых проявлений нарушения коагуляции. При нефропатиях, связанных с системной патологией крови или сосудов, возможно развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома).

При обследовании ребенка с нефропатией важны иммунологические исследования крови, которые позволяют оценить иммунологический статус больного, что, в свою очередь, необходимо при назначении и контроле за эффективностью иммуносупрессивной и/или иммуномодулирующей терапии.

Таблица 7.1

Варианты коэффициента при расчете СКФ по формуле Шварца

Возраст	К (среднее значение)	К (диапазон значений)
< 1 года (недоношенные дети)	0,33	0,20–0,50
< 1 года (доношенные дети)	0,45	0,30–0,70
2–12 лет	0,55	0,40–0,70
Девочки 13–20 лет	0,55	0,40–0,70
Мальчики 13–20 лет	0,70	0,50–0,90

В современной нефрологии все большее место занимают вирусологические исследования крови и мочи, которые хотя и не отвечают на вопрос об этиологической значимости вирусов, но предполагают их патогенетическое влияние, что позволяет расценивать патологию как вирус-ассоциированную.

У пациентки А. в 10 лет после ОРВИ появились отеки лица и голеней, АГ, в моче белок 9,9 г/сут. В стационаре по месту жительства поставили диагноз: ГН, нефротическая форма. Проводили лечение преднизолоном, циклофосфаном, симптоматическими препаратами. Полной ремиссии не наступало, и в возрасте 13 лет девочка поступила в нефрологическую клинику МНИИП и ДХ. Состояние при поступлении средней тяжести, выражены явления вторичного гиперкортицизма, АГ, белок мочи — 160 мг/кг/сут. В сыворотке крови альбуминов — 31 г/л, креатинин — 62 мкмоль/л. При УЗИ — почки резко увеличены в размерах. При иммунологическом обследовании снижение IgG, IgA, Th/Ts, повышены общие IgM, капсидные и ядерные IgG к ВЭБ. При нефробиопсии выявлен МбПГН с фибропластическим и тубулоинтерстициальным компонентом. В эндотелиоцитах и подоцитах при ЭМ нефробиоптата обнаружено большое количество вирусоподобных включений. При использовании ИФ в почечной ткани отмечено выраженное свечение к ядерным и капсидным антигенам ВЭБ в сочетании со свечением IgM и С3-фракции комплемента в клубочковых структурах. Последнее свидетельствует об активном образовании и отложении ВЭБ-ИК в клубочках почек.

Поставлен диагноз: вирус-ассоциированный МбПГН с НС. Проведено лечение валтрексом, после чего в сыворотке крови отсутствовали IgM к ВЭБ. По окончании активной противовирусной терапии девочка получала лечение ЦсА в дозе 5–6 мг/кг/сут в течение 6 мес. Через 6 мес. состояние удовлетворительное, протеинурия — 11 мг/кг/сут, нормальные АД, креатинин и альбумины крови. Таким образом, у пациентки прогрессирование заболевания, очевидно, было связано с ВЭБ-инфекцией, получить ремиссию ГН с НС удалось после активной противовирусной терапии с последующим использованием селективного ИСП.

Клинико-генетическое обследование. Можно полностью согласиться с мнением Н.П. Бочкова, который считает, что чисто приобретенные заболевания — это болезни, связанные с травмами, в том числе ожоговыми, укусами ядовитых животных, отравлениями. В этих случаях роль генотипа человека проявляется в скорости и полноценности репаративных процессов.

В медицинской генетике для выяснения закономерностей, свойственных наследственным заболеваниям вообще и наследственным нефропатиям в частности, используются генеалогический, близнецовый, статистический, популяционный, цитогенетический и молекулярно-генетический методы. Наиболее распространенный — генеалогический, часто называемый «клинико-генетическим анализом». Собственно клинико-генетическое исследование — это анализ родословной ребенка, который составляется при сборе анамнеза, что позволяет создать своеобразную «легенду». Эта легенда дополняется фактами из историй болезней родственников или их дополнительного клинического исследования. Оптимальным является обследование пробанда (больного ребенка) и его ближайших родственников по единой программе, что позволяет выявить факты, которые упускают сообщить родители или просто о них не знают. Применение клинических, биохимических, иммунологических, УЗИ, рентгенорадиологических, морфобиоптических методов помогает проследить полиморфизм клинических проявлений нефропатий, который имеет место при одной и той же нозологической форме наследственной патологии даже в пределах одного семейства.

Девочка Н. находилась под нашим наблюдением более 10 лет. Она из семьи, где отец — цыган, и о нем ничего более не известно, мать — русская. Мать, дед по линии матери, а также сама Н. имели контрактуру обеих локтевых суставов. Дед девочки, со слов матери, имел какие-то изменения в моче, которые не приносили ему особого беспокойства (рис. 7.3). У матери в возрасте 22 лет была выявлена протеинурия нефротического уровня и АГ. Ребенка родила в 28 лет, во время беременности отмечался НС. ХПН с фатальным исходом наступила в 32 года. Изменения в моче в виде протеинурии 2,2 г/сут у девочки выявлены в 2 года при диспансеризации.

Поставлен диагноз: ГН, нефротическая форма. Проведено лечение преднизолоном в дозе 30 мг/сут. Эффекта не было; более того, у девочки появились отеки и повысилось АД. С этими явлениями она поступила в нефрологическое отделение МНИИП и ДХ. Данных за nail-patella-синдром не было. Хромосом-

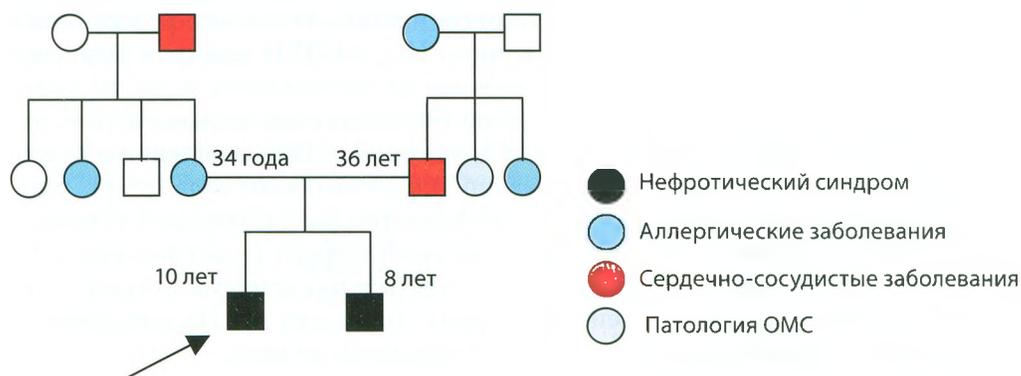


Рис. 7.3. Фрагмент родословной семьи Н. Диагноз: стероидрезистентный семейный нефротический синдром

ных аномалий ни у девочки, ни у ее матери не обнаружено. На протяжении наблюдения больная постоянно теряла белок с мочой 1,5–6 г/сут. Выражена диспротеинемия, гиперлипидемия, СОЭ достигало 50 мм/ч. При урографии определена бугристость контуров левой почки. При цистографии — ПМР I ст. с обеих сторон. В 4,5 года проведена нефробиопсия. При световой микроскопии отмечена гроздевидность и сближенность гломерул, «штампованные» каналцы в корковом веществе почек, т.е. признаки ГДП, дистрофия и атрофия эпителия извитых каналцев. Интерстициальная клеточная пролиферация и очаговый склероз почечной паренхимы. Девочке поставлен диагноз: семейный НС, контрактура суставов, ГДП. В процессе наблюдения у пациентки временами появлялась пастозность тканей, повышалась протеинурия, особенно во время интеркуррентных заболеваний. В предпубертатном возрасте постепенно нараста АГ и повысился креатинин крови. Терминальная ХПН развилась в 15 лет. При аутопсии изменения в почечной ткани в плане архитектоники оставались такими же, как при биопсии, но был выражен фиброз почечной ткани. Таким образом, в трех поколениях отмечалось заболевание, проявляющееся патологией почек и контрактурой локтевых суставов. У деда были минимальные изменения со стороны мочи, а у матери и ребенка НС, приведший к тХПН. Отличием НС у матери и ребенка было время манифестации, степень отечного синдрома и возраст развития ХПН.

Особое место занимает обследование матери пробанда. Исследования, проведенные совместно с акушерами-гинекологами, наблюдавшими матерей с различными нефропатиями, показало, что у детей этих женщин с высокой частотой также развивается нефропатия (см. табл. 1.2).

Генеалогический анализ позволяет выявить тип наследования нефропатии: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный или сцепленный с X-хромосомой. При аутосомно-доминантном типе наследования заболевание передается «по вертикали». Так наследуется АДПКБ, почечная глюкозурия, анатомические аномалии развития ОМС, на которые может наслаиваться нефропатия, некоторые формы гипопластической дисплазии почек. При аутосомно-рецессивном наследовании больные располагаются как бы «по горизонтали». В предыдущем поколении нет больных, но родители являются гетерозиготными носителями, больной же находится в гомозиготном состоянии. Аутосомно-рецессивным путем передается финский тип врожденного НС, АРПКБ, синдром Барттера, болезнь де Тони–Дебре–Фанкони, первичная гипероксалурия и другие более редко встречающиеся заболевания. В группе болезней, сцепленных с полом, мутировавшие гены локализуются в X- или Y-хромосоме. При сцеплении с X-хромосомой мать может передать мутировавший ген детям обоего пола, отец — только дочерям. Наиболее часто встречаемая нефропатия, развивающаяся в связи со сцеплением с X-хромосомой, это наследственный нефрит (классический СА). Правда, некоторые заболевания могут передаваться различными путями — это как раз относится и к наследственному нефриту (см. глава 14). Нельзя забывать о возможности развития наследственной нефропатии *de novo*.

Для болезней с наследственным предрасположением характерны мутации в нескольких генах — это полигенная патология, проявляющаяся при наличии неблагоприятных внешних факторов. Один из примеров такого заболевания —

болезнь Берже, или IgA-нефропатия. Своеобразные аллели генов прослеживаются при этом заболевании не только как предрасполагающие к возникновению патологии, но и к ее прогрессированию (табл. 7.2).

Таблица 7.2

Факторы, предрасполагающие к развитию и прогрессированию IgA-нефропатии

Генетические факторы предрасположения	Ген $I-\alpha_1$ (переключатель продукции IgG в антенальном периоде) <i>C3FF</i> – аллель комплемента
Генетические факторы прогрессирования	Фенотип GT/TT (ответственен за структуру ФАТ) DD – аллель АПФ Утероглобин G38A (GG – генотип)
Средовые	Повторные инфекции верхних дыхательных путей

Близнецовый метод чаще используют для определения предрасположенности в развитии болезни у близнецов. Если развитие заболевания определяется в основном генетическими факторами, то очень близкие проявления болезни отмечаются у монозиготных и большие различия выявляются у дизиготных близнецов.

Статистический метод включает различные способы математического анализа расщепления менделевских признаков в потомстве человека. Используется преимущественно при определении генетических закономерностей на основе суммированных данных, полученных в пораженных семьях.

Методы популяционной генетики применяют для получения представлений о характере часто встречающейся патологии в изучаемом регионе и сравнении данных о наследственных заболеваниях в других популяциях.

Показанием для применения цитогенетических методов обследования служит наличие у больного множества (больше 10) стигм соединительнотканного дизэмбриогенеза, наличие пороков развития органа и неврологические отклонения от нормы. При заболеваниях, связанных с хромосомными аномалиями, очень редко почечный синдром является первым дефектом, на который обращают внимание врачи. Обычно это больной с множественными аномалиями различных органов и тяжелыми неврологическими расстройствами. Однако возможность первичных нефрологических изменений исключить нельзя.

Под нашим наблюдением находилась девочка Н., у которой с 5 мес. отмечалась протеинурия, а с 1 года — отеки. В больнице по месту жительства был поставлен диагноз: ГН, нефротическая форма. Проводилась терапия ГКС — без эффекта. В нефрологическое отделение МНИИ П и ДХ поступила в возрасте 5 лет с диагнозом: НС при наличии аномалии строения почек. Выражены отеки, АГ, потеря белка с мочой достигала 32 г/л. Более 10 стигм дизэмбриогенеза, вплоть до дисплазии обеих челюстей. СОЭ — 65 мм/ч. Креатинин в пределах нормы, но отмечено снижение СКФ, изостенурия, метаболический ацидоз. Значительное увеличение размеров почек, сдавленность чашечно-лоханочной системы. При нефробиопсии выявлена кистозная дисплазия почечной ткани (КДП). При повторном поступлении через 5 лет и 4 мес. состояние тяжелое, отстает по массо-ростовым показателям, усилилась АГ, появились азотемия

и анемия. Выявилось отставание в психическом развитии. При цитогенетическом исследовании определен кариотип 46,XX/46,XX,13q- (синдром Орбели). Таким образом, у ребенка, у которого заболевание манифестировало как НС, в процессе наблюдения было обращено внимание на множественные врожденные аномалии, включая КДП и поражение ЦНС, что заставило провести цитогенетическое исследование, выявившее хромосомную болезнь.

Цитогенетические методы в последние годы значительно усовершенствованы [Ворсанова С.Г. и др., 2008]. Эти методы позволяют определять различные хромосомные варианты, причина которых не достаточно ясна, но с высокой частотой выявляется в экологически загрязненных регионах [Ворсанова С.Г. и др., 2000], а также при генетически детерминированном НС.

Все шире в нефрологическую клинику входят методы молекулярно-генетического обследования при подозрении на наличие наследственной нефропатии. В случаях мутации гена сигнал передается на мРНК и считывается белком — продуктом гена, что проявляется соответствующими болезненными симптомами (рис. 7.4). Возможны различные мутации, наиболее тяжелой нередко оказывается делеция фрагментов гена. Для выявления делеций используется метод мультиплексной амплификации. В случаях однонуклеотидной замены одной аминокислоты на другую развивается точечковая мутация, для определения которой применяется метод SSCP (single strand conformation polymorphism).

Инструментальные неинвазивные методы. Наиболее распространенный визуализирующий ОМС метод — УЗИ. Оно может применяться в любом возрасте и уже в антенатальном периоде дает определенную информацию об анатомии ОМС. УЗИ для выявления патологии почечной паренхимы проводится

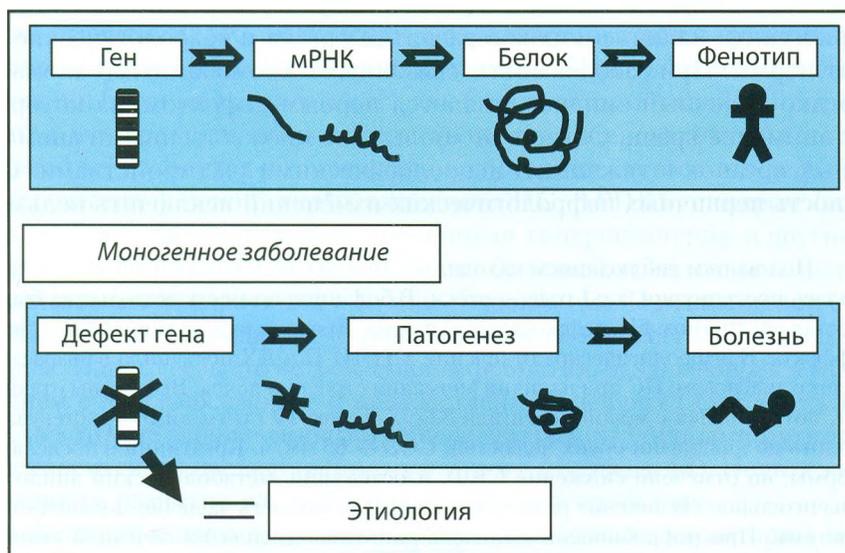


Рис. 7.4. Передача генетической информации в норме и при моногенной патологии

как со спины, так и со стороны передней брюшной стенки ребенка. Измеряют размеры почек, характер почечной паренхимы, степень дифференцирования корковой и мозговой частей почек, характер чашечно-лоханочной системы, размер просвета лоханки. Можно определить подвижность почек, их ротацию. При необходимости иметь сведения о состоянии мочевых путей первое исследование проводится до микции, а второе — после микции. В некоторых случаях такое исследование позволяет определить наличие ПМР. Для суждения о степени экзогенности почечной паренхимы, что существенно при обследовании ребенка с нефропатией, когда необходимо выявить степень склерозирования, проводится сравнение с экзогенностью печени. В норме степень экзогенности печени значительно превосходит экзогенность почек. Ультразвуковая характеристика почек и органов мочевыведения широко распространена в нефрологии, практически она приобрела характер скринирующего метода, начиная с антенатального периода жизни ребенка.

Характеристика УЗИ очень различна при различных нефропатиях, когда нет процесса склерозирования почечной паренхимы. При прогрессировании болезни и выраженном склерозе данные исследования, получаемые от УЗИ, недостаточно информативны. Ценные данные о состоянии почечной паренхимы при ГН дает доплеровское исследование. При различных режимах работы аппарата удастся получить информацию о почечных сосудах. Чем более совершенен аппарат, тем точнее получаются сведения о достаточно мелких сосудах почек. Цветное доплеровское картирование может дать информацию о состоянии дуговых и междольевых артерий почек (рис. 7.5). Рассчитываемый индекс резистентности в динамическом наблюдении за больным позволяет судить о характере течения патологического процесса при нефропатиях.

Инструментальные инвазивные методы исследования. Широко используемые во второй половине прошлого века рентгенологические методы исследования ОМС в связи с появлением высокоинформативного УЗИ применяют значительно реже и по прямым показаниям. Однако приходится прибегать к урографическому исследованию при верификации анатомических аномалий строения ОМС, при МКБ, при подозрении на развитие опухолевого процесса в почках или прилежащих органах. Цистография информативна при исключении ПМР и связанной с ним рефлюкс-нефропатии. Ангиография и флебография — довольно редко используемые исследования, но они необходимы, когда возникает подозрение на врожденную аномалию почечных сосудов. Компьютерная томография и ядерно-магнитный резонанс в нефрологической практике используются реже.

Радиоизотопные методы широко используют для уточнения функционального состояния почек. Среди радиоизотопных методов наибольшее распространение получают радиоизотопная ренография, динамическая и статическая скинтиграфия (см. главу 8). Два последних метода наиболее широко применяются для уточнения наличия ПМР и очагов нефросклероза в почечной паренхиме. Методы лучевой диагностики настолько широко входят в жизнь нефролога, что проблемам подобного рода исследований целиком посвящена следующая глава книги.

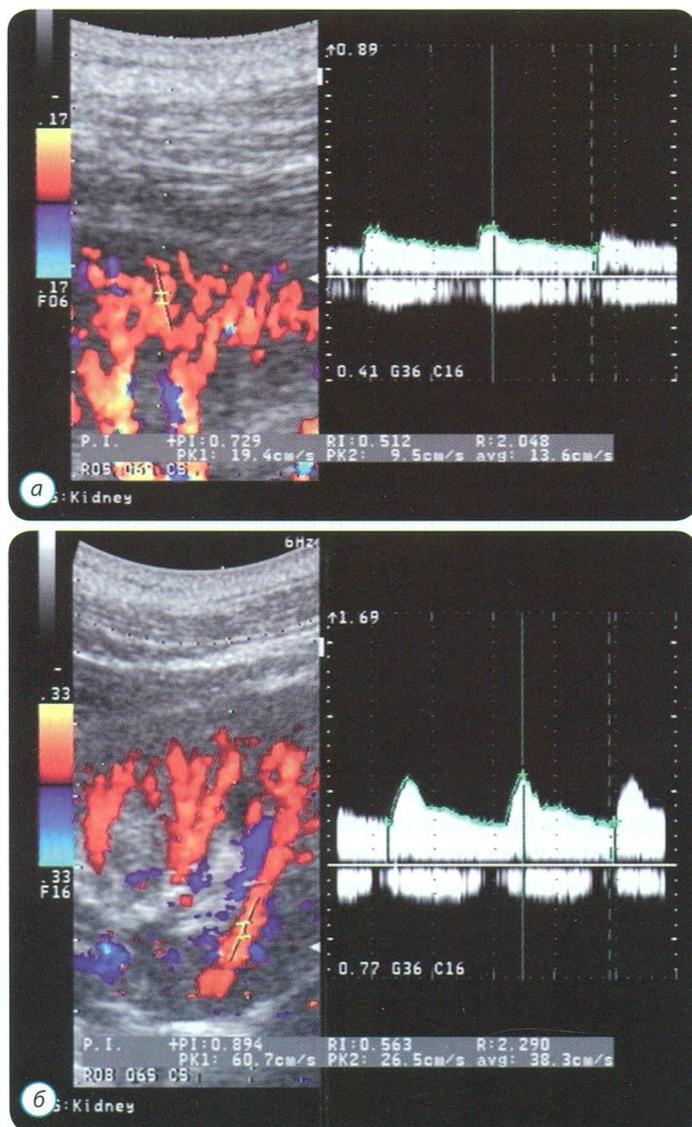


Рис. 7.5. Исследование почечной гемодинамики с помощью эходоплерографии почек:
 а — на уровне дуговой артерии; б — на уровне междольной артерии

Эндоскопические методы. Наиболее распространенный эндоскопический метод, употребляемый в нефрологической клинике, — это цистоскопия, которая помогает ответить на вопрос наличия воспалительных изменений в мочевом пузыре при ИМС, решить проблему сочетанного поражения почек и мочевого пузыря при такой нефропатии, какой является ПиН. В то же время цистоскопия помогает определить — из одного или двух мочеточников выделяется кровянистая моча при макрогематурии, когда вопрос о наличии нефропатии или изолированного поражения одной из почек остается не ясным.

Эндоскопические методы используют при сочетании нефропатии с патологией желудочно-кишечного тракта, что, к сожалению, не редкость.

Морфобиоптическое исследование почек. Одним из важнейших методов обследования ребенка с нефропатией является почечная биопсия со светооптическим, ИФ- и ЭМ-анализом почечной ткани, получаемой при нефробиопсии. При передкостности обнаружения БТБМ необходимо использование и морфометрического метода исследования. Наиболее распространена чрескожная почечная биопсия, проводимая под контролем УЗИ-аппарата.

Показания для проведения почечной биопсии:

- протеинурия и гематурия неясного генеза, причем при изолированной гематурии возможна некоторая отсрочка к проведению биопсии. При сочетании гематурии с протеинурией, особенно нарастающей, показано незамедлительное проведение нефробиопсии;
- гипертензия неясного генеза;
- стероидрезистентный нефротический синдром;
- нефротический синдром в сочетании с гематурией и/или гипертензией;
- неэффективность лечения нефротического синдрома;
- подозрение на наличие дизэмбриогенеза почечной ткани;
- семейный характер нефропатии или подозрение на наличие наследственного нефрита;
- подозрение на наличие почечного амилоидоза;
- торпидное течение нефропатии и неэффективность терапии при любом варианте ГН;
- подтверждение диагноза тубулоинтерстициального нефрита;
- определение прогноза нефропатии (на основании наличия нефросклероза);
- повторное проведение нефробиопсии при длительном использовании иммуносупрессантов, вызывающих нефросклероз.

Количество противопоказаний к проведению почечной биопсии в настоящее время уменьшается в связи с использованием УЗИ для контроля выбора места биопсии.

Противопоказания:

- геморрагический диатез;
- наличие кист/кисты;
- терминальная фаза ХПН;
- паранефрит и пионефроз;
- аневризма почечной артерии.

Основные правила, которые должны быть соблюдены при анализе морфобиоптического материала:

- фрагмент почечной ткани должен содержать не менее 10 гломерул;
- анализ морфологического материала должен проводить специалист в педиатрической нефроморфологии;
- почечная ткань должна быть хорошо обработана в техническом отношении;
- исследование должно проводиться со светооптическим, ИФ-, ЭМ-контролем и морфометрией.

При выполнении всех этих условий возможно установление варианта морфологического поражения, наличия структурного дизэмбриогенеза, выявление иммунной компоненты в развитии нефропатии, определении степени нефросклеротических изменений в гломерулах и тубулоинтерстиции [Клембовский А.И., 1989].

Специальное внимание в последнее время уделяется генетической основе того или иного морфологического поражения почек. Наибольшего внимания в этом отношении заслуживает ФСГС. Это связано не только с тем, что этот вариант патологии наиболее неблагоприятен в прогностическом отношении, но и потому, что описываются повторные случаи подобного страдания в одной семье [Sanna Ch. et al., 2006].

Информационно-телекоммуникационные технологии. Большое место в обработке и накоплении данных о больном ребенке приобретают современные информационно-телекоммуникационные технологии [Кобринский Б.А., 2002]. Их в настоящее время называют «новой технологией здоровья». Это и не удивительно, так как с их помощью можно улучшить диагностический процесс. В частности, это сделано по программе «ГЕМАТУРИЯ» для оптимизации диагностики нефропатий, протекающих с эритроцитурией. Причем при анализе данных, полученных при исследовании 100 заболеваний, протекающих с синдромом гематурия, использование компьютерной поддержки позволило проводить диагностику без инвазивных методов исследования и повысить ее точность до 97% [Приходина Л.С. и др., 2000]. Внедрение компьютерных технологий в педиатрическую нефрологию может способствовать:

- повышению эффективности диагностики нефропатий;
- созданию регистров наиболее тяжелых и сложных в диагностическом и терапевтическом отношении заболеваний почек;
- улучшению преемственности в наблюдении за детьми с различными паренхиматозными заболеваниями почек с современным контролируемым принятием терапевтических мер.

Заключение. Таким образом, при подозрении на наличие патологии почек у ребенка важно проанализировать родословную ребенка, чтобы подумать или исключить возможность генетической природы болезни. Обязательны клинико-лабораторные, УЗ-исследования. При неясно протекающем заболевании, особенно при гломерулопатиях с различными изменениями в моче, целесообразна нефробиопсия со световой, ИФ и ЭМ. Целый ряд дополнительных исследований необходимо провести у ребенка с подозрением на тубулопатию, обменные нарушения, при прогрессировании болезненного процесса. При эпидемиологических исследованиях, которые становятся все более популярными во всем мире, не следует забывать о применении не только общих исследований (проба мочи по Нечипоренко), но и селективного скрининга, включающего обращение внимания на заболевание ОМС в семье, наличие у ребенка более 5 стигм соединительнотканного дизэмбриогенеза, повышенного или сниженного АД, рецидивирующих болей в животе нехирургической значимости.

Глава 8

РАДИОНУКЛИДНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Д.К. Фомин, С.П. Якук

В медицину, в частности нефрологию, все шире приходят радиоизотопные методы исследования. К сожалению, далеко не во всех лечебных учреждениях имеется современная аппаратура и специалисты, владеющие радионуклидными методами исследования. Однако эти исследования называют «золотым стандартом», если необходимо обследовать ребенка с ПМР, и особенно с РН (см. главу 27). Поэтому в книге выделена глава, где даются основные положения, касающиеся радионуклидных методов исследования, имея в виду, что их будут шире использовать педиатры-нефрологи для своевременной диагностики РН и паренхиматозных изменений склерозирующего характера. Это чрезвычайно важно для решения вопросов терапии при указанных серьезных патологических состояниях.

Радионуклидные методы исследования почек и мочевыводящих путей более шести десятилетий являются основными методами функциональной визуализации состояния ренальной паренхимы и внепочечного оттока у детей с патологией ОМС. Сравнительно невысокая лучевая нагрузка, минимальная инвазивность и практически полное отсутствие побочных реакций на введение радиофармпрепарата (РФП) обеспечили возможность широкого применения методов ядерной медицины в диагностике и динамическом наблюдении за детьми с заболеваниями почек.

Терминология. Прежде всего следует отметить, что правильное название как методик, так и используемых веществ — «радионуклидные», а не «изотопные». Дело в том, что термин «радионуклидный» свидетельствует о применении вещества, испускающего какое-либо излучение. Основным принципом метода — внутривенное применение короткоживущих радионуклидов с периодом полураспада от 6 ч (^{99m}Tc) до 13 ч (^{123}I -гипшурат), тропных к почечной ткани. Получение диагностической информации осуществляется с помощью

регистрирующих приборов — радиометров или гамма-камер. Первые позволяют судить о скорости и активности метки в поле зрения прибора и отобразить данные в виде абсолютного счета или кривой «активность–время», так называемой ренограммы, соответственно метод называется ренографией (рис. 8.1).



Рис. 8.1. Двухканальный радиометр — ренограф

Вторые, помимо перечисленного, обеспечивают двумерное (или как принято говорить в радиологии — планарное) изображение почек и мочевыводящих путей; такое исследование именуется реносцинтиграфией. Оба типа приборов являются регистрирующими, что определяет принципиальное отличие ядерной медицины от рентгенологии — возможность сколь угодно длительного и непрерывного изучения интересующего органа, поскольку ни количество снимков, ни их продолжительность не приводят к увеличению лучевой нагрузки. Еще один вариант радионуклидного исследования — однофотонная эмиссионная томография (рис. 8.2). Отличие однофотонной эмиссионной томографии от реносцинтиграфии — сбор большого количества планарных (двумерных) сцинтиграмм с математической реконструкцией их в последующем в объемное изображение и получением срезов в трех плоскостях, аналогично рентгеновской или магнитно-резонансной томографии.

Избирательность фиксации радионуклидов в почках обеспечивается соединением излучающего изотопа с нефротропным носителем, который, в зависимости от механизма включения в почечную ткань, может быть тубулотропным (^{99m}Tc -Маг-3, ^{99m}Tc -этилцистеин, ^{99m}Tc -ДМСА, ^{123}I -гиппурат) или гломерулотропным (^{99m}Tc -ДТПА). Такой комплекс называют радиофармпрепаратом. Тип РФП необходимо учитывать при направлении ребенка на исследование, поскольку получаемые кривые и сцинтиграммы отражают функциональное состояние различных отделов почечной паренхимы — клубочков либо канальцев.

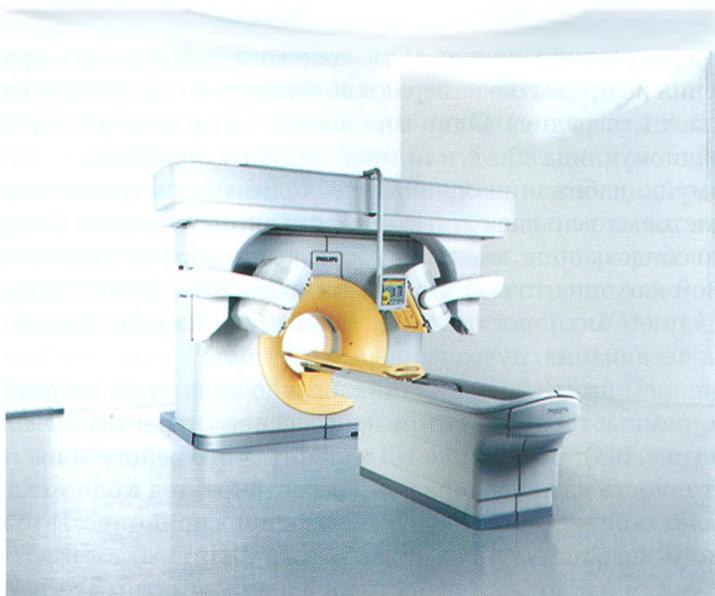


Рис. 8.2. Однофотонный эмиссионный томограф

Принципиальное различие РФП — длительность их пребывания в почечной ткани. Так, все вышеперечисленные метки, кроме ^{99m}Tc -ДМСА, после внутривенного введения быстро покидают системный кровоток и у здорового ребенка в течение 1–3 мин максимально накапливаются в почечной паренхиме. Практически одновременно, на 5–8-й минуте, наблюдается максимальная концентрация активности в собирательной системе почек, и на 6–12-й минуте исследования половина введенной активности оказывается в мочевыводящих путях. Это позволяет судить о накопительной (ДТПА) или секреторной (^{99m}Tc -Маг-3, ^{99m}Tc -этилцистеин, ^{123}I -гиппурат) и выделительной функции почек, а также о ренальном кровотоке. На пике концентрации РФП в мочевом пузыре, при натуживании и мочеиспускании появляется возможность визуализировать ретроградное заполнение мочеточников и судить о наличии ПМР. Высокая скорость процесса обуславливает необходимость в записи серии непродолжительных скинтиграмм, и такое исследование называют динамическим. Меченная техницием- 99m димеркаптоянтарная кислота, напротив, длительно, в течение 2–6 ч фиксируется в проксимальных канальцах и в течение этого времени практически не обнаруживается в собирательной системе. Это позволяет детально рассмотреть почечную паренхиму. Такое исследование стабильного (относительно времени записи) включения РФП в орган-мишень называется статическим. Таким образом, выбор типа нефросцинтиграфии (НСГ) определяется задачей, стоящей перед нефрологом, — получение информации об уродинамике либо о состоянии почечной паренхимы.

В ядерной медицине не используется понятие «доза», отражающая химическую составляющую диагностического агента, а употребляется термин «активность». Международной системой измерения предусматривается применение

единицы измерения — мегабеккерель (соответствует миллиону радиоактивных распадов в секунду), сокращенно МБк, однако в учреждениях практического здравоохранения по привычке измеряют активность в милликюри (такой активностью обладает 1 мг радия). Один милликюри (мКи) соответствует 37 МБк.

Распад радионуклида в той или иной области организма — случайное событие, поэтому во избежание ошибок необходима регистрация значительного количества световых вспышек детектора (или сцинтилляций) в каждой ячейке (ячейка — это область поля зрения прибора, которая распознается обрабатывающей системой как одна точка). Этого можно достичь тремя путями:

- увеличением активности РФП; такой путь малопримемлем, поскольку ведет к увеличению лучевой нагрузки;
- увеличением размера ячейки (аналогично снижению разрешения на мониторе компьютера); при этом прогрессивно теряется качество изображения (рис. 8.3); максимальный вариант — это ренография, при которой вся активность из проекции почки регистрируется в одном канале, что не позволяет получить никакого изображения в принципе; зато может быть использована минимальная активность РФП;
- увеличением продолжительности кадра или сцинтиграммы; однако если изучается быстрый процесс (например, почечный кровоток, наполнение и опорожнение собирательной системы, перистальтика мочеточников или ПМР) возникает динамическая нерезкость, т.е. наложение различ-

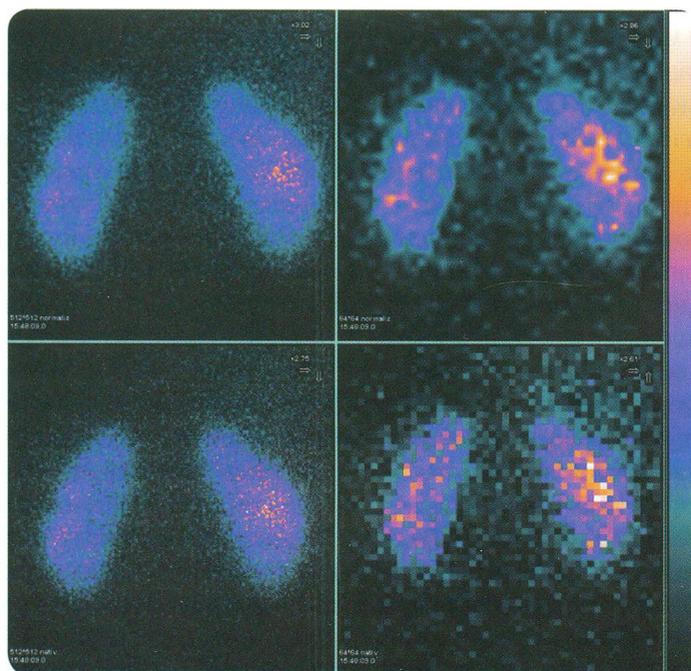


Рис. 8.3. Статические сцинтиграммы почек (левый и правый столбец). Верхний ряд — сглаженные изображения (то, что дается в протоколе); нижний — нативное изображение

ных событий на один кадр; при статической нефросцинтиграфии (СНСГ) продолжительность записи составляет от 1 до 15 мин и определяется способностью пациента оставаться неподвижным.

Таким образом, выбор протокола исследования — разумный компромисс между перечисленными факторами. Так, ренография не может быть методом первичного исследования ребенка, поскольку не позволяет судить ни о положении почек, ни о виде внутрпочечного нарушения оттока, не говоря уже о диагностике ПМР. Сомнительно использование ренографии в качестве метода катамнестического наблюдения, поскольку у подавляющего большинства детей (до 67%, по данным совместных исследований с ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий»), наблюдаемых с периодичностью 6–12 мес., отмечаются разнородные нарушения как внутри-, так и внепочечной уродинамики, предполагающие различное течение заболевания и/или разную терапевтическую тактику. По-видимому, ренографическое исследование можно исключить в обычной нефрологической практике.

У детей, обследующихся по поводу ИМС, аномалий положения почек или АГ, становится естественной и необходимой детальная визуализация элементов собирательной системы. Это позволяет не только дифференцировать тип нарушения выделительной функции (за счет паренхиматозного компонента или собирательной системы), но и визуализировать внутрпочечный рефлюкс.

При проведении микционной пробы оптимальная длительность кадра согласно требованиям Европейского общества ядерной медицины составляет 5 с. Результаты собственных исследований с использованием методики псевдинамической записи и многоэтапной реконструкции дали схожий результат (от 4 до 6 с). Столь короткое время записи требует использования повышенных активностей РФП.

При проведении СНСГ важно визуализировать очаги размерами менее 10 мм, иное не позволяет адекватно судить о степени нефросклероза. Очевидно, что с этой целью необходимо применять ячейки стороной не более 1–2 мм. Это приводит к увеличению времени записи кадра до 10–12 мин, в течение которого большинство детей способны сохранить неподвижность.

Технология однофотонной эмиссионной компьютерная томографии (ОФЭКТ), ставшая доступной в клинической практике в конце 80-х гг. XX в., прочно завоевала свое место в кардиологии и неврологии.

Но сдержанное отношение к широкому применению ОФЭКТ почек связано со следующими причинами:

- адекватное суждение о наличии нефросклероза возможно лишь при наличии такого же «анатомического» томографического изображения — ультразвукового или магнитно-резонансного, поскольку дифференцировать природу снижения накопления РФП — рубец или расширенная группа чашечек — невозможно;
- неизбежной платой за необходимость регистрации 16–64 проекционных скинтиграмм, исходного материала для объемного изображения, является увеличение времени исследования (до 30–50 мин) и активности

(до 370 МБк). На первое согласится далеко не каждый ребенок, второе сомнительно с точки зрения радиационной безопасности.

Исходя из вышеперечисленного, применение ОФЭКТ почек используется при сложных аномалиях развития почек (S-, L-, подковообразная деформация) в сочетании с нефросклерозом (рис. 8.4). Подобное исследование показано для выявления нефросклероза у детей с поликистозом, но в последнем случае при обязательном наличии рентгеновской или магнитно-резонансной томограммы.

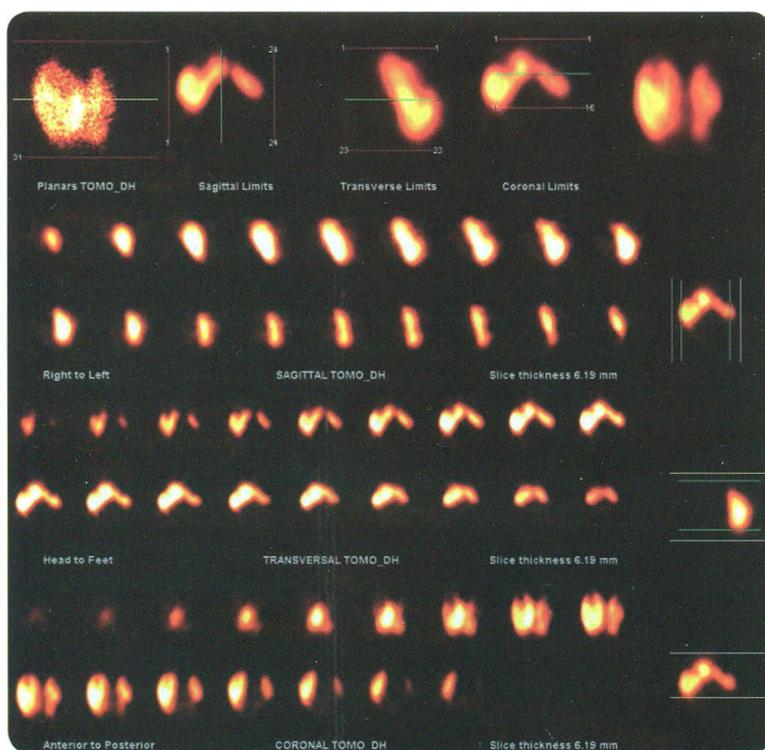


Рис. 8.4. Однофотонная эмиссионная томограмма у ребенка с подковообразной почкой

Рекомендуемые протоколы записи исследований

Динамическая сцинтиграфия (ДНСГ):

Все виды нефрологической патологии, за исключением перечисленных ниже случаев:

- 60 кадров по 1 с, 19 кадров по 1 мин, РФП — ^{99m}Tc -технемаг; положение ребенка и детектора — в зависимости от возраста (см. ниже); при наличии нарушений оттока — 30 мин физической активности и запись сцинтиграммы продолжительностью 1 мин; активность РФП: до 8 лет — 37 МБк, 8–12 лет — 45 МБк, 13–18 лет — 54 МБк;
- при необходимости исключения ПМР: активность РФП увеличивается у детей до 8 лет — до 74 МБк, 7–12 лет — 89 МБк, 13–18 лет — 109 МБк;

микционная проба: длительность кадра 5 с, количество кадров — сколько окажется до конца мочеиспускания +120;

- для определения функции клубочкового аппарата вместо ^{99m}Tc -технемага используют ^{99m}Tc -ДТПА, протокол записи тот же. Активности: до 8 лет — 90 МБк, 8–12 лет — 120 МБк, 13–18 лет — 180 МБк.

Статическая сцинтиграфия:

- радиофармпрепарат ^{99m}Tc -ДМСА, активность 1,5 МБк/кг, у эмоционально лабильных детей — 2,2 МБк/кг; регистрация изображения через 2 ч после инъекции;
- запись в положении лежа в передней и задней проекции + дополнительная проекция стоя;
- ОФЭКТ почек: активность ^{99m}Tc -ДМСА: до 10 лет — 370 МБк, выше — 440 МБк, разворот детектора — 360° (180° при использовании двухдетекторного томографа), количество проекций — 32 или 64, длительность записи одной проекции — не менее 50 с.

Подготовка ребенка к исследованию. Успешное проведение НСГ у детей обеспечивается главным образом психопрофилактической подготовкой пациента. Последнее — основа достоверного диагностического результата, эмоционального комфорта ребенка и родителей. Ограничений, связанных с проведением НСГ, сравнительно немного. Прием пищи и режим не ограничивается, но если принято решение о проведении НСГ с ДТПА, целесообразна умеренная гидратация ребенка за 1 ч до исследования (10 мл/кг). У детей с отеками вопрос о проведении гидратации должен быть согласован клиницистом и исследователем.

Развитие аллергических реакций при применении современных нефротропных РФП крайне маловероятно. Но у детей с поливалентной аллергией перед исследованием целесообразна консультация аллерголога в целях возможной коррекции терапии. При обследовании пациентов младшего возраста (до 2 лет) настоятельно рекомендуется транспортировка при комфортной температуре (автомобиль с кондиционером в жаркую погоду), поскольку помимо негативного эмоционального компонента этих пациентов могут наблюдаться необъяснимые другими причинами искажения на ренограммах в виде задержки оттока за счет паренхиматозного компонента, которые, возможно, связаны с гипогидратацией.

Следуя рекомендациям Педиатрического комитета Европейского общества ядерной медицины, не рекомендуется жесткая фиксация ребенка, как из этических соображений, так и из-за ухудшения качества изображения, обусловленного глубоким дыханием. Поэтому время проведения СНСГ у детей до 2 лет должно быть согласовано с режимом дня ребенка, чтобы запись статической сцинтиграммы произвести во сне, а динамической — не во время отхода ко сну.

Отмены препаратов, постоянно получаемых ребенком, не требуется. Исключение составляет прием цитостатиков, когда окончание курса и дата радионуклидного исследования должна быть строго согласована клиницистом и диагностом (адекватность оценки нефротоксического эффекта). Также следует

тщательно согласовывать проведение СНСГ у детей в первые 3–4 мес. после рецидива либо дебюта ИМС с тем, чтобы не интерпретировать острые преходящие изменения жизнеспособности почечной паренхимы как нефросклероз и, напротив, не допустить гиподиагностики, если нефрологу необходимо подтвердить наличие острого течения ПиН.

Рекомендации Педиатрического комитета Европейского общества ядерной медицины по проведению исследований [EANM, 2000] предусматривают:

- обязательное присутствие родителей при проведении исследования; при необходимости во время записи ребенок находится на руках у сопровождающего;
- четкое и взвешенное разъяснение родителям в присутствии детей сути планируемых процедур;
- предварительное ознакомление ребенка с помещением и оборудованием, возможность наблюдать за «своим» изображением во время записи;
- контакт с детьми, прошедшими ранее данное обследование;
- непрерывный контакт исследователя с ребенком и родителями в течение всей записи;
- выполнение внутривенной инъекции наиболее опытным персоналом;
- достаточный запас времени для проведения исследования.

В дополнение к этим рекомендациям, следует придерживаться принципов:

1. У детей в возрасте до 2 лет для проведения исследования выбирать время сразу после сна, исходя из индивидуального распорядка дня конкретного ребенка. Изучение венозного доступа проводить во время предварительной беседы с родителями, не привлекая внимание ребенка к осмотру. На выбранную конечность накладывать широкую манжетку (не вызывающую неприятных ощущений при сдавливании), которую, вплоть до проведения инъекции, не затягивать.
2. Для регистрации секреторно-эскреторной фазы комплексной динамической сцинтиграфии оттока мочи использовать — для детей, не умеющих сидеть — положение полулежа на детекторе гамма-камеры с твердотельным детектором среднего поля зрения, для детей в возрасте 1–2 лет — сидя на коленях у родителя с полуопорой спиной на детектор. Для удобства обследуемого детектор гамма-камеры накрывают мягким, прозрачным для гамма-квантов чехлом (рис. 8.5).
3. Инъекция РФП осуществляется максимально быстро, без предварительного уведомления родителей, что снижает тревожность как ребенка, так и его окружающих. Медицинские работники, производившие инъекцию РФП, сразу после процедуры покидают помещение и не возвращаются до окончания исследования. В свою очередь, инженер-радиолог и врач, наблюдающий за самочувствием ребенка во время исследования сцинтиграмм, появляются в поле зрения ребенка не ранее 3–4 мин записи, когда ребенок, как правило, эмоционально стабилизируется.
4. Пациентам в возрасте от 3 до 10 лет предоставляется возможность наблюдать за проведением исследований у других детей, а также внимательно изучить помещение, в котором проводится сцинтиграфия. Исследование



Рис. 8.5. Гамма-камера, подготовленная для проведения реносцинтиграфии у ребенка раннего возраста. Лаборатория радионуклидной диагностики РНЦ рентгенорадиологии

проводится в положении сидя спиной к детектору, рядом располагаются родители или доверенные лица.

5. Для максимально эффективной подготовки ребенка к ортостатической и микционными пробам пациенту и родителям объясняют, что последующие мероприятия не потребуют физического контакта ребенка с персоналом и будут осуществлены пациентом самостоятельно или с помощью родителей.
6. Детям с выявленным при предварительной беседе истероидным типом личности инъекцию РФП рекомендуется выполнять максимально быстро, не комментируя происходящее, прибегая к кратковременной (на 1–2 мин) фиксации конечности в трех точках. Во время инъекции проводят отвлекающие беседы, направленные на создание критичного отношения ребенка к собственному поведению, что способствует быстрой (в течение первых 3 мин записи) эмоциональной стабилизации.

При обследовании подростков со стеническим психотипом в начале исследования (как правило, между 4-й и 6-й минутой с момента инъекции) наблюдается развитие проходящей гипотензии и тахикардии, реже — с кратковременной потерей сознания. Для стабилизации гемодинамики необходимо использовать быстрый перевод нижних конечностей в возвышенное положение, применение отвлекающих средств (вдыхание паров нашатырного спирта). После этих мероприятий нормализация АД и частоты сердечных сокращений показателей отмечалась в течение 2–6 мин.

Результаты исследования секреторной функции у этих детей имеют определенные особенности. Так, при визуальном анализе обращало на себя внимание аномально долгое контрастирование почечной паренхимы и задержка поступления РФП в группы чашечек и лоханку соответственно периоду нарушений гемодинамики (рис. 8.6).

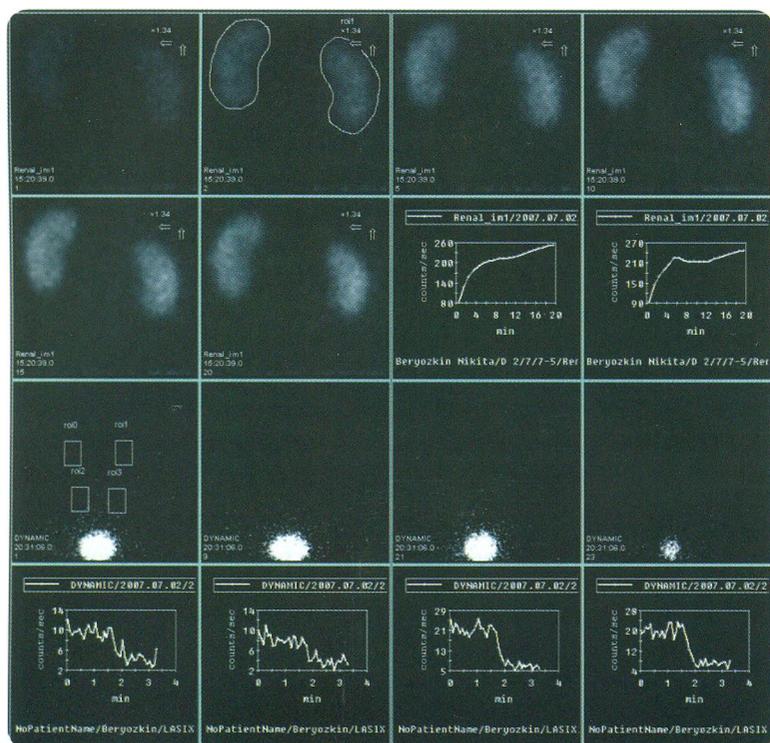


Рис. 8.6. Сцинтиграммы и ренограммы подростка, с развитием эпизода гипотензии на 4–6-й минуте исследования

При анализе ренограмм имел место более пологий характер восходящего сегмента кривой или наличие «плато», причем всегда — симметричного характера. Подобные изменения — следствие замедленной доставки РФП из кровотока в почки. В заключении указывается время максимального накопления и полувыведения РФП с поправкой на продолжительность эпизода гипотензии.

Таким образом, «дружественный» ребенку протокол проведения НСГ позволяет не только обеспечить комфортные для пациента и его родителей условия обследования, но и существенно улучшить качество сцинтиграмм, а следовательно, достоверность результатов радионуклидного исследования.

Результаты радионуклидных исследований у детей. Результат ДНСГ — серия последовательных изображений (сцинтиграмм), которые становятся материалом для визуального анализа (рис. 8.7). Кроме того, математическое обеспечение гамма-камер позволяет обеспечить построение кривых «активность–время» из необходимых участков изображения. Имеются в виду, как правило, почки в целом, кортикальные отделы почки (это условное обозначение, на самом деле выделяются краевые отделы почки, в которые минимально включается изображение собирательной системы), мочеточники, а в ряде случаев еще и мочевой пузырь. При проведении непрямой радионуклидной ангиографии выделяется также участок брюшного отдела аорты в непосредственной близости



Рис. 8.7. Пример протокола динамической нефросцинтиграфии

от почек. Кривая «активность–время» представляет собой совокупность точек, отражающих количество распадов нуклида (по сути, его количество) в течение исследования.

При проведении ренографии единственным источником информации является именно кривая «активность–время», которая выстраивается из всего поля зрения ренографа и примерно отражает транзит через почку в целом. Необходимо помнить, что кривая «активность–время» — всего лишь результат механической фиксации события, причем на экране, а не у пациента, и может значительно искажаться, в частности при движениях ребенка, неравномерном опорожнении собирательной системы.

Итак, первый и основной этап интерпретации исследования — визуальный анализ изображения. В норме изображения почек имеют почти одинаковые размеры, правая почка может быть смещена в пределах одного сегмента вниз. Изображение почечной паренхимы достигает своего максимума ко 2–4-й минуте и на сглаженном изображении, поступающем к врачу-нефрологу, почка имеет максимальное накопление РФП в латеральных отделах и меньшее (на 10–15%) у полюсов и в проекции собирательной системы. Следует помнить, что такое «натуралистичное» изображение почки лишь результат математической обработки сигнала.

У подростков нередко встречается отклонение переднего полюса правой почки кпереди, вследствие чего почка визуализируется смещенной вниз и уменьшенной в размерах, что нередко служит заключением об асимметрии жизнеспособности почек и даже о сморщивании почек. Поэтому перед интерпретацией НСГ (рис. 8.8), т.е. функциональной картинки, необходимо в обязательном порядке ознакомиться с результатами методов анатомической визуализации, прежде всего УЗИ.

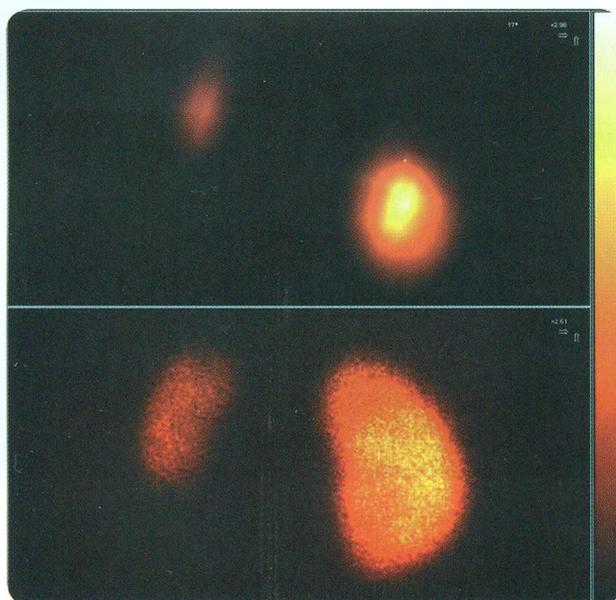


Рис. 8.8. Динамическая сцинтиграфия (верхний снимок) в положении сидя и статическая сцинтиграфия (нижний снимок) в положении лежа у ребенка с гипоплазией левой почки. Обращает на себя внимание значительное отличие в размерах правой почки от левой

Дистопированная в подвздошную область или в малый таз почка имеет неправильную шарообразную форму. Ворота ее проецируются обычно на нижнебоковой край изображения, иногда — на его середину, но не на медиальную поверхность, как у нормально расположенной почки.

Длительная, более 5 мин, фиксация РФП в почечной паренхиме — признак нарушения его транспорта кортикальными отделами. Окончательное суждение о характере изменений (нарушении секреторной функции, выделительной функции за счет паренхиматозного компонента или их сочетание) выносится по результатам анализа кривой «активность–время». Замедление паренхиматозного транзита обусловлено, как правило, диффузными заболеваниями почечной ткани, прежде всего ГН, либо является следствием диффузного нефросклероза как исхода обструктивной уропатии. Вопрос о характере нарушения кортикального транзита носит принципиальный характер, поскольку истинное снижение секреторной функции коррелирует с тяжелыми генерализованными рубцовы-

ми изменениями по данным сцинтиграфии с ДМСА [Фомин Д.К. и др., 2007]. Следует подчеркнуть, что у детей с выраженной задержкой эвакуации из собирательной системы элементы последней нередко почти совпадают с размерами почки на паренхиматозной фазе, что является причиной неверного суждения о наличии нарушения кортикального транзита. В сомнительных случаях целесообразно перенесение размеров функционального изображения с паренхиматозной фазы на экскреторную с помощью измерительных средств гамма-камеры или, в худшем случае, на печатном варианте с помощью линейки.

Таким образом, основные ошибки в оценке секреторной функции почек связаны с:

- наложением элементов собирательной системы на паренхиму;
- движением пациента во время исследования;
- сосудистыми реакциями при введении РФП, гипогидратацией пациента.

Изображение собирательной системы почек в норме определяется с 3–5-й минуты, достигая максимума к 5–8-й минуте. Как правило, группы чашечек начинают контрастироваться раньше лоханки, иногда одновременно. Практически одновременно с собирательной системой появляются слабые сцинтилляции в проекции мочеточников. Как вариант нормы может иметь место кратковременная, в течение 1–2 кадров, задержка эвакуации активности в том или ином отделе мочеточника.

При визуальном анализе покадровой записи обращают внимание на равномерность опорожнения собирательной системы, наличие изолированных задержек оттока (та или иная группа чашечек, лоханка). Особые сложности вызывает диагностика внутривнепочечного рефлюкса. Чаще всего имеет место рефлюкс из лоханки в верхнюю группу чашечек, крайне редко — в собирательную систему нижнего сегмента почки. Основная трудность заключается в дифференциальной диагностике внутривнепочечного рефлюкса от изолированной задержки оттока из верхней группы чашечек (рис. 8.9). Для установления диагноза следует доказать наличие трех событий: уменьшение активности РФП в лоханке, отсутствие резкого нарастания активности в мочевом пузыре и усиление сцинтилляций в проекции той или иной группы чашечек.

Дополнительный способ интерпретации данных ДНСГ — анализ кривых «активность–время». Они, как правило, строятся над всей почкой и над краевыми ее отделами. Анализируются: время максимального накопления РФП (пик кривой), высота этого пика, время полувыведения метки и показатель захвата РФП между 2-й и 3-й минутой исследования (дифференциальная почечная функция). Помимо вычисления перечисленных показателей по кривой, выстроенной со всей площади почки, вычисляются показатели транзита РФП по кортикальным отделам, что позволяет дифференцировать задержку эвакуации РФП из паренхимы и собирательной системы и избежать ошибочного заключения о нарушении секреторной функции почек при сдвиге ренографической кривой вправо, обусловленном концентрацией РФП в собирательной системе. Выраженность задержки оттока определяется по табл. 8.1 [Лишманов Ю.Б. и др., 2004].

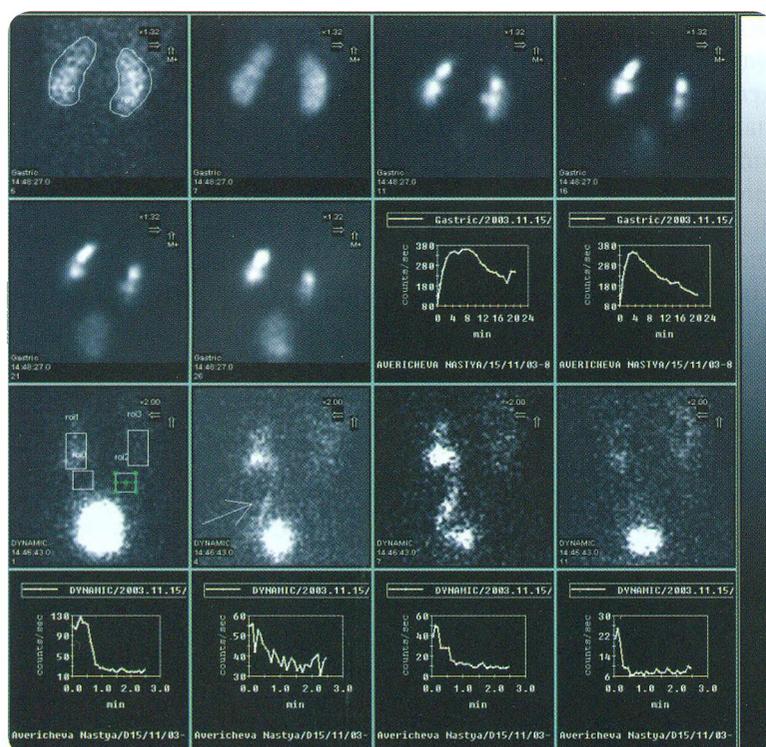


Рис. 8.9. Динамическая скintiграфия у ребенка с рефлюксом из лоханки в верхнюю группу чашечек справа (первые шесть снимков), левосторонним пузырно-лоханочным рефлюксом (третий ряд снимков)

Таблица 8.1

Характеристика почечных функций по данным нефросцинтиграммы

Функция почек	Показатели		
	Секреторная	Выделительная	
		T_{max} , мин	$T_{1/2}$, мин
Функция почек не нарушена (норма)	3–5	15–17	55–65
Слабо выраженные нарушения (1-я степень)	6–7	18–20	40–55
Умеренно выраженные нарушения (2-я степень)	8–9	20–30	25–40
Грубые нарушения (3-я степень)	Более 10	Более 30	До 25
Нефункционирующая почка (4-я степень)	–	–	–

Следует отметить, что информативность этой градации достаточно спорна. Дело в том, что у детей с гидронефрозом и мегауретером практически всегда имеет место так называемый обструктивный тип кривой, характеризующийся

отсутствием нисходящего сегмента, причем вне зависимости от анатомической проходимости мочевыводящих путей. Поэтому, помимо заключения о тяжести нарушения оттока, необходимо учитывать результат ортостатической пробы. Заключение о преходящей или функциональной задержке оттока делается при уменьшении активности в проекции собирательной системы в 4 раза и более, в противном случае нарушение выделительной функции почки признают стойким [Каприн А.Д. и др., 2007].

Заключительный этап ДНСГ — проведение микционной пробы, или не прямой радиоцистографии. При ее проведении обращают внимание на наличие ретроградного тока РФП, его длительность и интенсивность. По нашим данным (РНЦ рентгенорадиологии, НИЦЗД РАМН, ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий»), рефлюкс продолжительностью 10 с и менее считается незначимым (в динамике наблюдения за этими детьми не отмечено прогрессирование нефросклероза), свыше 40 с — длительным. Вывод о наличии интенсивного рефлюкса делают при повышении активности в проекции мочеточника на 20% и более [Фомин Д.К. и др., 2007].

Основные ошибки в диагностике ПМР (гипердиагностика) связаны с визуализацией антеградно эвакуирующейся активности при гипотонии собирательной системы, наличием остаточной активности в мочеточниках, особенно у детей, перенесших антирефлюксные операции и эндоскопическую коллагенопластику. Гиподиагностика рефлюкса практически неизбежна при пренебрежении полноценным натуживанием, а также при избыточной подвижности ребенка.

Анализ результатов СНСГ основывается на визуальном анализе изображения почек и количественном определении распределения РФП, размера и выраженности очагов нарушения жизнеспособности почечной ткани.

Размеры функционирующей почечной ткани, определенные с использованием математического аппарата, соответствуют данным УЗИ. Несоответствие размеров анатомического и функционального изображения — чаще всего следствие наличия нежизнеспособной почечной ткани в краевых отделах почки (рис. 8.10).

Форма почек чаще всего определяется как бобовидная, реже — треугольная. Положение почек определяли друг относительно друга, а также относительно мочевого пузыря в связи с отсутствием других четких ориентиров на скинтиграмме. Правая почка располагалась на одном уровне с левой, либо ниже ее в пределах одного сегмента (от 1 до 5 см, в среднем — $2,3 \pm 1,3$ см).

Следующий этап обработки статической нефросцинтиграммы — анализ однородности накопления РФП. Примерно у половины детей имеет место однородное накопление РФП, интенсивность которого соответствует анатомической толщине функционирующей ткани. Это изображение характеризуется максимальной активностью РФП на границе средней и наружной трети расстояния от латерального до медиального края, с плавным ее уменьшением у полюсов и латерального контура почки. У большинства здоровых детей как вариант нормы определяются зоны незначительного (в пределах 4–9%) линейного снижения накопления по границам сегментов, что позволяло говорить о возможности их дифференцировать (рис. 8.11).

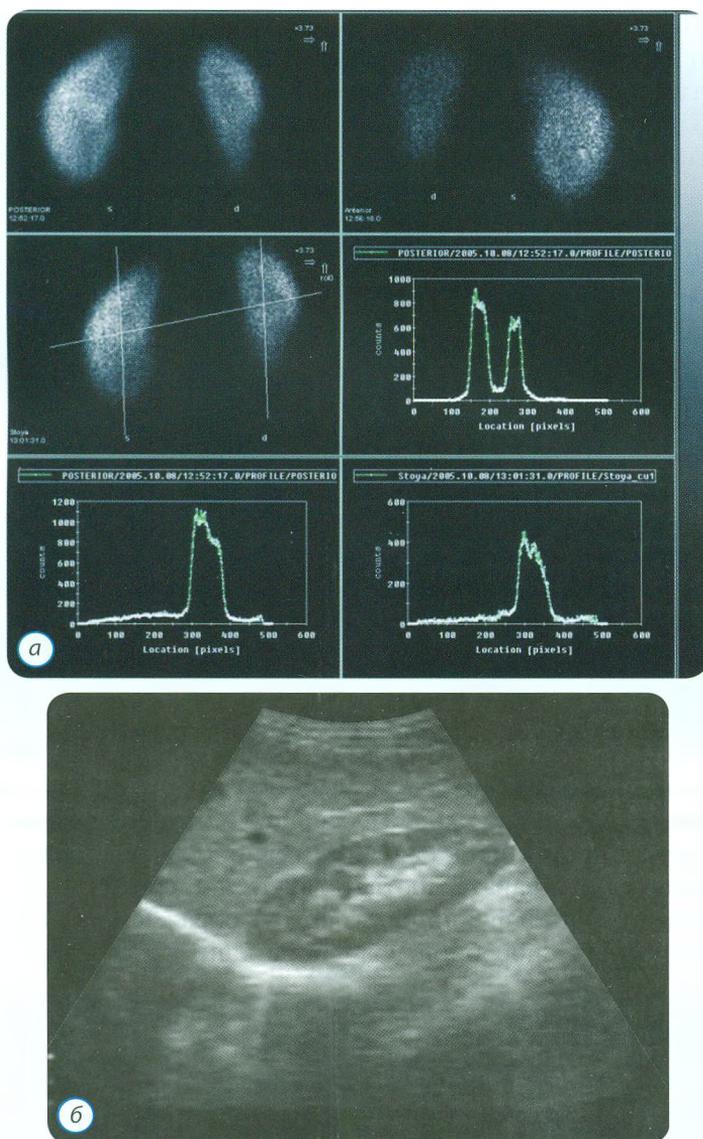


Рис. 8.10. Статическая нефросцинтиграфия и сонография ребенка 9 лет:

а — результаты статической нефросцинтиграфии. Размеры правой почки уменьшены за счет отсутствия накопления РФП в проекции нижнего сегмента правой почки (*слева*); *б* — сонограмма: рубцовых изменений в паренхиме почки не определяется, размеры почки не изменены (*справа*)

Вариант нормы — наличие в проекции собирательной системы почек очагов снижения накопления до 10% (рис. 8.12).

Неоднородность накопления может быть обусловлена как естественным снижением объема функционирующей ткани в проекции собирательной системы, так и искажениями, связанными с дыхательными движениями ребенка.

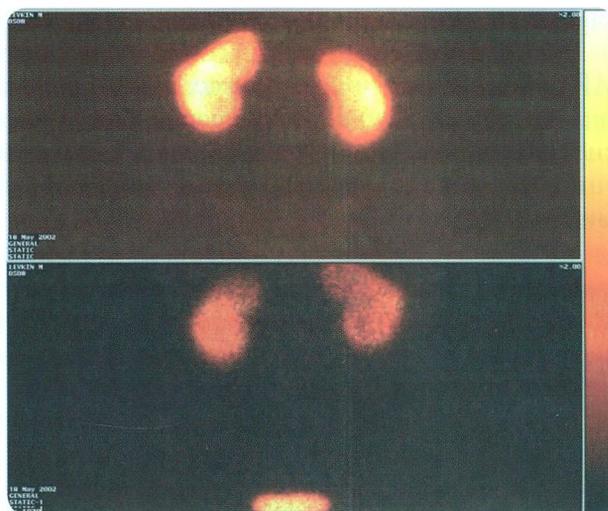


Рис. 8.11. Статическая реносцинтиграмма подростка 14 лет. В правой почке — однородное накопление РФП. В верхнем полюсе левой почки отмечается очаговое снижение накопления радиоиндикатора за счет наличия кисты (по данным УЗИ), на остальном протяжении накопление РФП однородное

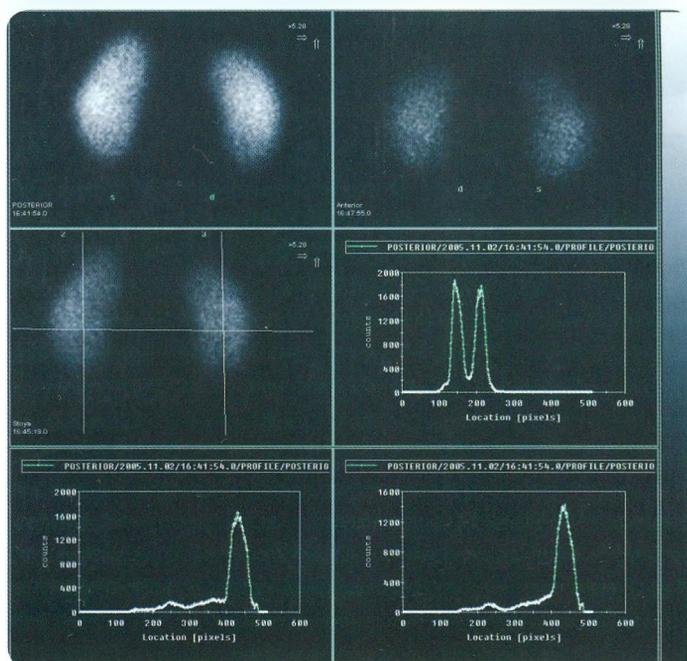


Рис. 8.12. Статические реносцинтиграммы ребенка 7 лет. В проекции собирающей системы отмечается снижение накопления РФП менее 10%

Такого рода изменения на скантинграммах не интерпретируются как патологические.

У детей с ПМР изменения на скантинграммах характеризовались наличием очагов снижения накопления, локализующихся главным образом в проекции собирательной системы, у полюсов почек. При III и IV стадиях РН, помимо очаговых изменений, определяются диффузные изменения почечной паренхимы между очагами (рис. 8.13).

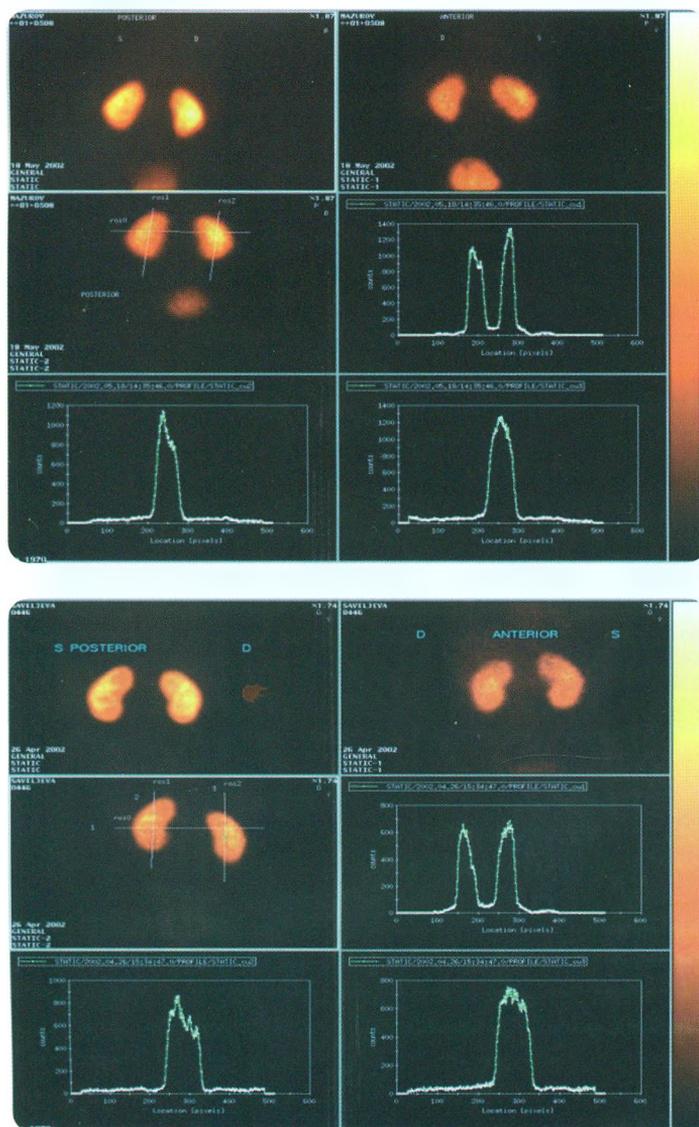


Рис. 8.13. Сканиграммы детей с рефлюкс-нефропатией (справа налево и сверху вниз I-IV стадии)

Следует особо подчеркнуть, что суждение о тяжести нефросклеротических изменений в проекции собирательной системы выносится исключительно после сопоставления данных УЗИ (размеры собирательной системы, тип расположения лоханки) с функциональным изображением, поскольку дифференцировать рубцовую ткань с расширенной лоханкой или группой чашечек на функциональном изображении невозможно.

Для пациентов с ПиН, развившимся при преходящих внутрипочечных нарушениях оттока мочи (по данным ДНСГ), более характерны дефекты накопления по латеральной поверхности почек, хотя очаги гипофиксации отмечаются и в проекции собирательной системы.

Классификация. Разработана собственная градация тяжести очаговых изменений, максимально приближенная к классификации РН:

- при наличии двух очагов любой интенсивности или трех очагов снижения накопления менее чем на 20% изменения считать умеренными;
- при наличии более чем двух очагов в каждом сегменте — выраженными;
- промежуточные варианты расценивать как средней тяжести.

Большую важность представляют возможности СНСГ в дифференциальной диагностике гипоплазированной и сморщенной почек (рис. 8.14). Достоверные критерии гипоплазии — сохранность дифференцировки почечной ткани на сегменты, однородность накопления РФП и диссоциация между абсолютным распределением РФП (отношение активности РФП, зарегистрированной над правой и левой почкой) и относительным распределением (отношение активностей РФП в почках, деленное на площадь их изображения).

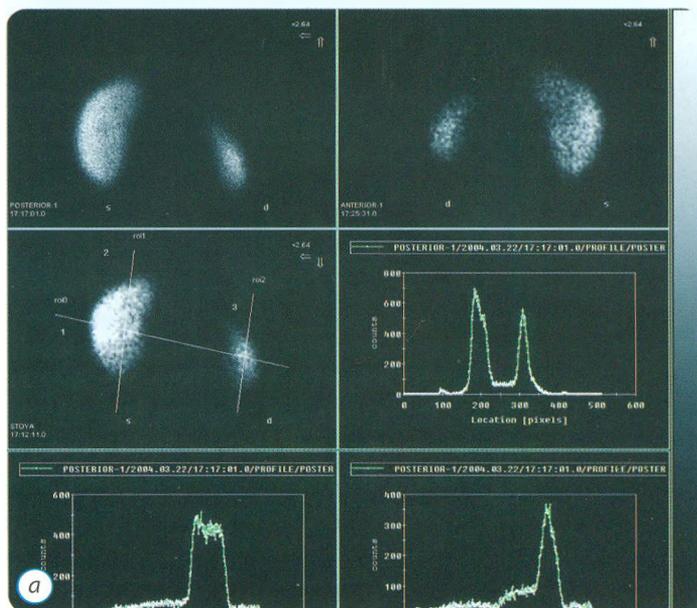


Рис. 8.14. Сцинтиграмма ребенка с гипоплазией правой почки (а–в). Пояснение в тексте

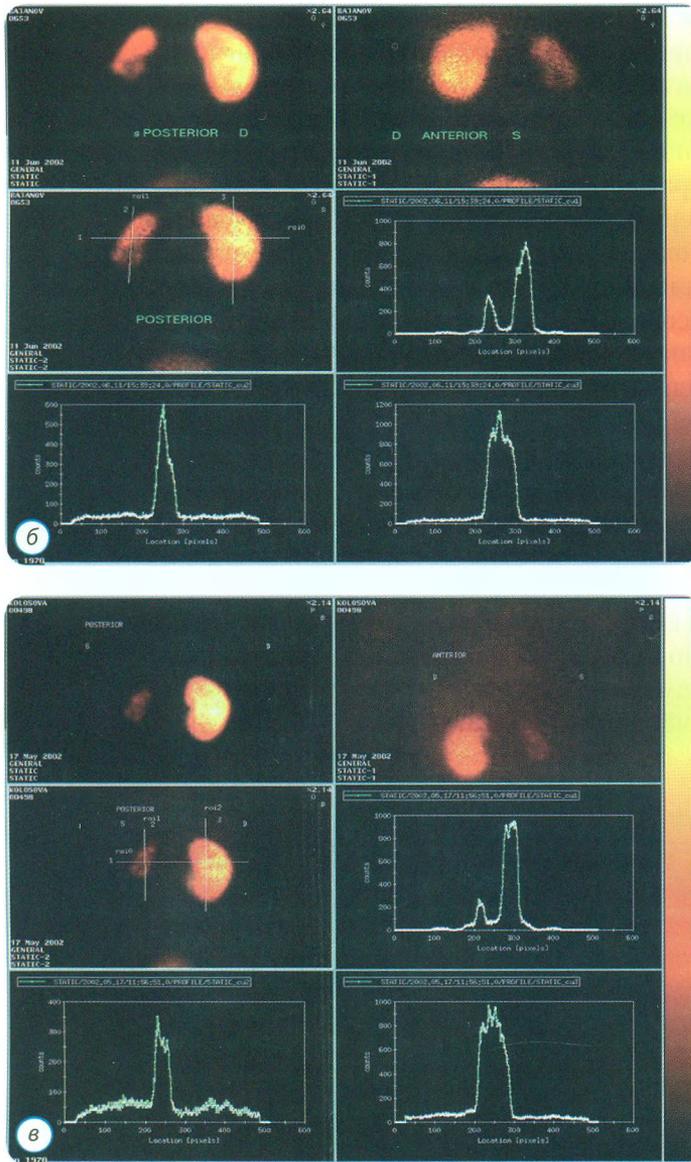


Рис. 8.14. Окончание

Для вторично сморщенной почки характерна потеря дифференцировки на сегменты, диффузная неоднородность накопления и однонаправленные изменения показателей относительного и абсолютного распределения (рис. 8.15). Перечисленные признаки надежны при уменьшении объема почки менее чем в 3 раза; дифференциальная диагностика «маленькой почки» при дальнейшем уменьшении объема затрудняется тем, что при выраженной гипоплазии, как правило, имеет место диффузная неоднородность накопления.

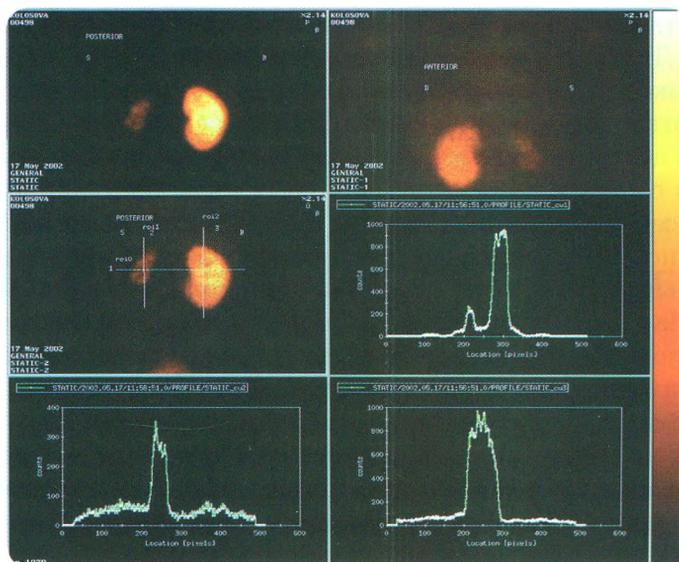


Рис. 8.15. Скintiграммы ребенка с вторично сморщенной левой почкой (объяснение в тексте)

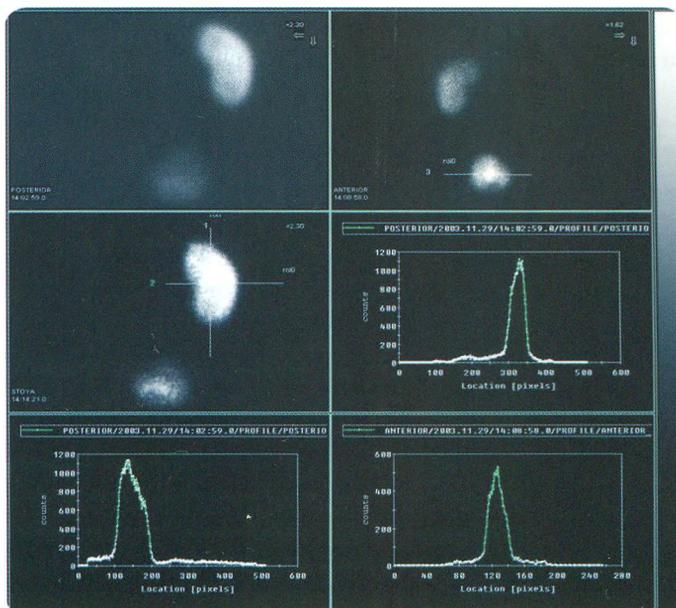


Рис. 8.16. Умеренные очаговые изменения правой почки, характеризующиеся снижением накопления РФВ в проекции собирательной системы. Тазовая дистопия левой почки без очаговых изменений паренхимы. Своеобразие этого наблюдения заключается в наличии нарушений оттока и развития пиелонефрита в почке, контралатеральной дистопированной

Интерпретация изображений дистопированных почек имеет также свои особенности. Дистопированная в подвздошную область почка определяется в виде очага накопления РФП неправильной округлой формы, что, как правило, обусловлено отклонением ее верхнего полюса кпереди зоной относительной гипофиксации в центре (а не по медиальному краю), что соответствует проекции ротированной собирательной системы. При тазовой дистопии лоханка может проецироваться на нижний край органа (рис. 8.16). Кроме того, изображение дистопированной почки на задней проекции, как правило, визуально меньше за счет вертикального размера по сравнению с контралатеральной почкой и данными УЗИ. На передней проекции дистопированная почка визуализируется большим числом сцинтилляций, счет в ее проекции существенно превышает таковой на снимке сзади.

Таким образом, использование современных радионуклеидных исследований позволяет не только определять развитие РН, но получать представление о некоторых анатомических особенностях мочевой системы и развитии нефро-склероза различного генеза.

Глава 9

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС

М.С. Игнатова

Диагностика заболевания — сложный многоэтапный процесс. Нередко при развитии болезни приходится изменять диагноз, о чем было сказано классиком нефрологии М.П. Кассирским еще в 1937 г.: «Диагноз больного нужно рассматривать не как наклеенный на больного диагностический ярлык, а как стройное здание, охватывающее все проявления, все этапы и все вариации того сложного эксперимента, который делает патология над человеческим организмом».

Диагностический процесс состоит из нескольких этапов.

Первый — определение симптомов заболевания, которые следует объединить в синдромы. Но в нефрологии существует некоторая терминологическая путаница, когда одни и те же проявления болезни называют «симптомом», «синдромом» и даже болезнью. Примером такого рода может быть НС, который присутствует при многих болезнях почечной паренхимы и в то же время может быть единственным проявлением болезненного состояния. Это — НС с минимальными изменениями в гломерулах, который некоторые авторы [Папаян А.В., Савенкова Н.Д., 1997] называют «липидным нефрозом».

Второй этап диагностики — объединение синдромов у больного, определение нозологической принадлежности заболевания на основании проведения дифференциального диагноза и изучения иммуногенеза развития болезни, если речь идет об иммуноморфологической или микробно-воспалительной патологии. В случаях более редко встречаемых заболеваний второй этап предусматривает анализ родословной и литературный поиск, чтобы не пропустить возможность генетически детерминированной болезни. При первых описаниях олигонефронии заболевание представлялось как типичная врожденная эмбриопатия с отсутствием повторных случаев в семье [Royer P. et al., 1973]. Однако в нашем наблюдении [Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е., 1978] два sibса в одной семье имели олиgoneфронию.

Мальчик Ю. поступил под наше наблюдение в возрасте 3 лет с артериальным давлением 200/120 мм рт. ст. В семье отсутствовали указания на сердечно-сосудистую, обменную и нефрологическую патологию. В начале беременности мать перенесла грипп. До полутора лет мальчик развивался удовлетворительно. В возрасте 1 год 6 мес. случайно выявлена протеинурия, АД — 120/75 мм рт. ст. Неоднократно обследовался в различных стационарах. В МНИИ П и ДХ был направлен с диагнозом: гипертония неясного генеза. При обследовании обращало на себя внимание более 10 МАР. Определена ретинопатия. Протейнурия — 825 мг/сут. Постоянная гипостенурия, метаболический ацидоз, но креатинин крови в пределах нормы. Ангиография почечных сосудов отклонений от нормы не выявила. При нефробиопсии в полноценном препарате оказалось 7 клубочков. Клубочек с наименее выраженными перигломерулярными изменениями имел в диаметре 132 мкм (при норме 120 мкм). Канальцы недостаточной зрелости. Таким образом, морфобиоптическое исследование позволило поставить диагноз: олигомеганефрония. Через год во время ОРВИ развилась тХПН. На аутопсии диагноз подтвердился.

Существующие в литературе сведения о заболевании как ненаследственной эмбриопатии позволили при медико-генетическом консультировании рекомендовать родителям иметь еще детей. Родился мальчик Д., у которого в 1 год 2 месяца появились протеинурия и гипертония. При нефробиопсии — явления олигомеганефронии. В 3 года симптомы ХПН. Готовился к двусторонней нефрэктомии и почечной трансплантации, но во время гипертонического криза наступил летальный исход. Диагноз олигомеганефронии на аутопсии подтвержден.

В это же время в монографии Е. Lieberman (1976) появились сообщения о семейных случаях олигомеганефронии. Таким образом, развитие олигомеганефронии у нескольких членов семьи было описано в наблюдениях других исследователей. Возможно, если бы мы встретились в литературе с аналогичным наблюдением, то провели иную медико-генетическую консультацию. Это еще раз подчеркивает необходимость литературного поиска при редком клиническом наблюдении. Как оправдание можно лишь отметить, что в клинике были еще больные олигомеганефронией, но она не имела семейного характера, и в литературе до сих пор нет указаний на попытки найти ген, который может быть ответственен за эту патологию.

Третий этап — оценка степени активности заболевания при иммунном или микробно-воспалительном процессе и степени компенсации при генетически детерминированном заболевании, что важно в плане выбора терапевтических воздействий.

Четвертый — определение функционального состояния почек, что весьма существенно при решении вопроса о лечении.

Пятый — при появлении концепции о ХБП следует оценить состояние больного по степеням ХБП для своевременного использования заместительной терапии.

Представление о том, что заболевание с самого начала и в процессе прогрессирования манифестирует всеми основными патологическими синдромами далеко от истины. При эпидемиологических и диспансерных исследованиях наиболее часто выявляется патологический мочевой синдром, который заставляет обследовать больного, и по мере этой процедуры уточняется суть

заболевания. Другие классические проявления болезни могут развиваться или отсутствовать при прогрессировании болезни. Необходимо также помнить, что патологический мочевого синдром может появиться позднее экстраренальных проявлений патологии, что отмечается при некоторых наследственных нефропатиях (см. главу 13).

Мочевой синдром. Термин «мочевой синдром» — объединяющий, так как изменения в моче могут иметь различную характеристику. Один из распространенных вариантов мочевого синдрома — гематурический. Появление эритроцитурии характеризует наличие гематурического мочевого синдрома. Нормальным считается обнаружение в свежесобранной моче не более трех эритроцитов в поле зрения, по пробе Нечипоренко — это количество эритроцитов, не превышающее 1 тыс. в 1 мл мочи, по пробе Аддис–Каковского — не более 1 млн за сутки.

Обнаружение повышенного количества эритроцитов в моче предусматривает дифференцирование их происхождения: 1 — внепочечного; 2 — ренального; 3 — связанного с патологией мочевыводящего тракта. Внепочечная гематурия связана обычно с нарушениями коагуляции или функции тромбоцитов. Коагулопатии и тромбоцитопатии, как правило, протекают с геморрагическим кожным синдромом, что помогает при проведении дифференциального диагноза. Гематурия при заболеваниях мочевыводящего тракта обычно сочетается с лейкоцитурией и дизурическими расстройствами, что требует соответствующих исследований урологической направленности. Сочетание гематурии с отечным и/или гипертензионным синдромами характерно для таких нефропатий, как ГН, нефрит при системных заболеваниях соединительной ткани и сосудов, может наблюдаться при остро протекающем ТИН.

Наибольшие сложности в определении причин эритроцитурии составляет так называемая «изолированная гематурия». Специальные исследования показали, что для прохождения эритроцитов через неизмененную БМ клубочковых капилляров необходима их деформабильность [Stapleton F., 1987]. Дизморфные эритроциты как бы «ввинчиваются» в поры БМ и, попадая в мочевое пространство, обнаруживаются в моче. Для прохождения дизморфных эритроцитов достаточна величина пор в БМ в пределах 2,25 нм при толщине БМ менее 260 нм. Прохождение гломерулярного барьера деформированными эритроцитами ярко представлено на рис. 9.1 [Jai-Trung L. et al., 1983; Collar J.E. et al., 2001].

При отсутствии других ренальных или экстраренальных проявлений болезни, неизмененных клинических и биохимических показателей крови, можно говорить о невоспалительном происхождении гематурии, что свойственно БТБМ. Исследования последних лет показывают, что БТБМ — генетически детерминированная неиммунная гломерулопатия, связанная с мутацией гена коллагена IV типа, проявляющаяся гематурией и чаще не склонная к прогрессированию, за что получила название «семейной доброкачественной гематурии» (см. главу 14). Нужно, однако, помнить, что под маской БТБМ иногда скрывается СА, при котором также длительно может наблюдаться изолированная гематурия. БТБМ может быть предрасполагающим фактором к развитию у этого же больного иммунной гломерулопатии [Mandache E., Chergheanu M., 2004].

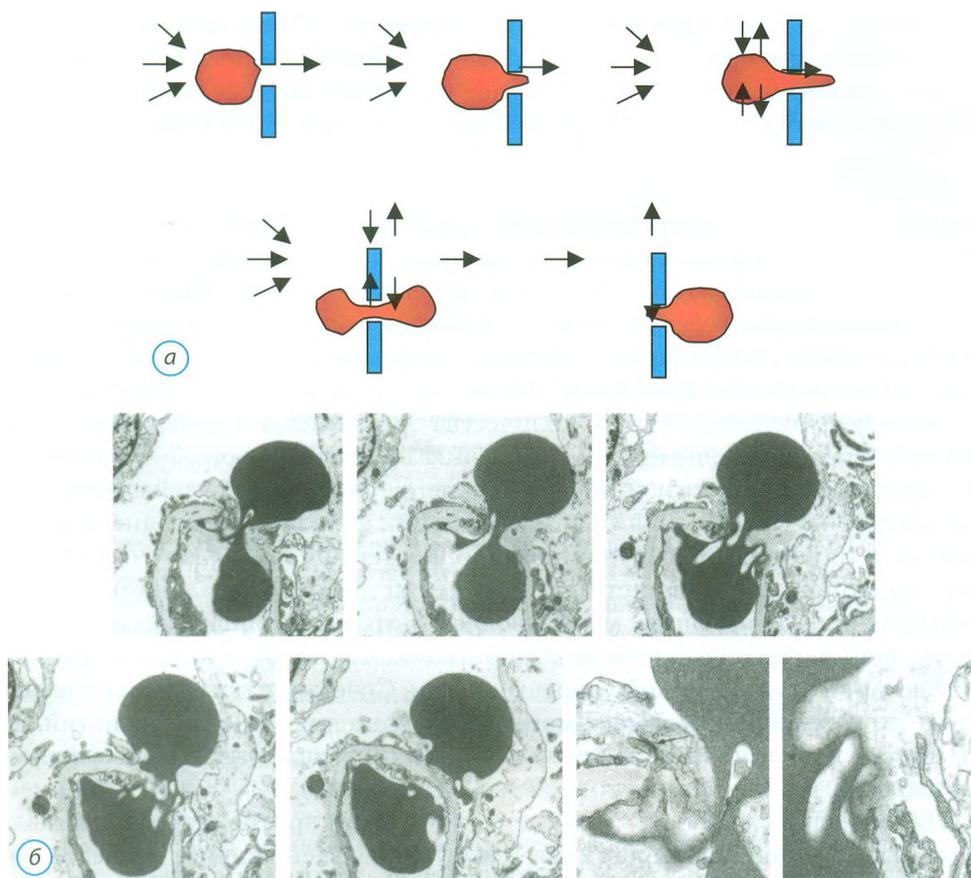


Рис. 9.1. Прохождение гломерулярного барьера деформированными эритроцитами:
 а — схема (по L. Jai-Trung et al., 1983); б — ЭМ-картина (по J.E. Collar et al., 2001)

Подобное явление пришлось наблюдать и нам (см. главу 14) [Игнатова М.С., Приходина Л.С. и др., 2007].

Гемоглинурический вариант мочевого синдрома близок гематурическому, но встречается реже. Характеризуется присутствием в моче свободного гемоглобина. Кроме этого, в моче повышено количество эритроцитов, определяется белок. Появление гемоглинурии свойственно внутрисосудистому гемолизу, который может быть при отравлении солями тяжелых металлов, грибами, развиться после укуса ядовитой змеи. Гемоглинурия появляется при тех нефропатиях, при которых развивается выраженный ДВС-синдром.

Протеинурический вариант мочевого синдрома связан с повышенным выделением с мочой белка. Небольшие количества альбумина и мелкодисперсных глобулинов всегда присутствуют в моче за счет того, что не весь белок, который фильтруется в клубочковом аппарате почки, реабсорбируется в канальцах. В настоящее время у детей считается правильным рассчитывать количество теряе-

мого белка с мочой либо в мг/кг/сут, либо в мг/ч/м². Наиболее современный метод — определение белка в моче с пересчетом на креатинин, исследуемый в той же порции мочи. В норме этот показатель должен быть $\leq 0,2$ мг/ммоль креатинина. При количестве белка в моче ≥ 50 мг/кг/сут протеинурия носит название «нефротической». Протеинурия и гематурия нередко сочетаются у одного и того же больного. Поэтому важно сопоставление степени протеинурии и гематурии у отдельных больных. Исследование Л.С. Приходиной (2001) уропротеинограммы у детей с гематурией показало, что содержание микроальбумина в количестве менее 1 мг/1 ммоль креатинина говорит о непочечном генезе гематурии. Содержание микроальбумина, превышающее 6 мг/ммоль креатинина, отмечается при гематурической или смешанной формах поражения. При значениях от 1 до 6 мг микроальбумин/креатинина (ммоль) может быть как внепочечный, так и гломерулярно-тубулярный вариант гематурии. Дополнительное исследование экскреции с мочой ретинолсвязывающего белка помогало дифференцировать при наличии гематурии гематурическую и смешанную формы ГН. Значения ретинолсвязывающего белка/креатинин до 22 мкг/ммоль характерны для гематурической, а более 22 мкг/ммоль — для смешанной формы ГН.

Внепочечный характер протеинурии возможен при лихорадке, при гемолизе. Постренальный вариант протеинурии связан с уropатиями. Гломерулярная протеинурия характерна для нефритов. НС проявляется прежде всего выраженной протеинурией, приводящей к снижению содержания в крови альбуминов и развитию отеков. Тубулярный тип протеинурии может быть при ТИН, но может присоединяться к гломерулярному при прогрессирующем течении гломерулопатий.

Изолированная протеинурия встречается относительно редко. Чаще при прогрессировании деструктивных изменений в нефроне постепенно нарастает количество белка в моче и развивается полный или неполный НС. Однако изолированная протеинурия может быть при нефроптозе, тогда ортостатическая проба выявляет повышение количества теряемого белка с мочой после физической нагрузки. Существуют варианты изолированной протеинурии, даже превосходящей уровень нефротической, т.е. 50 мг/кг/сут, но без лабораторных признаков НС. Расшифровать ее причину удастся далеко не всегда. Возможно появление изолированной протеинурии при прогрессирующей РН, при торпидно развивающемся ТИН у ребенка, перенесшего гемолитико-уремический синдром (ГУС).

У мальчика П. в 1 год 8 мес. был типичный вариант (D+)ГУС, связанный с кишечной инфекцией. Своевременно поставлен диагноз, проведено 7 сеансов гемодиализа. Через 9 дней после развития ОПН нормализовался диурез, уровень креатинина крови, повысился гемоглобин и количество тромбоцитов. Через 9 мес. полностью восстановилось функциональное состояние почек. Клиническое благополучие продолжалось на протяжении полутора лет, после чего появилась изолированная протеинурия, которая в течение 4 лет возросла с 150 до 900 мг/сут. В возрасте 8 лет госпитализирован в нефрологическую клинику МНИИ П и ДХ. Обращено внимание, что массо-ростовые характеристики соответствуют 10-му перцентилю, имеется более 5 внешних стигм

дизэмбриогенеза. Кроме протеинурии у мальчика выявлялась непостоянная микрогематурия, снижен клиренс эндогенного креатинина до 50 мл/мин. Иммунологические показатели были в пределах нормы. При почечной биопсии выявлен ТИН и признаки ГДП. Таким образом, у ребенка после ГУС отмечалось торпидное развитие ТИН, чему, возможно, способствовало наличие ГДП. Появление изолированной протеинурии, имеющей склонность к нарастанию, позволило своевременно обследовать ребенка, поставить диагноз прогрессирующей нефропатии и назначить лечение иАПФ, что привело к стабилизации процесса [Аксенова М.Е. и др., 2000].

Наше наблюдение соответствует современным представлениям, что раннее назначение иАПФ улучшает прогноз больных, перенесших ГУС [Байко С.В., 2007].

При выраженной протеинурии в моче могут определяться цилиндры, белковую основу которых составляет уропротеин Тамма–Хорсфалла, продуцируемый эпителием извитых канальцев почек. Различают гиалиновые, зернистые и восковидные цилиндры. Восковидные цилиндры свойственны тяжелому поражению почечной паренхимы.

Пиурический вариант мочевого синдрома сочетает в себе наличие у больного лейкоцитурии и патологической бактериурии. Этот вариант мочевого синдрома свойственен всем клиническим проявлениям ИМС от уретрита и цистита до пиелонефрита. Однако при ПИН в некоторых случаях, кроме выраженной лейкоцитурии, имеющей нейтрофильный характер, свойственна и протеинурия. Бактериурия при рано начатом лечении может не определяться. Обращая внимание на лейкоцитурию, следует учитывать, что у мальчиков теряемое нормальное количество лейкоцитов с мочой по пробе Нечипоренко может быть 1 тыс./мл, по пробе Аддис–Каковского — 1 млн/сут. Для девочек допустимым считается 2 тыс. лейкоцитов в пробе Нечипоренко и 2 млн/сут в пробе Аддис–Каковского.

Лейкоцитурия не нейтрофильного, а преимущественно лимфоцитарного характера свойственна абактериальному ТИН, может наблюдаться также при остром течении ГН. При ДН может появляться большое количество эозинофилов в моче, при этом имеет место и выраженная кристаллурия.

Второй компонент пиурического мочевого синдрома — бактериурия. В нормальных условиях у человека моча стерильная. Обнаружение в моче не менее 100 000 КОЕ/мл бактерий считается основанием для решения вопроса о наличии патологической бактериурии. Наиболее частым возбудителем микробно-воспалительного процесса в почечной паренхиме является *E. coli*. Именно присутствие этой микробной флоры в моче дает показатель наивысшей бактериурии. При наличии в моче протей, клебсиеллы, синегнойной палочки или других патогенных микроорганизмов их количество не имеет решающего значения, так как они могут вызывать патологический процесс при незначительном содержании в моче. Проследивая изменения бактериальной флоры мочи у детей с ИМС с 1995 по 2001 гг., И.Е. Данилова (2002) в одной из крупных московских больниц отметила, что частота обнаружения *E. coli* практически не меняется, но нарастает частота обнаружения протей.

В последнее десятилетие обращено внимание на необходимость при микробно-воспалительном процессе в почках учитывать этиологическую роль хламидий и уреоплазм, которые определяются в моче, причем чаще при наличии нейрогенной дисфункции мочевого пузыря [Белостоцкий В.М. и др., 1997]. Следует также исследовать при нефропатиях наличие в организме ребенка вирусов и не только гепатита, но и принадлежащих к семейству *Herpesviridae* (см. главу 6). Эти вирусы играют если не этиологическую, то патогенетическую роль в развитии ряда нефропатий [Шабалина Н.В. и др., 1996].

Мочевой синдром смешанного характера: в моче наблюдается повышенное количество по сравнению с нормой белка, а в осадке присутствуют эритроциты, лейкоциты, цилиндры. Как правило, развивается у детей с тяжелыми формами нефропатий — при смешанной форме ГН, нефритах, связанных с системными заболеваниями соединительной ткани и сосудов. Присоединение бактериурии в этих случаях говорит о наложении микробно-воспалительного поражения почек.

Кристаллурический вариант изменений в моче как самостоятельное состояние возможно при оксалатном, уратном диатезах, при цистинуриях, может быть при диатезах, «пограничном состоянии», под которым понимается отсутствие клинических, но присутствие тонких биохимических проявлений неблагополучия в организме ребенка. Но если развивается болезнь, то одновременно с большим количеством кристаллов, нередко крупных, агрегированных, отмечается гематурия и/или протеинурия. Возможно появление кристаллурии у ребенка с ГН, ТИН, ПиН — как следствие вторичных мембранно-патологических изменений.

Артериальная гипертензия и гипотензия. При патологии почек обращается внимание на наличие АГ. Но в детском возрасте, как при отсутствии патологии почек, так и при ее наличии, может быть не только АГ, но и артериальная гипотония. Как повышенное, так и пониженное АД — обычно проявления вегетососудистой дистонии, часто наблюдаемой в препубертатном и пубертатном периоде развития ребенка [Белоконь Н.А., Кубергер М.Б., 1987]. АГ — это стойкое повышение АД выше 95-го перцентиля для конкретного возраста и пола ребенка (табл. 9.1).

Таблица 9.1

Критерии АГ у детей различного возраста [Report of the Second Task Force on blood pressure control in children, 1987]

Возраст, лет	Систолическое АД при артериальной гипертензии	
	умеренной	выраженной
До 2	> 112	> 118
3–5	> 116	> 124
6–9	> 122	> 130
10–12	> 126	> 134
13–15	> 136	> 144
16–18	> 142	> 150

Стойкое снижение АД ниже 5-го перцентиля характеризует артериальную гипотонию. Проводя селективный скрининг детского населения при эпидемиологическом выявлении патологии ОМС, было обращено внимание, что артериальная гипотензия нередко присутствует у детей с наследственной и врожденной патологией почек [Игнатова М.С., Вельгищев Ю.Е., 1989]. При развитии приобретенных нефропатий наиболее часто отмечается АГ, причем на первых порах она может иметь латентное течение, т.е. улавливаться при исследовании СМАД. Выраженная АГ свойственна смешанной форме ГН, ОГН и БПГН. АГ появляется или проявляется и постепенно нарастает также при других прогрессирующих болезнях почек.

АГ — одно из распространенных состояний в различных странах мира, в том числе и в России [Оганов Р.Г., 1997]. Неудивительны и естественны усилия представителей разных медицинских специальностей найти причины развития этого тяжелого в прогностическом отношении состояния. Вслед за неудачами патофизиологического объяснения причин развития нарушений АД у человека возникла необходимость генетических исследований. Для этого имеются прямые основания: однотипность уровня АД у однояйцовых близнецов по сравнению с двуяйцовыми; различия в величине АД у родных детей по сравнению с приемными при равных условиях жизни. Но установить наличие единого гена как для развития АГ, так и артериальной гипотонии удастся только для редкой наследственной патологии [Lifton R.P., 1996] (см. главу 12).

В настоящее время идентифицировано 8 генов, которые ответственны за наследственные формы АГ, и 9 генов, мутация которых определяет развитие наследственной артериальной гипотензии. Обнаружить мутацию гена, который бы приводил к развитию эссенциальной гипертензии, пока не удастся. Однако вариант гипертензии с полидактилией наиболее близок по клиническим проявлениям и подверженности терапии иАПФ тому, что называется эссенциальной АГ.

При наследственных нефропатиях, наиболее частым из которых является СА в первой декаде жизни, АД, измеряемое однократно, не выявляет АГ, наоборот, часто определяется артериальная гипотензия. Но если использовать СМАД, то уже в раннем школьном возрасте можно выявить латентную гипертензию или изменение суточного ритма АД [Конькова Н.Е., 2002]. Явная АГ прослеживается после 12–15 лет.

К генетически детерминированным заболеваниям, проявляющимся артериальной гипотензией, относится прежде всего большая группа нефропатий, объединенных названием «синдром Барттера» по имени F. Bartter, впервые описавшего симптомокомплекс: гипокалиемический алкалоз при сниженном АД, но с повышением в крови уровней ренина, ангиотензина и альдостерона (см. главу 12). К синдрому Барттера примыкает и синдром Гительмана, для которого также характерен гипокалиемический алкалоз, артериальная гипотензия и повышение показателей РААС, но присутствуют изменения и магниевого обмена [Bettinelli A., Tsygin A., 2002]. Выделяется классический синдром Барттера, клинические симптомы его обычно проявляются после 1-го года жизни, и два так называемых «неонатальных» варианта, первые проявления которых отмечаются уже в период новорожденности.

Необходимо отметить, что все варианты синдрома Барттера могут быть диагностированы своевременно в палате новорожденных при исследовании у них в крови кислотно-основного равновесия и уровня калия крови. Своевременное назначение лечения позволяет избежать инвалидности.

Отечный синдром. Различают нефритические и нефротические отеки. Нефритические отеки развиваются обычно в условиях АГ и повышенной проницаемости сосудистой стенки. Располагаются они в области рыхлой соединительной ткани: вокруг глаз, в области стоп, брюшной стенки. Обычно они не резко выражены, о склонности к их образованию говорит проба Мак-Клюра, которая в норме равна приблизительно 40 мин. Нефритические отеки наблюдаются при остро протекающем нефрите, могут быть при остром развитии ТИН, при нефрите, связанном с системной патологией соединительной ткани или сосудов.

Нефротические отеки свойственны нефротическому синдрому.

Нефротический синдром — клинический симптомокомплекс, характеризующийся протеинурией (потеря с мочой 3 г белка и более у взрослых, ≥ 50 мг/кг/сут у детей), гипоальбуминемией, гиперлипидемией, отеками. С описанием НС можно встретиться уже в трактатах Гиппократов, который употреблял для этого болезненного состояния термин «водянка». Весьма образно S. Caneгон назвал НС «протеинурически-гипоальбуминемическим отеком» (1998). Однако не всегда НС бывает с выраженными отеками, существует безотечный НС [Матвеев М.П., 1975]. Поэтому следует выделять полный НС (с отеками) и неполный НС (без отеков). К последнему очень близко примыкает понятие «нефропатия с изолированной протеинурией». Но нередко изолированная протеинурия оказывается стадией полного или неполного НС. Существуют различные классификации НС, наиболее приемлемой, на наш взгляд, является выделение врожденного и инфантильного, первичного и вторичного НС (см. главы 15, 16).

Вариант классифицирования НС как клинического проявления нефропатии или самостоятельной болезни может быть представлен следующим образом.

Врожденный и инфантильный НС:

- финского типа с первичным поражением базальных мембран клубочковых капилляров и микрокистозом канальцев (мутация гена *NPHS1* на 19-й хромосоме);
- семейный, нередко связанный с мутацией гена *NPHS2* на хромосоме 1q25–1q31;
- семейный аутосомно-доминантный стероидрезистентный НС, связанный с мутацией гена *ACTN4*;
- НС и псевдогермафродитизм при болезнях Дениса–Драша и Фрайзера, зависящие от мутации *WT1*;
- при наследственных и хромосомных болезнях.

Первичный ГН, протекающий с НС:

- с минимальными изменениями в гломерулах;
- при фокально-сегментарном гломерулосклерозе/гиалинозе;
- при мембрано-пролиферативном ГН;
- мезангио-пролиферативном ГН;

- фибропластическом ГН;
- при мембранозной нефропатии;
- при ГН различных морфологических типов, ассоциированном с *Herpesviridae* (ВПГ 1-го и 2-го типов, ЦМВ, ВЭБ).

Вторичный нефротический синдром:

- при внутриутробных инфекциях (токсоплазмоз, ЦМВ, врожденный сифилис и др.);
- при инфекционных заболеваниях (туберкулез, малярия, гепатит В и С, сифилис, СПИД и др.);
- при системных заболеваниях соединительной ткани, системных васкулитах;
- при структурном дизэмбриогенезе почечной ткани, включая гипопластическую дисплазию;
- при болезнях обмена (нарушении метаболизма триптофана, гликогенозе, диабете, амилоидозе и др.);
- при тромбозе почечных вен;
- при наследственных болезнях и синдромах (Альпорта, Клиппеля–Треноне, галактосиалидозе, периодической болезни и др.);
- при хромосомных болезнях (синдром Орбели, болезнь Дауна и др.). В этих случаях может фигурировать как определение «врожденный, или инфантильный НС», так и термин «вторичный» при той или иной генной или хромосомной болезни.

Нефротические отеки развиваются из-за большой потери белка с мочой, вследствие чего возникает гипоальбуминемия и гиповолемия, которые и дают основу для выхода жидкости из сосудистого русла в интерстициальное пространство.

Отеки обычно рыхлые, бледного цвета, их расположение меняется с переменной положения тела (рис. 9.2). Кроме периферических отеков на лице, конечностях, в области мошонки, поясницы появляется жидкость в брюшной, плевральной, а в некоторых случаях и в перикардимальной полостях. Возможно инфицирование жидкости в полостях. Характерны для нефротической и смешанной формы ГН, но при смешанной форме ГН отеки могут иметь механизм нефритических и нефротических. В этих случаях требуется интенсивная диуретическая и гипотензивная терапия, так как развитие подобного рода отеков при наличии АГ чревато развитием эклампсии.

Синдром дизурических расстройств. Дизурические расстройства — собирательное понятие, включающее боль или резь при мочеиспускании, урежение или учащение мочеиспускания, дневное недержание мочи, энурез. Так как энурез имеет не только самостоятельное медицинское, но и социальное значение, в руководстве в главе 36 подробно разбираются причины энуреза и возможные пути его лечения. Дизурические симптомы нередко связаны не с патологией самой почки, а с дисфункцией в нервной системе. Акт мочеиспускания видоизменяется в различные периоды жизни ребенка. В первые месяцы жизни мочеиспускание осуществляется на основе врожденных безусловных рефлексов. По мере роста ребенка акт мочеиспускания превращается в сложный много-

этапный процесс, регулируемый различными участками нервной системы. Чаще дизурические проявления — это симптомы «нейрогенного мочевого пузыря» [Вишневский Е.Л. и др., 2004]. Нередко «нейрогенный мочевой пузырь» — проявление или причина ПМР. Следствием повторных приступов ИМС, как правило, в виде рецидивирующего пиелонефрита, у детей с ПМР может развиваться тяжелое склерозирующее поражение почечной паренхимы, называемой РН (см. главу 27).

Абдоминальный синдром. Боли в животе могут быть обусловлены разными причинами. Среди причин абдоминального синдрома нефропатии занимают далеко не последнее место. Это связано со своеобразием кровоснабжения почек, а также архитектоникой иннервационного аппарата, так как капсула насыщена нервными волокнами почки. При проведении селективного скрининга абдоминальный синдром позволял нередко выявить наличие у ребенка врожденной патологии почек, дисметаболических расстройств, латентно протекающей ИМС. Боли при растяжении почечной капсулы иногда воспринимаются ребенком как абдоминальные боли, но чаще они проявляются при перкуссии поясничного отдела (симптом поколачивания). Положительный симптом поколачивания всегда говорит о вовлечении почек в патологический процесс. Резкие боли, иррадиирующие в паховую область, чаще наблюдаются при МКБ, которая у детей нередко бывает следствием метаболических нарушений (см. главы 23, 24).

Стигмы дизэмбриогенеза (малые аномалии развития). В процессе эмбриогенеза происходит созревание различных органов и систем организма. Наличие множественных (более 5) стигм соединительнотканного дизэмбриогенеза (МАР) свойственно внутриутробному нарушению развития плода. Это может касаться формирования различных органов, не только ОМС, однако заинтересованность в процессе дизэмбриогенеза именно почек доказывается экспериментально [Schwab K. et al., 2003]. Причем наиболее существенным оказывается ранний период формирования органов. Именно в этот период одновременно с развитием ОМС происходит формирование фаланг пальцев, ушных раковин, глазной щели, костей черепа и других костей, изменения которых направляют мысль врача на возможность врожденного заболевания почек генетической или тератогенной природы. Наиболее часто при нефропатиях встречаются голическое нёбо, аномалии ушных раковин, укорочение мизинца, сандалевидная



Рис. 9.2. Массивные периферические отеки у ребенка с НС

пель. Дополнительный сосок, как правило, указывает на наличие врожденной аномалии ОМС.

Из соматических стигм со стороны сердца отмечается дополнительная трабекула и/или пролапс митрального клапана. Доказуемость подобной врожденной аномалии проверена зонографией сердца. При обследовании почек выявляется бугристый контур почек или остатки их врожденной дольчатости. Необходимо только иметь в виду, что дольчатость почек у ребенка первых лет жизни не является патологией. Нередки различные аномалии костей позвоночника, особенно часто в области сочленения позвоночника с тазом.

Синдром отставания роста и физического развития. Обычно отставание в росте или физическом развитии пытаются объяснить самыми разнообразными причинами, нередко эндокринологического характера. Для задержки роста и физического развития ребенка нефрологического генеза есть ряд причин:

1. Дизэмбриогенез, и в этих случаях речь идет о латентно протекающих наследственных или врожденных нефропатиях. Имеются сведения, что у детей с малым весом при рождении более тяжело протекают различные заболевания, в том числе и ГН, проявляющийся НС.
2. Отставание росто-весовых показателей у детей с наследственной патологии обмена, что нередко наблюдается при патологии почек [Барашнев Ю.И., Вельтишев Ю.Е., 1978].
3. Длительное использование преднизолона при ГН, протекающем с НС. Особенно опасно это в тех случаях, когда постоянно, на протяжении нескольких лет используется малая доза ГКС. Отставание роста, как проявление побочного действия ГКС, сопровождается выраженным ожирением и называется «экзогенным гиперкортицизмом». Нередко этот синдром обозначают как синдром Кушинга.
4. При скрытом течении нефропатии развитие синдрома азотемии. При этом нередко случаи, когда на отставание роста и развития обращается внимание именно при появлении азотемической интоксикации. В определенных случаях синдром азотемии может быть скрытым при адаптированности ребенка к болезненным проявлениям, существующим у него с первых лет жизни, но внешне мало проявляющим себя.

Необходимо подчеркнуть, что развитие азотемии параллельно с отставанием массо-ростовых показателей характерно для врожденной патологии почек. У ребенка даже при тяжелом течении ГН и появлении признаков почечной недостаточности рост и физическое развитие оказываются нередко не измененными.

Метаболический синдром. У детей с различными нефропатиями и особенно с теми, при которых длительно используются ГКС, возможно развитие метаболического синдрома. В современном понимании под метаболическим синдромом понимается наличие взаимосвязанных нарушений углеводного и жирового обмена, а также нарушение регуляции АД и снижение чувствительности тканей к инсулину [Синицин П.А. и др., 2008].

В метаболический симптомокомплекс входят:

- резистентность к инсулину и гиперинсулинемия;
- абдоминально-висцеральное ожирение;

- артериальная гипертензия;
- нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет 2-го типа;
- дислипидемия и атеросклероз, возможно раннее развитие ишемической болезни сердца с гипертрофией левого желудочка;
- гиперурикемия вплоть до подагры;
- микроальбуминурия;
- гиперандрогения.

Когда перечислишь все эти признаки, становится ясно, что у детей и особенно у подростков с АГ и нарушениями состояния пуринового обмена и РААС развитие метаболического синдрома более чем вероятно. Стоит вопрос о сахарном диабете 2-го типа, который до недавнего времени считался патологией взрослых людей. Но данные последнего десятилетия говорят о том, что эта болезнь поражает в последние годы и детей (особенно подростков) [Буторова С.А., 2001]. Возникновение у нефрологического больного метаболического синдрома требует соответствующего лечения, включающего препараты рено- и кардиопротективного действия.

Синдром острого поражения почек (ОПП). На II Международном совещании, посвященном острому поражению почек, было принято название АКІ (в переводе на русский ОПП) [Bellomo R. et al., 2004]. RIFLE — аббревиатура классификации ОПП, в основе которой лежит снижение креатинина, СКФ, диуреза, где:

- R — Risk (риск) — повышение уровня креатинина в 1,5 раза, снижение СКФ > 25%, диуреза < 0,5 мл/кг/ч в течение 6 ч;
- I — Injury (повреждение) — повышение уровня креатинина в 2 раза, снижение СКФ > 50%, диуреза < 0,5 мл/кг/ч в течение 6 ч;
- F — Failure (недостаточность) — повышение уровня креатинина в 3 раза, снижение СКФ > 75%, диуреза < 0,3 мл/кг/ч в течение 24 ч или анурия более 12 ч;
- L — Loss (потеря функции почки) — полная потеря функции почек в течение более 4 нед.;
- E — ESRDa (терминальная ХПН) — полная потеря функции почек в течение более 3 мес.

Клинические проявления ОПП близки к тем, которые описываются при остром ТИН (см. главу 26). В настоящее время проводятся эпидемиологические исследования с целью определения частоты ОПП, получения данных по клинической характеристике этого состояния при использовании нефротоксичных медикаментов и возможности развития у таких больных ХБП. Наиболее часто (8–30%) ОПП развивается у детей в педиатрических реанимационных стационарах, особенно у недоношенных детей, перенесших хирургическое вмешательство на сердце или родившихся в тяжелой асфиксии. Определены нефротоксичные медикаменты, среди которых оказались иАПФ, БАПН, многие антибиотики, антипиретики и сульфаниламиды, способные привести к развитию следующих патологических состояний:

- преренальной недостаточности;
- острому тубулярному некрозу;

- острому интерстициальному нефриту;
- тубулярной обструкции, сосудистому поражению в связи с гиперсенсibilизацией;
- тромботической ангиопатии.

Эти данные приводятся L. Patzer (2008) на основании уже имеющихся в литературе сведений. Кроме того, существуют нефротоксины, которые могут вызвать ОПП у ребенка при укусе пчелы, змеи, паука и др.

Проблема ОПП весьма актуальна в нефрологии и педиатрии, поскольку риск развития ХПН при этом очень высок. На основании новейших исследований в геномике и протеомике найдены методы ранней диагностики ОПП. Они включают в себя исследование плазмы крови путем определения NGAL (нейтрофильного желатиназо-ассоциированного липокалина) и цистатина С, в моче — NGAL, ИЛ-18 и КИМ-1 (молекула пораженной почки). Определение этих биомаркеров нацелено на выявление начальной стадии ОПП [Nguyen M., Devarajan P., 2008].

Синдром азотемии. Повышение в крови креатинина, мочевины и других продуктов азотистого обмена характеризуют синдром азотемии, связанный с расстройством функционального состояния почек. В настоящее время большое внимание обращается на СКФ, которую высчитывают по формуле Шварца для детей и подростков (см. главу 7). Новое нефрологическое понятие — ХБП — нацеливает врачей на внимательное наблюдение за состоянием гомеостаза у больного, причем градация степени ХБП ведется именно по величине СКФ (см. главу 29). В некоторых случаях синдром азотемии протекает бессимптомно или малосимптомно. В своем выступлении на Конгрессе нефрологов в 2005 г. О.И. Ярошевская продемонстрировала истории болезней 9 детей, у которых даже не подозревалась болезнь почек и не делались анализы мочи, а синдром азотемии был выявлен только при поступлении в нефрологическое отделение многопрофильной детской больницы Москвы с нефрологическим диагнозом.

Почечная недостаточность — это нарушение гомеостатических функций почек с развитием азотемии, нарушениями электролитного состава крови, равновесия кислот и оснований, развитием анемии, АГ, остеопатии, иммунодефицитного состояния и других проявлений патологии в связи с невозможностью почек выполнять свои основные функции. Выделяется транзиторная (функциональная) недостаточность почек, которая может наблюдаться в период новорожденности из-за выключения плаценты как органа, выводящего из организма ребенка в антенатальном периоде продукты метаболизма. Может быть временное нарушение функции почек в острый период нефрита при выраженной АГ и наличии отеков. В этих случаях обычно употребляется термин «недостаточность острого периода». Органическая почечная недостаточность разделяется на ОПН и ХПН.

Острая почечная недостаточность — синдром внезапного выключения функции почек, когда мочевины крови превосходит 16,5 ммоль/л, олигоанурия ниже 300 мл/м²/сут. Выделяют: преренальный, ренальный, постренальный варианты

ОПН. Аренальная ОПН может быть при врожденном отсутствии почек, травматическом или послеоперационном их удалении (см. главу 30).

Хроническая почечная недостаточность — синдром необратимых нарушений почечных функций, возникший при тяжелом прогрессирующем заболевании почек. Обычно это исход нефропатии. Но в последние годы наблюдается увеличение числа случаев ПМР и его исхода в РН. РН нередко относят к уропатиям, поэтому на первое место по частоте ХПН выходят уропатии (табл. 9.2).

Таблица 9.2

Причины развития тХПН (в %) [по данным Е.А. Молчановой и соавт. (Россия, 2004) и Pape L. et al. (Германия, 2004)]

Причина ХПН	Россия, n = 296	Германия, n = 104*
Обструктивные уропатии	43	40
Гипоплазии/дисплазии	16	13
Хронический гломерулонефрит	15	5
Наследственные нефриты	6	3
Пиелонефрит/интерстициальный нефрит	6	–
Поликистоз почек	6	3
Гемолитико-уремический синдром	3	4
Системные болезни	2	–
Нефронофтиз	–	15
ВОР-синдром	–	3
Другие причины	3	14

* Всем детям с тХПН проведена трансплантация почки.

Считается целесообразным выделять тотальную ХПН, когда нарушены все гомеостатические функции почек и парциальную (тубулярную) ХПН, когда длительно сохраняется нормальным АД и креатинин крови. Правда, в терминальной фазе ХПН (тХПН) обычно и при парциальной ХПН наблюдается тотальное изменение гомеостатических параметров. При нефропатиях развитие почечной недостаточности проходит несколько стадий: парциальных нарушений (ПН) функции от изолированных, а затем комбинированных гломерулярных и тубулярных, до тХПН, требующей заместительной терапии [Хроническая почечная недостаточность у детей, 1986]. Группами риска для развития ХПН в детском возрасте являются такие наследственные нефропатии, как кистозная дисплазия, АРПКБ, нефронофтиз 1-го и 2-го типов.

Девочка Л. поступила под наше наблюдение в возрасте 1 год 8 мес., когда после бронхита у нее были обнаружены изменения в моче и гипохромная анемия. Отмечались симптомы интоксикации, мышечной гипотонии, множественные стигмы дизэмбриогенеза. При УЗИ обнаружено обратное расположение печени и селезенки, последняя представлена 6 округлыми образованиями. Почки значительно увеличены в размерах, паренхима плотная, не дифферен-

цируется на слои. В паренхиме обеих почек определяются крупные до 1,5 см в диаметре кисты. При эхокардиографическом обследовании выявлено открытое овальное окно, пролапс митрального и трикуспидального клапанов. В моче белок до 0,613 г/сут, гипоизостенурия. Выражена анемия, декомпенсированный метаболический ацидоз, креатинин крови 136 мкмоль/л. СКФ — 30,9 мл/мин. Сочетание почечного поликистоза с ранним развитием ХПН, обратным расположением внутренних органов позволило поставить диагноз нефронофтиз 2-го типа [Аксенова М.Е. и др., 2005]. Через 4 мес. у ребенка креатинин крови достиг 424 мкмоль/л, развились гиперкалиемия, метаболический ацидоз. Несколько месяцев девочка была на постоянном перитонеальном диализе. Большой проведена родственная трансплантация почки. Состояние ребенка через полтора года после трансплантации почки удовлетворительное.

В некоторых случаях при СА наблюдается развитие ХПН в возрасте до 15 лет. Среди нефропатий приобретенного генеза наиболее угрожаемыми в плане развития ХПН в детском возрасте является смешанная форма ГН, СРНС наследственного и приобретенного генеза. Чаще при нефробиопсии при этом выявляется ФСГС, нефрит при системных заболеваниях соединительной ткани и сосудов (см. главу 31).

Факторами риска развития ХПН в детском возрасте вне зависимости от нозологической формы патологии почек оказываются:

- наличие в семье случаев ХПН с летальными исходами в детском и подростковом возрасте;
- раннее начало нефропатии, прогрессирующее течение с быстрым снижением почечных функций;
- обнаружение при биопсии признаков дизэмбриогенеза и/или ФСГС;
- наличие стойкого гипоиммунного состояния с признаками аутоагрессии;
- нарастающая нестабильность цитомембран при отсутствии семейного предрасположения к дисметаболической нефропатии.

Принципы диагностики. Определение патологического синдрома является основой синдромно-нозологической диагностики заболевания [Мухин Н.А. и др., 2008].

Диагностическая процедура может различаться в зависимости от того, имеются ли выраженные клинические проявления болезни или заболевание выявлено случайно при эпидемиологическом обследовании и носит характер латентного, скрытого процесса. При манифестирующем течении заболевания ребенок должен быть госпитализирован. В стационаре кроме диагностических процедур проводится вначале посиндромное, а затем по показаниям патогенетическое лечение. Если необходимо выявить латентное, скрытое развитие нефропатии, важно использовать признаки селективного скрининга. К ним относятся: наличие в семье заболевания ОМС, обнаружение у ребенка $MAP \geq 5$, рецидивирующего абдоминального синдрома, не требующего хирургического вмешательства, склонности к артериальной гипертензии или гипотонии [Боровикова М.П., 1983]. Обнаружение трех из перечисленных признаков, как

правило, сопровождается выявлением патологии почек. Это, в свою очередь, требует госпитализации и определения сущности болезненного процесса и при необходимости соответствующего лечения.

По мере развития болезненного процесса клиническая и морфологическая картина могут трансформироваться, на имеющийся врожденный патологический дефект нередко наслаивается иммунный процесс или микробно-воспалительное заболевание. Возможно развитие при имеющейся наследственной нефропатии приобретенной, в этих случаях обычно говорится о сочетанной патологии почек. Возможно сочетание иммунной и микробно-воспалительной нефропатии: ГН и ПиН. Задача врача — своевременное выявление новых клинических симптомов, их сопоставление с уже имеющимися; и надо не бояться изменять диагноз, что может способствовать правильному лечению пациента. Обычно требуется выставлять код болезни по существующей в данный момент классификационной схеме. В настоящее время существует 10 пересмотров МКБ. Вслед за ними появится 11-й и следующие пересмотры, они, по-видимому, будут более точно отражать суть болезней, в них будут содержаться заболевания, о которых в настоящее время мы только догадываемся. На официальные пересмотры болезней необходимо ориентироваться, давая отчеты о характере болезней в стационарах, в которых находятся нефрологические больные. Но это не должно отвлекать врача от стройной системы обследования больного и решения новых диагностических задач, которые появляются по мере развития медицины и определения новых патологических состояний, что лежит в основе правильного лечения больного ребенка.

Глава 10

ПРОБЛЕМЫ КЛАССИФИКАЦИИ, ТЕРМИНОЛОГИИ И НОМЕНКЛАТУРЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

М.С. Игнатова, Ю.Е. Вельтищев

Первая попытка классифицировать болезни почек может быть связана с именем Ричарда Брайта (1827). Именно он, представив клинические и патологоанатомические признаки поражения почек, высказался о неоднородности нефропатий. Р. Брайт начал дискуссию: двустороннее неструктивное поражение почек, обозначаемое как нефрит, при многообразии его проявлений является единым заболеванием или различными болезнями со своими этиологией и патогенезом.

Терминология. На протяжении более века наиболее распространенными диагнозами заболеваний почек были: нефрит, нефроз, пиелит (последний позднее заменен термином ПиН). Нефрит и нефроз связывали с иммунологическими сдвигами в организме больного, а пиелит (ПиН) — с микробной инвазией. По мере развития нефрологии, использования нефробиопсий начали выделять ГН и гломерулопатии, причем в обоих случаях речь шла о первичном поражении гломерулярного аппарата почек. При наличии клинических и морфологических признаков воспаления диагностировался ГН. Определяющим при постановке диагноза ГН нередко являлось наличие ИФ при обследовании морфологических данных, полученных при биопсии почек. В тех случаях когда гломерулярное поражение не проявлялось воспалительной реакцией, в диагнозе фигурирует термин «гломерулопатия». Однако отсутствие свечения при ИФ не всегда доказательно для исключения наличия у больного ГН. Большое значение придается данным ЭМ-исследований почечной ткани.

В первой половине XX в. появился термин НС, который нередко заменяется некоторыми авторами термином «липидный нефроз», что далеко не всегда верно, так как нефроз — это первичное заболевание тубулярного отдела нефрона, а НС либо самостоятельное генетическое заболевание, либо клиническое проявление ГН (см. главу 16). Обычно появление термина НС связывают

с именем Nonnenbruch (1949). Однако впервые этот термин употребил крупнейший нефролог XX в. Е.М. Тареев в 1929 г. в своей монографии «Анемия брайтиков». В последние годы термин «нефрит» приобрел несколько другое значение, так как его стали употреблять и в тех случаях, когда имеет место поражение гломерул и тубулоинтерстиция. Все шире в настоящее время стали пользоваться термином «нефропатия». Этот термин употребляется в нескольких случаях:

- когда после обследования диагноз остается неясным;
- у больных, у которых имеются обменные нарушения типа дисметаболических расстройств с кристаллуриями (см. главу 23);
- при наличии дизэмбриогенеза почек типа гипопластической дисплазии.

По мере развития нефрологии обобщающие термины постепенно наполняются содержанием, чему способствует развитие биохимии, иммунологии и гистологических возможностей при проведении нефробиопсий.

Классификация. В начале XXI в., пожалуй, можно ответить на вопрос Р. Брайта в том смысле, что для нефрита, который в настоящее время обозначается как ГН, свойственны различные морфологические проявления, что нередко связано с разными этиологическими воздействиями и неоднородным патогенезом. Более того, становится ясным, что при различных гистологических изменениях в гломерулах, разных этиологических и патогенетических факторах развития ГН появляется платформа для дифференцированного подхода к лечению. Именно поэтому нередко термин «гломерулонефрит» заменяется термином «гломерулонефриты», что подчеркивает гетерогенность данного заболевания. Но в клинической практике предпочтительнее термин «гломерулонефрит», не исключающий неоднородности его происхождения.

По мере развития нефрологии постоянно увеличивается количество нозологических форм заболеваний. Процесс увеличения числа нефрологических групп связан с естественной эволюцией, происходящей в том числе из-за обнаруживаемых новых мутаций генов, очевидно ускоренных в условиях неблагоприятных экологических воздействий на человеческий организм. Параллельно с этим происходит выделение новых болезней в связи с возможностями углубленного изучения патогенеза болезней почек, протекающих бессимптомно либо имеющих косвенные указания на нефрологическую патологию. По-видимому, именно поэтому авторы термина «хроническая болезнь почек» подчеркивают, что 3-я степень ХБП может протекать без типичных для нефропатий симптомов, а только со снижением СКФ.

В последние годы в нефрологии появляется много новых нозологических терминов, связанных с развитием генетики. Одновременно с объединением синдромов с формированием представлений о едином заболевании на основании единых мутаций генов, определенных для них, другие нозологические формы, длительно существовавшие как единое заболевание, распадаются на новые нефрологические болезни, требующие различного терапевтического подхода. Ярким примером тому стало выделение СА и БТБМ из многочисленных патологических состояний, протекающих с гематурией (см. главу 14). И наконец,

современные иммунологические и гистологические исследования позволили выделять почечный процесс как первичное заболевание и вторичное, связанное с системными болезнями соединительной ткани и сосудов. Но классификации всех нефрологических заболеваний по иммунологическому и морфологическому принципу себя не оправдывают. Эти классификации касаются определенных нозологических форм патологии и не могут распространяться на другие патологические процессы, связанные с различными этиологическими и патогенетическими характеристиками (см. классификации ГН, ТИН). Открытие генома человека, которое произошло на рубеже XX и XXI в., казалось бы могло дать своеобразную классификацию нефропатий с точки зрения изученных генов. Это и попробовали представить на очередном Международном конгрессе педиатров-нефрологов в Сиэтле (США) в 2001 г.

Моногенные заболевания почек, гены которых идентифицированы

Гломерулярные:

- врожденный НС финского типа;
- ФСГС со стероидрезистентным НС;
- синдром Альпорта;
- синдром *nail patella*;
- средиземноморская лихорадка.

Кистозные:

- АДПП 1-го и 2-го типа;
- нефронофтиз 1-го типа;
- синдром Bardet–Biedle, 6-го типа.

По этому же принципу выделили нефрологическую патологию, протекающую как тубулопатии и опухолевые болезни почек. Но это опять была попытка классифицировать отдельные формы болезней, не давая перечня всего многообразия нефрологической патологии. Разбирая пример морфологической классификации ГН, можно обратить внимание на возможную динамику морфологических проявлений, которые по-разному должны трактоваться нефрологами с точки зрения терапии.

Можно взять пример: ФСГС/Г — одно из наиболее серьезных гистологических поражений почечной паренхимы при ГН. Однако известно, что в некоторых случаях нефрологическое заболевание, проявляющееся НС, начинается с минимальных изменений, определяемых при морфобиоптическом исследовании почечной ткани, а затем по мере развития болезни выявляется мезангиальная пролиферация. Повторные нефробиопсии обнаруживают наличие ФСГС [Wroeger M. et al., 1998]. Но если речь идет о минимальных изменениях в гломерулах, то назначение ГКС не только оправдано, но прямо показано. В то же время наличие ФСГС — нередко проявление наследственного НС, где ГКС противопоказаны, а проявление ГН в виде ФСГС требует комплексной ИСТ, не всегда приводящей к ремиссии. Установлена генетическая гетерогенность ФСГС, зависящая от состояния генов белков, входящих в состав БМ, подоцитов и эндотелия клубочковых капилляров. Во всех случаях морфобиоптического выявления ФСГС необходимо молекулярно-генетическое обследование больного [Woroniecki R.P., Корр J.B., 2007]. Поэтому установление

только морфологического диагноза не решает проблемы ни классификации, ни терапии больного.

По-видимому, мы сейчас находимся в той точке нефрологического пути, когда должны обращать внимание на самые разнообразные клинические выражения патологии. В частности, известно, что при наследственных и врожденных нефропатиях очень много сходных клинических признаков: наличие МАР, снижение почечных функций по тубулярному типу, случайность выявления заболевания и торпидность течения заболевания (табл. 10.1).

Таблица 10.1

Характер течения наследственных и приобретенных нефропатий

(по данным МНИИ П и ДХ)

Нозологическая форма (n)	Выявление случайное, %	Торпидное течение, %	Развитие ХПН, %
Наследственный нефрит (170)	78	75	6,5
Гломерулонефрит (561)	9,6	22,8	3,7
Дисплазия почек (80)	74,4	74	41
Тубулоинтерстициальный нефрит (97)	36	27	3

В данной таблице приведены сравнения течения НН и ГН, обусловленного иммунными сдвигами. Второе сравнение касается детей с почечной дисплазией, подтвержденной морфобиоптическими данными, и ТИН, который рассматривается как приобретенное заболевание.

Нельзя исключать из номенклатуры заболеваний почек уропатий, особенно обструктивных состояний, так как их прогрессирование ведет к поражению почечной паренхимы, что чревато развитием почечной недостаточности. В этих случаях речь идет о сочетании уропатий с нефропатиями.

В связи с близкими клиническими проявлениями многих наследственных и врожденных нефропатий нами [Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е., 1989] решено было представить номенклатуру нефрологических заболеваний, объединяя эти группы патологии.

Естественно, в настоящее время номенклатура нефро- и уропатий дополнена новыми данными.

Номенклатура нефро- и уропатий (по М.С. Игнатовой, Ю.Е. Вельтищеву, 1989, с дополнениями):

I. Нефро- и уропатии врожденные и наследственные.

1. Нефро- и уропатии при анатомических аномалиях почек:

- количественные (агенезия, аплазия, добавочная почка, удвоение);
- позиционные (дистопия, нефроптоз, ротация);
- нарушение формы (подковообразная, L- и S-образные почки);
- изменения мочеточников, мочевого пузыря и уретры (количества, калибра, формы);
- изменения почечных сосудов (артериальных, венозных, лимфатических);
- нарушение иннервации ОМС, нередко с синдромом НДМП и энуреза.

2. Нефропатии при паренхиматозных аномалиях почек:

- кистозные:
 - поликистозная болезнь почек: АДПКБ и АРПКБ;
 - комплекс медуллярных кистозных болезней, включающих нефронофтиз I, II, III, IV типов, синдром Сениора и другие кистозы в сочетании с аномалиями различных органов;
 - врожденный НС финского типа;
 - кистозные дисплазии;
 - гломерулярные кистозы;
- бескистозные:
 - олигонефрония, олигомеганефрония;
 - сегментарная гипоплазия (болезнь Аск–Упмарка);
 - при гипопластической дисплазии почек;
 - рефлюкс-нефропатия (сочетание врожденного ПМР с повторными атаками ПиН и развитием очагов нефросклероза).

3. Нефропатии при клеточных, субклеточных, мембранных аномалиях почек, связанных, как правило, с мутацией определенных генов:

- наследственный нефрит (синдром Альпорта);
- болезнь тонких базальных мембран;
- НС наследственный (мутация гена *NPHS1* — финский тип, мутация *NPHS2* — СРНС с ФСГС и др.);
- НС при наследственных болезнях:
 - аутосомно-доминантный семейный НС;
 - аутосомно-рецессивный семейный НС;
 - при галактосиалидозе;
 - при синдроме Галловей–Моват;
 - при синдроме Секкеля;
 - при синдроме Клайнфельтера;
 - при синдроме Коккейна;
 - при синдроме Лоу;
 - при синдроме Орбели;
 - при синдроме Шерешевского–Тернера;
 - при синдроме Шимке;
 - при синдроме Дениса–Драша;
 - при синдроме Фрайзера.

4. Тубулопатии первичные:

- с преимущественным поражением проксимальных канальцев:
 - болезнь и синдром де Тони–Дебре–Фанкони;
 - глицинурия;
 - цистинурия;
 - фосфат-диабет;
 - почечный тубулярный ацидоз II типа (младенческий);
 - почечная глюкозурия и др.;
- с преимущественным поражением дистального канальца:
 - почечный тубулярный ацидоз I типа;

- нефрогенный несахарный диабет;
 - псевдогипоальдостеронизм;
 - с нарушением реабсорбции натрия в эпителиальном натриевом канале кортикальной части собирательных трубок:
 - с артериальной гипертензией (синдром Лиддла, гиперальдостеронизм и др.);
 - с артериальной гипотензией (синдромы Барттера, синдром Гительмана);
 - с повреждением всего канальцевого аппарата (нефронофтиз).
5. Тубулопатии вторичные при наследственной патологии обмена веществ:
- дисметаболические нефропатии с кристаллуриями;
 - оксалатная нефропатия (наследственная первичная — гипероксалурия I, II типов);
 - дисметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией;
 - уратная (подагрическая) нефропатия.
6. Нефропатии при наследственной системной патологии:
- болезнь Фабри;
 - туберозный склероз;
 - другие (редкие).
7. Нефро- и уропатии при хромосомных болезнях.
8. Амилоидоз наследственный.
9. Эмбриональные опухоли почек (опухоль Вильмса).
- II. Приобретенные заболевания почек (нередко мультифакторные).
1. Диффузный гломерулонефрит:
- гематурическая, нефротическая, смешанная формы (после проведения нефробиопсии указывается морфологический вариант поражения);
 - острый постстрептококковый нефрит.
2. ПиН: первичный и вторичный (обструктивный — при уропатии; метаболический; обструктивно-метаболический). При яркой острой манифестации, наблюдаемой впервые, ставится диагноз «острый пиелонефрит».
3. ТИН (абактериальный). Может иметь острое и хроническое течение. Тубулоинтерстициальный компонент в развитии различных нефро- и уропатий обычно определяет прогноз болезни при их прогрессировании.
4. Вторичные заболевания почек при:
- системных васкулитах, системных заболеваниях соединительной ткани, патологии системы крови;
 - острых бактериальных инфекциях (постскарлатнозный нефрит, нефропатия при дифтерии);
 - вирусных инфекциях (простого герпеса, ЦМВ, ВЭБ, ОРВИ);
 - хронических инфекциях (при бруцеллезе, малярии, иерсиниозе). Особое место занимает туберкулезная инфекция, которая приводит не только к органному туберкулезу почек, но ТИН при туберкулезной интоксикации;

- при гиперкоагулемических нарушениях гомеостаза (ГУС, тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура);
 - при сахарном диабете (диабетический гломерулосклероз);
 - при лекарственных болезнях;
 - при ожоговой болезни;
 - при дизбактериозах (кандидоз почек);
 - при хронических болезнях печени (часто при хронически активном гепатите);
 - при аллергиях (НС при атопии). Чаще не выносится отдельно, а идет в рубрике НС при гломерулонефрите.
5. Травмы почек и органов мочевого выведения.
 6. Мочекаменная болезнь (часто исход дисметаболических нефропатий).
 7. Опухоли почек (исключая эмбриональные).
 8. Острый некронефроз (при отравлениях, интоксикациях, операциях).
 9. Синдромы: легочно-почечный (синдром Гудпасчера), синдром Вегенера и другие обычно АНЦА-положительные.

III. «Сочетанная патология почек»*.

В настоящее время, когда широко пропагандируется введение в нефрологию понятия «Хроническая болезнь почек» (см. главу 29), естественно относить все или почти все из перечисленных в номенклатуре нефро- и уропатий, возникших в детском возрасте, к ХБП. Изменяющиеся классификации болезней и летальности человека могут помочь при статистической обработке заболеваний, возникающих у детей и взрослых пациентов, но не могут представить все болезни почек, так как их число постоянно растет. Серьезные научные исследования постепенно вскрывают их причины. Терапевтическая тактика, длительное время имеющая эмпирический характер, постепенно получает научное обоснование. В настоящее время мы пользуемся МКБ-10, но не далеко то время, когда на смену придет следующий пересмотр классификации болезней, чем будут, очевидно, пользоваться врачи в середине этого столетия.

* Под сочетанной патологией почек понимается наличие у одного пациента двух и более патологических процессов: ГН и пиелонефрит, ГН и амилоидоз, ГДП и нефрит при геморрагическом васкулите и т.д.

A faint, light blue-tinted microscopic image of kidney tissue, showing various cellular structures and tubules, serves as the background for the text.

ЧАСТЬ III

**ВРОЖДЕННЫЕ
И НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ
ПОЧЕК**

До настоящего времени в литературе существует путаница в терминах: семейная, наследственная, врожденная патология ОМС. Это не значит, что у одного и того же больного не может быть заболевания, которое является семейной, наследственной и врожденной патологией. Но под семейной нефропатией понимается наличие болезни почек у нескольких членов семьи. Эти заболевания могут быть наследственными и/или врожденными, но могут зависеть от однотипных неблагоприятных внешних воздействий: нерационального питания, места проживания в экологически загрязненном регионе, одномоментном или последовательном заражении однотипными вирусами или бактериями. В подобной ситуации можно лишь утверждать, что в данной семье почки являются органом-мишенью.

Когда речь идет о врожденном заболевании, то имеется в виду обычно врожденные пороки развития, т.е. стойкие морфологические изменения органа (органов), выходящие за пределы возможных вариаций строения, возникающие внутриутробно. Пороки развития могут быть генетически обусловлены или связаны с тератогенными влияниями на плод, включая внутриутробное инфицирование. Врожденными являются и наследственные нефропатии, хотя время проявления патологии может заметно различаться. Врожденными пороками развития почек и органов мочевого выделения занимаются обычно хирурги-урологи до того периода времени, пока не произойдет изменение функции почек в связи с нарушениями в почечной паренхиме. Выделяют:

- *агенезию* — полное врожденное отсутствие органа;
- *аплазию* — врожденное отсутствие органа с наличием его сосудистой ножки, возможно сохранение мочеточника;
- *дисплазию* — нарушение органогенеза, чаще проявляется нефропатией, но при наличии анатомического дефекта строения ОМС, как правило, при гистологическом исследовании удаленного участка почки или коррекции органа мочевого выделения выявляются у таких пациентов и элементы дисплазии;
- *гипоплазию* — недоразвитие органа, дефицит относительной массы или размеров органа, превышающий отклонение в две сигмы от средних показателей для данного возраста, выделяют:
 - простую гипоплазия — не сопровождается нарушениями структуры органа;
 - диспластическую — сопровождается нарушениями структуры органа, сочетание нерезко выраженной гипоплазии и дисплазии.

Последний вариант патологии, названный «гипопластическая дисплазия почек» (рис. III.1–III.3), проявляет себя наличием нефропатии [Игнатова М.С., Клембовский А.И., 1978]. Проблема хирургического вмешательства у таких больных не стоит.

В последние годы все чаще приходится сталкиваться с наследственными нефропатиями, которые являются заболеваниями, связанными с мутацией одного или нескольких генов. Различают аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные и X-сцепленные заболевания. Можно согласиться с мнением ведущего генетика нашей страны Н.П. Бочковым, что экзогенная причина болезни — это



Рис. III.1. Участок мезенхимы в ткани почки у ребенка с гипопластической дисплазией почек (гематоксилин и эозин, $\times 20$)

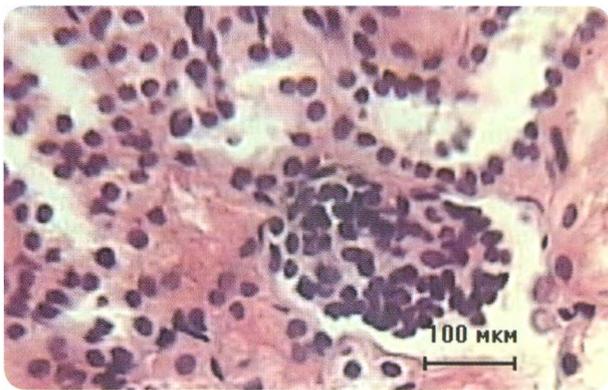


Рис. III.2. Фетальные гломерулы у ребенка с гипопластической дисплазией почек (гематоксилин и эозин, $\times 40$)

отравление, ожог, травма, укус ядовитого животного. Развитие патологии в таких случаях не связано непосредственно с генной регуляцией, однако процесс репарации возникшего заболевания, в том числе нефрологического, определяется характером генотипа пострадавшего.

При классифицировании наследственных нефропатий могут быть применены различные подходы. По мере накопления данных о мутациях генов и продуктов гена, которые ответственны за развитие патологии, появляются соответствующие классификации. Но они обычно касаются нескольких наследственных нефропатий. Можно классифицировать наследственные нефропатии на основании ведущего клинического признака заболевания. В этом отношении значимыми оказываются:

- артериальная гипертензия или гипотензия;
- наличие кистозных образований в почках;

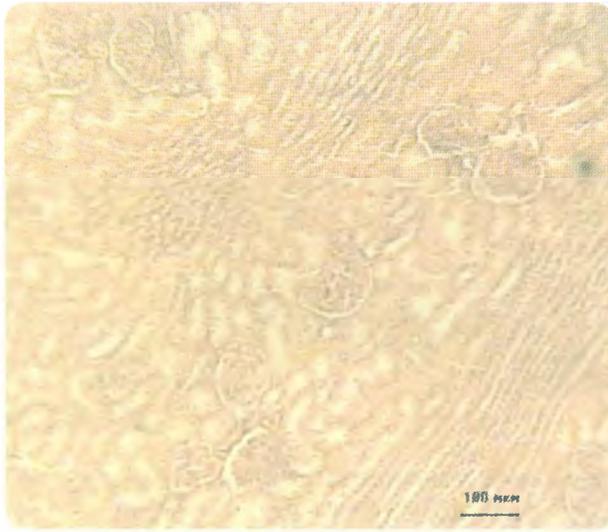


Рис. III.3. Сближенное, гроздевидное расположение клубочков у ребенка с гипопластической дисплазией почек (гематоксилин и эозин, $\times 10$)

- гематурия;
- нефротический синдром.

Подобная классификация может нацелить практикующих врачей, которые выявив основной симптом заболевания, прилагают усилия для дальнейшей идентификации болезни. Наиболее изучены и, пожалуй, наиболее распространены наследственные гематурические нефропатии: СА и БТБМ, а также генетически детерминированный НС.

Глава 11

ДИЗЭМБРИОГЕНЕЗ. БОЛЕЗНИ ПОЧЕК НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ

М.С. Игнатова

Нарушения эмбриогенеза почки. Антенатальное развитие ребенка разделяется на эмбриональный и фетальный периоды. Основной органогенез мочевой системы формируется в эмбриональный период, хотя фетальный период вносит также определенный вклад в формирование органов мочевой системы. Количество нефронов — основных действующих элементов почки — останется прежним на всем протяжении жизни, если нет заболеваний, которые вызывают их склерозирование и потерю функции. В последние годы выяснено, что в антенатальном периоде может закладываться меньшее число нефронов, чем это наблюдается обычно. И это малое количество нефронов нередко определяет уровень артериального давления у взрослых [Schreuder M.F., Nauta J., 2007]. Существует заболевание, при котором число нефронов ограничено, — это олиgoneфрония, когда гломерулы расположены далеко друг от друга в связи с их уменьшенным количеством. Нередким оказывается олигомеганефрония, когда уменьшено количество гломерул, но они значительно крупнее обычных. Это происходит в связи с процессом гиперфильтрации из-за врожденной недостаточности числа нефронов.

На развитие почки в детском возрасте, у подростков и взрослых влияет фетальный объем почки. Этот вывод сделан на основании двукратного доплеровского исследования 1215 беременных женщин в тех случаях, когда в фетальном периоде отмечалось уменьшение объема почки. Следствием этого оказывается уменьшение размеров почек у родившегося ребенка, что чревато развитием нефропатий в более старшем возрасте. Таково мнение группы B.D. Verburg и соавт. (2007). Большое значение в развитии почки в постнатальной жизни имеет состояние подоцитов в антенатальном периоде развития ребенка. Эти данные представлены S.J. Shanrland и соавт. (2007) в экспериментальной работе с куль-

турой подоцитов, которые позволяют делать выводы о функции этих важных клеток в почке, как нейронов в головном мозге и кардиомиоцитов в сердце.

В общей сложности в формировании ОМС участвует более 200 генов [Папаян А.В., Стяжкина И.С., 2002]. В ESPN Handbook A. Oner и R. Salamon (2002) выделяют часть генов, которые были известны как причина дизэмбриогенеза у человека и причина мутации у крыс (табл. 11.1). В последующие годы сведения о причинах дизэмбриогенеза продолжают пополняться.

Таблица 11.1

Гены, вовлеченные в онтогенез почек

Гены	Тип протеина	Мутация у крыс	Дизэмбриогенез у человека	Локус
<i>PAX2</i>	Фактор транскрипции	Агенезия почек	Почечно-колобошный синдром	10q13
<i>WT1</i>	Фактор транскрипции	Отсутствие метанефрогенной мезенхимы	Дениса–Драша и Фрайзера синдромы	11p13
<i>EYA1</i>	Данных нет	Агенезия почек	BOR-синдром	8q13
<i>KAL1</i>	Молекула адгезии	Нет данных	Синдром Кальмана	Xp22
<i>HNF18</i>	Фактор транскрипции	Нет данных	Гипоплазия почки, диабет	17q21
<i>SALL1</i>	Фактор транскрипции	Нет данных	Townes–Brokes-синдром	16q12
<i>GDNF</i>	Фактор роста	Почечная дисплазия, агенезия	Данных нет	5p13
α_3 - β -интегрин	Молекула адгезии	Отсутствие уретральной мезенхимы	Данных нет	10
<i>BMP7</i>	Фактор роста	Почечная гипоплазия	Данных нет	20
<i>WN14</i>	Экстрацеллюлярный сигнализующий фактор	Отсутствие метанефрогенной мезенхимы	Данных нет	—

В развитии мочевой системы принимают участие факторы транскрипции и ростовые факторы. Большое значение в процессе формирования мочевой системы имеет апоптоз, так как до окончательной почки (метанефроз) у человека развивается первичная (пронефроз) и вторичная (мезонефроз) почки, клетки которых в нормальных условиях должны своевременно элиминироваться [Woolf A.S., Yuan H.T., 2001].

Нефрогенез — сложный процесс. Образование окончательной почки происходит из двух источников: мочеточникового тяжа — производного мезонефрогенного протока и мезенхимы метанефрогенной бластемы. Из мочеточникового тяжа формируются мочеточники, почечные лоханки, чашечки и собирательные трубочки. Мезенхимальные клетки метанефрогенной бластемы дают начало эпителиальным клеткам клубочка, проксимального канальца, петли Генле и дистального канальца. Молекулярная регуляция нефрогенеза весьма сложна [Vigrow C.R., 2000]. В ней принимает участие глиальный нейротрофический фактор

(GNF). Нарушение его функции ведет к развитию диспластичной почки или ее агенезии. Большое значение в развитии окончательной почки имеет семейство генов *PAX*. Два из них (*PAX2* и *PAX8*) экспрессируются в развивающейся почке с некоторым перекрытием по времени. При мутации *PAX2* у человека может развиваться заболевание, при котором имеет место почечная дисплазия, ПМР и колобома.

Фактор транскрипции *WT1* принимает активное участие в формировании половой и мочевой систем. Мутации генов *WT1* приводят к развитию псевдогермофродитизма и заболевания Дениса–Драша и Фрайзера (см. главу 15).

Белки семейства WNT — стимулируют трансформирование метанефрогенной ткани в клетки эпителия.

Гены *EMX2* и *BP2* в эмбриогенезе взаимодействуют с геном *PAX2*. Клетки, экспрессирующие ген *BP2*, становятся в окончательной почке интерстициальными клетками, а клетки, экспрессирующие ген *PAX2*, — эпителиальными клетками. У мышей, у которых имеются изменения в гене *EMX2*, отмечается нарушение ветвления мочеточникового выроста.

Важную роль в развитии почки имеет взаимоотношение между молекулами адгезии, в частности E-катгерина и NCAM (молекулы адгезии нервных клеток), с гликопротеинами внеклеточного матрикса. Их взаимодействие регулируется интегринами. Интегрины — главное семейство рецепторов к внеклеточному матриксу. Это гетерогенные белки, образованные двумя цепями — α и β . Для развития почки существенная роль принадлежит $\alpha_3\beta_1$ - и $\alpha_8\beta_1$ -интегринам. В эксперименте показано, что делеция гена $\alpha_3\beta_1$ -интегрин сказывается на формировании подоцитов, БМ и ветвлении мочеточникового выроста.

Существенную роль в формировании почки оказывает интерфероноподобный фактор роста, при его блокировании невозможно в эксперименте получить развитие окончательной почки. Другие факторы роста также очень важны в формировании окончательной почки. Эпидермальный фактор роста, факторы роста фибробластов и их рецепторы участвуют в образовании канальцев. Апоптоз очень важен в процессе формирования окончательной почки, но некоторые факторы роста, в частности эпителиальный фактор роста и фактор роста фибробластов, защищают клетки метанефрогенной ткани от апоптоза на стадии формирования метанефроса. Важную роль играют ферменты: MMP7, MMP19, TIMP1, которые влияют на деградацию матрикса, что наблюдается при почечных дисплазиях [Jain S. et al., 2007]. Эти же исследователи обращают внимание на уменьшение в диспластичных почках генов ангиотензинового рецептора 2 (*AGTR2*), глипикана 3 (*GPC3*) и других генов, ответственных за правильное формирование ОМС. Делаются попытки классифицировать процесс образования различных элементов нефрона и определить место дизэмбриогенеза, когда происходит нарушение, ведущее к развитию патологии (табл. 11.2).

Данные, приведенные в этой главе, не указывают всех причин дизэмбриогенеза. Однако они нацеливают внимание врача на изучение состояния матери во время антенатального развития ребенка и те возможные неблагоприятные явления, которые происходят во время беременности, что может сказаться на процессе фор-

мирования почки. Данные, опубликованные в 2007 г. P. Williams и др., показали, что чрезмерное употребление пищи беременной женщиной с развитием ожирения ведет к формированию артериальной гипертензии у подростков. Механизм подобного явления связывают с ролью ИЛ-6 и фактора некроза опухоли α (ФНО- α), в свою очередь влияющих на уровень лептина [Deleavaud C. et al., 2000], играющего важную роль в обменных процессах беременной женщины.

Таблица 11.2

Фрагмент классификационной схемы развития почки и наследственных или связанных с тератогенным воздействием нефропатий [Pohl M. et al., 2002]*

Стадия развития почки	Состояние почки	Клинические синдромы (известные или предполагаемые гены, или продукты генов)
Гломерулогенез Барьер фильтрации	Нормальная архитектура	Врожденный нефроз финского типа (нефрин)
Гломерулогенез Мезангиум	Микроскопические аномалии	Дениса–Драша синдром (<i>WT1</i>)
После нефрогенеза Структурные изменения	Образование кист	АДПКБ (ПКБ1, ПКБП) Нефронофтиз (нефроцистин) Zellweger-синдром (PAX-гены), другие
Функционально/обструктивные процессы	Гидронефроз	Нефронофтиз, АДПКБ
Формирование гломерулы	Кисты, микроскопические изменения, фиброз	Синдром Альпорта (<i>COL4A3-5</i>), БТБМ (<i>COL4A3-4</i>) Гломерулярный кистоз ФСГС (α -актин-4)

* *WT1*, PAX-ген, *COL4A3-5* – гены, мутация которых ответственна за развитие наследственного синдрома или болезни. Нефрин, нефроцистин, α -актин-4 – продукты мутирующих генов.

Хотя при рождении доношенного новорожденного ребенка у него имеются 2 млн нефронов, однако их число не увеличивается в процессе жизни, к тому же множество внешних факторов могут сказаться на полноценности их функции. Болезни, которые начинают развиваться в антенатальный период развития плода, не исчезают, а, как правило, развиваются по мере роста и созревания ребенка. В XXI в. очень велико влияние экологических и экономических факторов, которые не могут не сказаться на функциональном состоянии почек. В последние годы все чаще проявляются болезни, затрагивающие несколько органов. Аномалии ОМС в сочетании с пороками других органов пытаются генетически идентифицировать, что не всегда получается [Miller D. et al., 2006].

Критические периоды жизни ребенка и возможные нефропатии. Появляются или проявляются болезни, связанные с генетическими и экологическими факторами, причем это может произойти в различные периоды развития ребенка (табл. 11.3).

Безусловно, это схематическое представление о периодах развития ребенка, когда может проявиться или возникнуть нефрологическое заболевание, непол-

но. Жизнь ставит перед нами, нефрологами, нередко такие сложные проблемы и варианты болезней, которые трудно уложить в любую классификационную схему. Тем более это касается развития различных болезней в различные возрастные периоды, так как в настоящее время происходит так называемое «омоложение» болезней, которое затрагивает и взрослых, и детей.

Таблица 11.3

Критические периоды развития ОМС, структурно-функциональные особенности и возможности появления или проявления патологии почек

Период	Структурно-функциональные особенности	Патология ОМС
Внутриутробный	«Критические периоды» дифференцировки тканей. Формирование ОМС. Ограниченное функционирование почек	Врожденные пороки ОМС, включающие как различные элементы почки, так и мочевыводящей системы. Почечные дисплазии. Врожденные инфекции с развитием НС
Грудного возраста	Метаболическая адаптация в связи с переходом к внеутробному существованию. Сохранение эмбриональных структур в почечной ткани	Функциональная ОПН. Инфекции ОМС, РН. Врожденный НС: финского типа; связанный с внутриутробными инфекциями. Наследственная АГ или гипотензия, АРПКБ
Дошкольный и ранний школьный	Максимальная интенсивность роста и энергетического обмена, переход к независимому от матери питанию. Развитие кортикальных нефронов и местного иммунитета	Проявления АРПКБ и АДПКБ, инфекция ОМС, клинические проявления генетических синдромов с пороками ОМС, выявление наследственных форм НС, нефронофтиза. Развитие НС при ГН с минимальными изменениями в гломерулах (редко), чаще на 2–3-м году жизни, других морфологических вариантов ГН с разными клиническими синдромами. Обнаружение гематурии как проявления БТБМ и СА
Средний школьный возраст	Относительная стабилизация основных показателей обмена. «Дозревание» структурных элементов почек. Возможность диспропорции роста почек	Клинические проявления дисплазии почек, «пограничные состояния», манифестация ДН с ОКК или уратной кристаллурией, ГН: различные клинико-морфологические формы, нефрит при гипопластической дисплазии, проявления СА, БТБМ. Проявления нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, энуреза, рефлюкс-нефропатии. ТИН. Развитие ГН при системных заболеваниях соединительной ткани и сосудов
Предпубертатный и пубертатный	Модуляция обмена под влиянием половых гормонов. Окончательное формирование фенотипа. Возможность транзиторного гипертензионного синдрома и «ортостатической протеинурии»	ГН, ТИН, АДПП, нефрит при системных заболеваниях сосудов и соединительной ткани, прогрессирование нефропатий (наследственных, врожденных), формирование неблагоприятных вариантов ГН с развитием ХПН

Особенности болезней почек у новорожденных и детей первых месяцев жизни. У новорожденных детей и младенцев первых месяцев жизни прежде всего проявляются врожденные и тяжелые наследственные синдромы. Врожденные заболевания — это пороки развития различных структур органов мочевой системы — от грубых анатомических аномалий, несовместимых с жизнью ребенка, до изменений на клеточном или субклеточном уровне, которые в первые месяцы жизни ребенка могут и не проявиться. Часть врожденных заболеваний генетически детерминирована, другая — связана с тератогенными воздействиями, в качестве последних могут быть инфекционные болезни матери во время беременности. У больных с наследственной патологией заболевание в связи с мутацией генов может касаться как клеточных, так и субклеточных структур организма ребенка. При наследственном нарушении происходит изменение функции структурных белков и белков-ферментов. Проявление этой патологии непосредственно у новорожденного редкость. Исключение в этом плане — финский тип врожденного нефротического синдрома, который может выявиться не только у новорожденного, но и в антенатальном периоде развития ребенка (см. гл. 15). В первые дни/недели жизни ребенка могут ярко манифестировать болезни в виде сложных генетических синдромов, где почки — одни из органов поражения. В случаях мутации генов, вызывающей изолированное заболевание почек, болезнь чаще может проявиться в более старшем возрасте.

Врожденные и наследственные заболевания у новорожденного ребенка могут привести к критическому состоянию, когда одна или несколько жизненно важных функций организма утрачены полностью или требуют существенной поддержки [Байбарина Е.Н., Антонов А.Г., 2003]. При критическом состоянии всегда страдают почечные функции, что является причиной летальности при ОПН у новорожденных в 51–90% случаев.

Развитие критического состояния у новорожденного, связанное с поражением почек, расценивается как ишемия почки. К факторам, которые способствуют развитию ишемии почки, относятся: плохое экологическое окружение, заболевания у матери, болезнь во время беременности (особенно наличие патологии ОМС). Важный фактор риска развития критического состояния у новорожденного — недостаточное поступление жидкости, недостаточное энергетическое насыщение в антенатальный период, гипотермия, нарушения гемодинамики у беременной, протекающее с гипоперфузией почки.

При рождении ребенка факторами риска развития критического состояния оказываются недоношенность, разрыв плаценты, а также наличие внутриутробных инфекций, артериальная гипотония, лево-правый сброс через незакрытый артериальный проток с гиперволемией малого и гиповолемией большого круга кровообращения. Фактически все, что может вызывать ишемию и интоксикацию, — факторы риска критического состояния новорожденного. Отсутствие диуреза в первые часы после рождения ребенка — естественное явление, но отсутствие диуреза в течение 24 ч приводит к ишемическим изменениям кровообращения в почке, что знаменует начало ишемической нефропатии. При этом отмечается некоторое повышение креатинина крови. Нарастание олигурии сопро-

вождается отеками и повышением креатинина — это уже развитие ОПН. В этой стадии нельзя увеличивать водную нагрузку, а необходимо применять жидкость соразмерно диурезу с учетом 25–30 мл потерь. В лечении следует использовать глюкозо-новокаиновую смесь, эуфиллин и допамин в умеренных дозах, применять адекватные дозы глюкозы как энергообеспечивающего препарата лазикса. В случаях сохранения анурии более 48 ч, повышении калия в крови, нарастания явлений гипергидратации обязателен перитонеальный диализ.

Изучение структуры и частоты заболеваний органов мочевой системы в специализированном отделении больницы им. Н.Ф. Филатова показало, что ОПН составляет примерно 16% от всей выявляемой у новорожденных патологии [Вербицкий В.И. и др., 2003]. Но к этому числу следует присовокупить 32% ишемической или гипоксической нефропатии, которая при неправильном ведении ребенка самого раннего возраста может привести к ОПН.

ИМС — причина болезней более чем у 37% детей от числа новорожденных, поступающих в специализированную клинику, однако очень редко это изолированная патология, чаще это синдром при другом соматическом заболевании. ИН выявляется в 6% случаев, чаще это следствие ишемической нефропатии. Если ребенок перенес ишемическую нефропатию и находился в критическом состоянии, то в 4% случаев у ребенка развивается метаболическая нефропатия, а в 3,5% — инфаркты почек.

В раннем детском возрасте у ребенка редко наблюдается ИМС без поражения почек. Обычно это ПиН, нередко связанный с грибковой инфекцией. Нистатин и леворит оказывают малоэффективными. Целесообразно пользоваться дифлюканом или амфоглюкамином, но необходимо помнить об их токсическом эффекте.

Тубулоинтерстициальное поражение почек у новорожденных и детей первых месяцев жизни развивается обычно при гипоксии, как правило, при синдроме дыхательных расстройств. Типичных симптомов заболевания нет, но часто отмечается почечная недостаточность острого периода. Для лечения необходимо использовать мембраностабилизаторы и антиоксиданты.

При морфофункциональной незрелости у новорожденных могут возникать инфаркты почек. Это происходит в связи с нарушением кровообращения в различных отделах микроциркуляторного русла, и эти участки заполняются агглютинатами эритроцитов. Обычно это поражение касается тубулярного отдела почек. Диагностика возможна при использовании УЗИ.

В последние годы все чаще приходится сталкиваться с развитием РН у детей первых месяцев жизни.

Факторы риска развития РН у детей раннего возраста:

- высокие и двусторонние ПМР;
- неправильное формирование мышечной стенки лоханки;
- повышение внутрилоханочного давления;
- развитие интрауретерального рефлюкса;
- дисфункция сосочкового аппарата.

Все это в совокупности с ИМС приводит к развитию РН [Ческес А.Л., 1994]. Ранняя диагностика РН очень важна. Длительное время международное со-

общество педиатров-нефрологов проводило сравнение, что лучше — хирургическое вмешательство при РН или длительное, годами профилактическое применение антимикробных средств. В настоящее время выявление подобной патологии является поводом к проведению эндоскопического лечения пузырно-мочеточникового соустья.

Таким образом, в последнее время большое внимание уделяется процессам дизэмбриогенеза, которые связаны с разнообразными факторами внешней и внутренней среды организма. Дизэмбриогенез почек может проявляться как изолированное заболевание, так и в составе синдромов, объединяющих нарушения развития других органов и систем. В некоторых случаях нефрологическая патология оказывается ведущей и на нее обращается большее внимание, чем на состояние других органов. Но чаще патология почек оказывается одним из последних органов, на который обращают внимание врачи, так как манифестация нефропатий может проявить себя только на стадии снижения компенсаторной выделительной функции. У новорожденных и детей первых месяцев жизни часто именно почки привлекают к себе внимание из-за их ишемии, которая может быть связана с различными причинами антенатального и постнатального периодов. Ишемия и ИМС — вот два краеугольных камня, которые лежат у постели новорожденного. Так обычно принято считать. Однако в этом случае забывается, что основа неблагополучия — нарушение формирования органа или органов, т.е. состояние дизэмбриогенеза организма в целом.

Таким образом, дизэмбриогенез ОМС чаще всего начинает проявляться в раннем детском возрасте. Поэтому если под наблюдение попадает ребенок новорожденный или первых месяцев жизни, думая о сути его заболевания, нужно помнить о возможности дизэмбриогенеза, наследственного или связанного с тератогенными факторами.

Глава 12

НАСЛЕДСТВЕННАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ГИПОТОНИЯ

М.С. Игнатова

Гипертензионный и гипотензивный синдромы с явлениями нефропатии пытаются расшифровать с генетических позиций. Существует достаточно данных, которые говорят о том, что развитие заболеваний почек, проявляющихся артериальной гипертензией или гипотонией, может быть связано с генетическими влияниями. Об этом свидетельствуют наблюдения за семьями, где АГ наблюдается в нескольких поколениях, причем нередко дает неблагоприятный исход довольно в раннем возрасте. Однако не менее важным, по-видимому, оказывается и внешнее воздействие, особенно если речь идет о перегрузках, в том числе эмоциональных, вредных привычках, загрязненной экологической обстановки, стрессах и других состояний, с которыми встречается не только взрослый человек, но и ребенок с первых лет жизни. Это положение в равной мере относится как к эссенциальной (первичной) АГ, так и АГ, развивающейся при различных болезнях почек.

Патогенез и клинические синдромы. Наследственные формы АГ, а также артериальная гипотония, довольно редки [Lifton R. et al., 2001]. Идентифицированы 8 генов, мутация которых приводит к развитию наследственных форм АГ, и 9 генов, ответственных за появление генетически детерминированной артериальной гипотонии. Несмотря на сложность регуляции АД, выясняется, что продукты мутирующих генов оказывают повреждающее влияние на один и тот же механизм реабсорбции NaCl в почке. Речь идет об эпителиальном Na⁺-канале кортикальной части собирательных канальцев, где возвращаются в кровь не реабсорбировавшиеся ранее 2% натрия (рис. 12.1). Этот последний этап реабсорбции натрия очень важен, так как находится под регулирующим влиянием РААС. Альдостерон, воздействуя на минералокортикоидные рецепторы эпителиальной клетки дистального нефрона, вызывает каскад реакций, которые в конечном итоге определяют уровень АД. Мутации, которые приводят к повы-

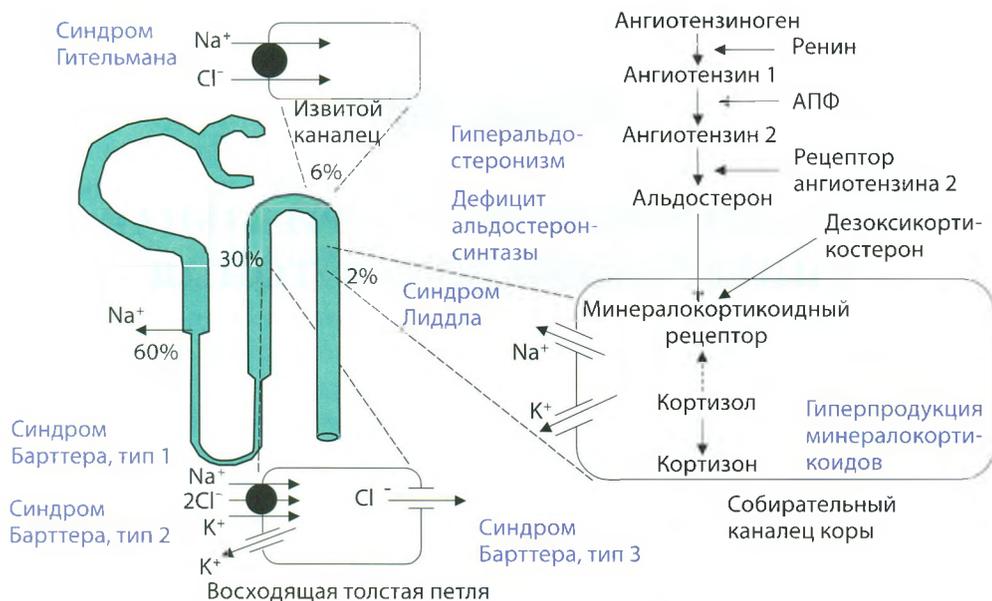


Рис. 12.1. Схема нефрона и основные звенья патогенеза моногенных заболеваний, связанных с мутацией генов, вызывающих изменение артериального давления у человека (по R. Lifton et al., 2001). Показаны основные регуляторные механизмы реабсорбции соли, локализация дефектов при наследственных заболеваниях, характеризующихся развитием как артериальной гипертензии, так и гипотензии и возникающих при мутациях генов, определяющих реабсорбцию NaCl

шению реабсорбции Na⁺, сопровождаются АГ. Мутации, вызывающие снижение реабсорбции Na⁺, — причина развития артериальной гипотонии.

К заболеваниям, обусловленным генными мутациями и протекающими с АГ, относятся: «гиперальдостеронизм, чувствительный к глюкокортикоидам», «болезнь гиперпродукции минералокортикоидов», синдром Лидлла, псевдогипоальдостеронизм типа II, гипертензия с брахидактилией.

При *гиперальдостеронизме, чувствительном к глюкокортикоидам*, причина болезни — аномальный ген в хромосоме 8, расположенный между генами альдостеронсинтазы и 11β-гидроксилазы. Этот «химерный ген» метаболизирует кортизол в альдостерон, что и ведет к АГ (рис. 12.2). Спиролактоны оказывают лечебный эффект. Кратковременное исчезновение АГ наблюдается после приема 5 мг преднизолона.

Для *болезни гиперпродукции минералокортикоидов* — аутосомно-рецессивного заболевания — характерны низкие количества ренина и ангиотензина в крови. Мутация гена приводит к отсутствию 11β-гидроксистероидной дегидрогеназы-2, что ведет к невозможности перехода кортизола в кортизон. Кортизол циркулирует в крови, в 1000 раз превышая содержание альдостерона, и сам активизирует минералокортикоидные рецепторы. Использование тиазидов и спиролактонов приводит к нормализации АД.

Синдром Лидлла (псевдоальдостеронизм) связан с мутацией гена, картированного на хромосоме 16. Продукты гена принадлежат амилоридчувстви-

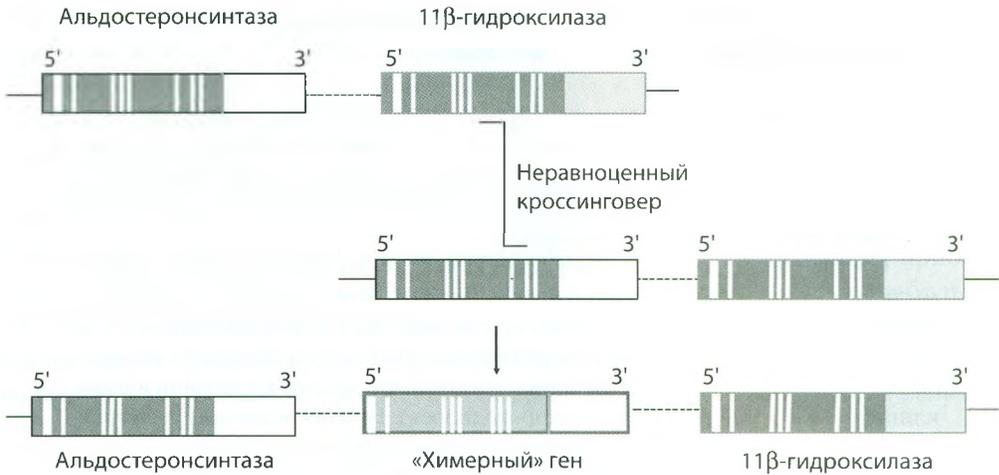


Рис. 12.2. Образование «химерного» гена при гиперальдостеронизме, чувствительном к ГКС (по R. Lifton et al., 2001)

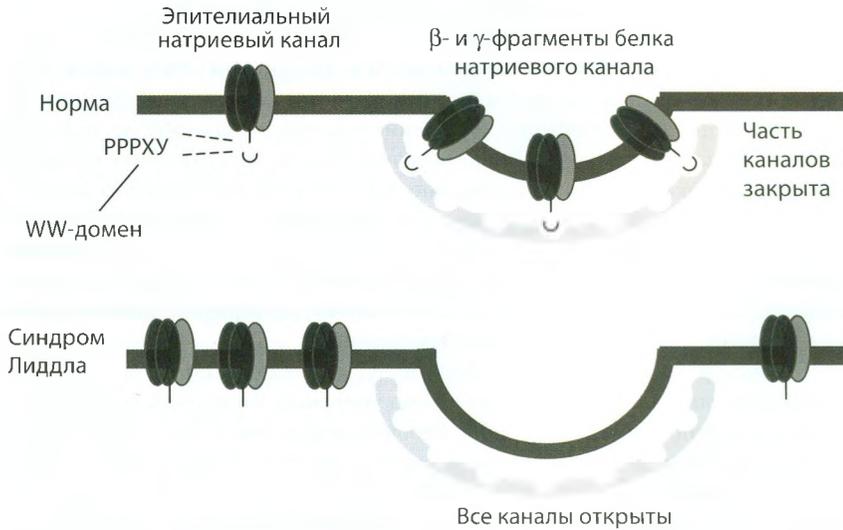


Рис. 12.3. Молекулярный механизм синдрома Лидлла (по R. Lifton et al., 2001). Показаны нормальная деятельность эпителиального натриевого канала (в апикальной части клеток дистального нефрона) и нарушения, наблюдаемые при мутации гена, кодирующего субъединицы транспортного белка. При заболевании увеличивается количество эпителиальных натриевых каналов и теряется способность препятствовать реабсорбции натрия

тельному натриевому каналу, мутация гена приводит к изменению функциональной способности субъединиц транспортного белка (рис. 12.3). Заболевание характеризуется активной реабсорбцией натрия в этих каналах, что и является причиной АГ. Нарушения обмена калия и натрия в дистальных канальцах ведут к развитию гипокалиемического алкалоза. Уровни ренина и альдостерона

в крови низкие, АД снижается при использовании амилорида, но остается повышенным при применении спиролактонов.

Под нашим наблюдением находится девочка К., которая поступила в отделение нефрологии в возрасте 1 год 11 мес. с жалобами на полиурию, полидипсию, отставание в физическом развитии, снижение аппетита, слабость, вялость. У бабушки по линии отца — АГ, полиурия, полидипсия; у сестры прабабушки по линии матери — несахарный диабет.

Состояние при поступлении средней тяжести, кожные покровы бледные, мышечный тонус снижен, масса и рост менее 3%. Живот увеличен в объеме — перистальтика значительно ослаблена, печень выступает из-под реберной дуги на 4 см. Сердечные тоны приглушены, ритмичные, систолический шум на верхушке. АД — 130/80 мм рт. ст. (необходимо отметить, что до госпитализации в нашу клинику измерений АД ребенку не проводилось). При обследовании в стационаре выявлены: гипохромная анемия, гипокалиемия (K^+ 1,8–2,3 ммоль/л), метаболический алкалоз (рН 7,6; BE +20,0; HCO_3^- 40,2–45,2); низкий уровень альдостерона — 11,9 пг/мл (норма 20–1100 пг/мл), ренина — 2,5 мкМЕд/мл (норма 4,4–46,1 мкМЕд/мл) и ангиотензина I — 0,14 нг/мл (норма 2,4–17,0 нг/мл); нормальный уровень кортизола в крови и АКГГ, нормальная экскреция катехоламинов с мочой. Креатинин крови в пределах возрастной нормы.

В течение дня ребенок выпивал около 2–2,5 л, диурез составлял 2,5–3 л. Мочевое синдром у ребенка не отмечалось. По данным ЭКГ: выраженное нарушение процессов реполяризации в миокарде желудочков диффузного характера (по типу гипокалиемии), удлинение интервалов QT (500 мс, норма до 440 мс). Эхокардиография выявила незначительную гипертрофию миокарда левого желудочка. Ежечасное измерение АД в течение дня выявило эпизоды повышения АД до 160/85 мм рт. ст., при этом ребенок был раздражителен, плаксив. При УЗИ почек: увеличение их размеров с утолщением и повышением эхогенности паренхимы, с плохой дифференцировкой на корковый и медуллярный слой. По результатам магнитно-резонансной томографии: надпочечники обычных размеров, без структурных изменений.

Таким образом, на основании наличия АГ, гипокалиемии, метаболического алкалоза, гипоальдостеронемии, гипоренинемии, полиурии, полидипсии поставлен диагноз: синдром Лиддла. Ребенок переведен на бессолевую диету, устранения полидипсии и полиурии удалось достичь назначением гипотиазида, препараты калия (хлорид калия) вводились *per os*. В качестве патогенетической терапии назначен блокатор натриевых каналов — амилорид в дозе 0,34 мг/кг. Произошла стабилизация кислотно-основного (рН 7,47–7,48; BE 7,0–8,3; HCO_3^- 30,5–32,3) и электролитного (K^+ 3,5–3,7 ммоль/л) состояния крови. Однако на изолированной терапии амилоридом в дозе 0,34 мг/кг снижения АД добиться не удалось, в связи с этим к терапии были подключены антагонист рецепторов к ангиотензину II — козаар и блокатор кальциевых каналов — норваск, что привело к снижению АД до 100–110/70–60 мм рт. ст. Редко, но сохраняются эпизоды подъема АД до 140/80 мм рт. ст., купирующиеся приемом коринфара.

Псевдогипоальдостеронизм типа II проявляется АГ и гиперкалиемией при нормальных почечных функциях. Синдром может развиваться при мутациях генов, расположенных в регионах: *1q31-42, 12p13, 17p11-q21*.

Гипертензия с брахидактилией связана с мутацией гена, расположенного в регионе 12p12.2-11.2. Высказывается предположение, что механизм развития АГ при этом заболевании близок тому, что наблюдается при эссенциальной АГ, тем более что эффективность терапии зависит у этих больных от использования иАПФ и диуретиков.

Несмотря на выяснение причин АГ в случаях генетически детерминированной патологии, использовать эти данные для объяснения причины возникновения эссенциальной АГ и повышения АД при ГН, ТИН и других приобретенных болезней почек не удастся. Дело в том, что в общей популяции больных АГ гены, ответственные за развитие моногенно наследуемой АГ, встречаются крайне редко. Только в одном исследовании у больного с АГ удалось выявить мутацию гена, кодирующую β -субъединицу белка, ответственного за развитие синдрома Лидлла.

Несмотря на то что проводится довольно интенсивный поиск генов, ответственных за развитие мультифакторных заболеваний, протекающих с АГ, только единичные исследования дают положительный результат. В частности, полиморфизм гена АТГ — *M235T*, ассоциированный с высоким уровнем АТН крови и АГ, выявлен только в некоторых исследуемых популяциях больных гипертонической болезнью. Однако этот полиморфизм гена *M/T* АТН определен Л.С. Приходиной с сотрудниками Института генетики у больных с прогрессирующим течением ГН, проявляющегося СРНС, что нередко сопровождается АГ. Это наводит на мысль о предрасполагающем влиянии некоторых полиморфизмов генов, ответственных за уровень АД, на их причастность к состояниям, связанным с прогрессированием нефрологических заболеваний.

К генетически-детерминированным заболеваниям, проявляющимся артериальной гипотензией, кроме аутосомно-доминантного и аутосомно-рецессивного псевдогипоальдостеронизма, относится группа заболеваний, объединенных термином «*синдром Барттера*», по имени автора, впервые описавшего симптомокомплекс: гипокалиемический алкалоз при отсутствии АГ, но повышении в крови ренина, ангиотензина и альдостерона. В настоящее время расшифрованы различные генетические варианты синдрома Барттера и близкого к нему по сути синдрома Гительмана (табл. 12.1). По мере изучения генетических аномалий при синдроме Барттера выявляются и мутации других генов, в частности новая мутация в *KCNJ1* [Nozu K. et al., 2007].

Под нашим наблюдением с возраста 1 год 6 мес. находится ребенок, у которого отмечались гипокалиемия, метаболический алкалоз, высокий уровень в крови ренина, ангиотензина и альдостерона, низкое АД и внешний вид, характерный для синдрома Барттера II типа (рис. 12.4). Этот вариант синдрома Барттера зависит от мутации гена *ROMK*, расположенного на хромосоме 11q24, кодирующего АТФ-зависимый транспортный белок калиевого канала эпителия восходящей части петли Генле. Лечебный эффект оказало использование калия, спиролактонов и ингибиторов простагландинов, приводящее к увеличению активности ангиотензина [Обухова В.А. и др., 2002].



Рис. 12.4. Фенотип больного с синдромом Бартера

Таблица 12.1

Варианты синдрома Бартера (по F. Hildebrandt, 1996)

Вариант болезни	Мутантный ген или хромосома	Продукт гена	Клиническая картина
Тип 1	<i>NKCC</i> (2q15)	Чувствительный к фуросемиду Na/K/2Cl-транспортный белок	Неонатальный
Тип 2	<i>ROMK</i> (11q24)	АТФ-зависимый белок К-канала	Неонатальный
Тип 3	<i>CLCNKB</i> (1p36)	Белок базолатерального Cl-канала	Классический
Синдром Гительмана	<i>NCCT</i> (16q13)	Чувствительный к тиазидам Na/Cl-транспортный белок	Синдром Гительмана

Таким образом, генетические исследования приоткрывают завесу, препятствующую правильной расшифровке тяжелых наследственных заболеваний, развивающихся в постнатальном периоде жизни ребенка и проявляющихся врожденной АГ или артериальной гипотонией. Для их правильной идентификации в период новорожденности необходимы исследования электролитного состояния крови и мочи, характера кислотного-основного равновесия, уровня в крови ренина, ангиотензина, альдостерона. Своевременная диагностика и адекватная терапия могут привести к восстановлению нарушенных обменных процессов и правильному развитию ребенка. Однако расшифровка сущности генетически детерминированных синдромов, проявляющихся АГ или артериальной гипотонией, в настоящее время не могут помочь в понимании роли генетических влияний при возникновении АГ как самостоятельного заболевания.

Глава 13

КИСТОЗЫ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

М.С. Игнатова

Кистозы в детском возрасте — нередкое явление. Среди них довольно большую группу составляют спорадические случаи, а также случайное обнаружение единичных кист в почке при плановом УЗИ, причина появления таких кист остается предметом исследования. Большой вклад в дифференцирование различных кистозов почек внесла современная генетика.

Поликистозная болезнь почек — наследственная нефропатия, связанная с мутацией генов, определяющих структуру почечных канальцев в их эмбриональном развитии, проявляющаяся образованием кист в почечной паренхиме, увеличение которых ведет к склерозированию ткани почек и развитию ХПН. О ПКБ было известно Гиппократу [Ермоленко В.М., Батэрдэнэ С., 2008]. Однако только в конце XIX и начале XX в. стала ясной наследственная природа ПКБ. Различают аутосомно-доминантную поликистозную болезнь почек и аутосомно-рецессивную поликистозную болезнь почек.

АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНАЯ ПОЛИКИСТОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

Терминология, генетика и эпидемиология. До сравнительно недавнего времени АДПКБ называли «взрослым типом поликистозной болезни» [Кутырина И.М., 2000]. Это было связано с тем, что основные клинические проявления болезни: гематурия, АГ, ХПН — появляются чаще после 30 лет жизни. Современные методы ультразвуковой диагностики могут выявлять наличие АДПКБ у детей первых лет жизни и даже в антенатальном периоде их развития, что делает сомнительным термин «взрослый тип АДПКБ». Выделяется несколько генетических вариантов АДПКБ:

- *тип 1*, который встречается приблизительно у 80% больных, связан с мутацией в гене *PKD1*, локализованном на коротком плече хромосомы 16 (*16p13.31-p13.12*), и дефектом продукта гена — полицистина-1;
- *тип 2*, который встречается ориентировочно в 15% случаев заболевания, развивается в связи с мутацией в гене *PKD2*, расположенном на длинном плече хромосомы 4 (*4q21-q23*), продукт гена — полицистин-2;
- *тип 3*, редкий вариант, частота его не определена, чаще выявляется у взрослых, нет убедительных доказательств о мутации в генах *PKD1* и *PKD2*.

Полицистин-1 — продукт гена *PKD1* — крупномолекулярный белок. Полицистин-2 — продукт гена *PKD2* — значительно меньшей молекулярной массы. Анализ первичной структуры полицистинов показал, что они могут быть узловой частью кальциевого канала [Ye M., Grantham J., 1993]. Полицистин широко экспрессирован в организме, его обнаруживают в эпителиальных клетках не только почек, но и поджелудочной железы, печени и кишечника. Именно в этих органах нередко обнаруживаются кисты или дивертикулы у пациентов с ПКБ. Полицистин-1 и полицистин-2 необходимы для нормального развития, так как отмечена смерть экспериментальных животных при отсутствии этих протеинов в позднем эмбриогенезе [Wu G. et al., 2002].

АДПКБ — одно из наиболее распространенных генетически обусловленных заболеваний в популяции. В среднем в мире АДПКБ встречается 1:1000, в европейской популяции — 1:400 [Козлова С.И. и др., 1996]. Такая частота заболевания связана с высокой пенетрантностью мутлирующих генов [Sessa A. et al., 1997]. В связи с тем что АДПКБ часто сочетается с сосудистыми аномалиями, экспериментально проверена возможность влиять на возникновение поликистоза почек в эмбриональном периоде формирования васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF) [McGrath-Morrow S. et al., 2006].

Патогенез. В основе АДПКБ лежит неправильное соединение в период антенатального развития плода прямых и извитых канальцев, вследствие чего нарушается отток первичной мочи из проксимальных канальцев, в результате происходит кистообразование. Кисты при АДПКБ образуются в основном из главных клеток собирательных трубок, первоначально они соединены с материнской клеткой, но в последующем эта связь обрывается, и увеличение объема кист происходит путем пролиферации выстилающих кисту клеток и секреции в нее жидкости (рис. 13.1).

Изучение молекулярных основ образования кист привело к заключению, что важнейшие звенья этого процесса:

- клеточная пролиферация, которая приводит к обструкции канальцев, повышению внутриканальцевого давления, вследствие чего — растяжение канальцевых трубочек;
- избыточное накопление жидкости, что может быть связано с нарушением натриевого насоса и соответственного поступления натрия в просвет канальцев, а не в кровь. В этом процессе принимают участие аквапорины 1 и 2, экспрессированные на эпителии кист [Devuyst O. et al., 1996];

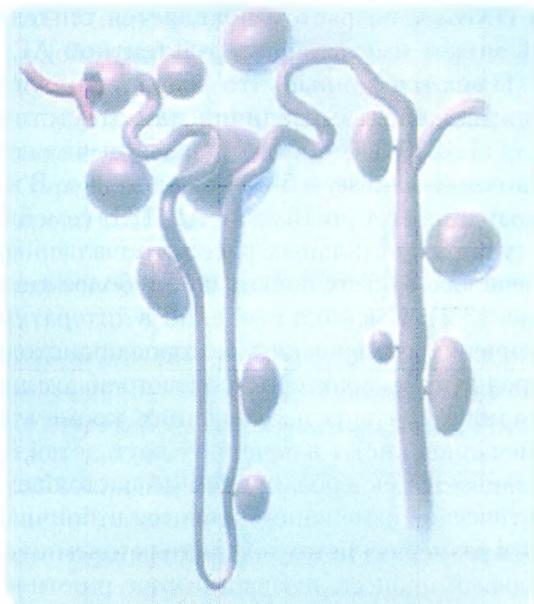


Рис. 13.1. Схема расположения кист при АДПКБ

- патологическое, наследственно обусловленное повышенное растяжение БМ канальцев, что способствует их расширению.

Отклонения в структуре экстрацеллюлярного матрикса канальцев приводят к нарушениям структуры и функции тубулярного эпителия. Исследование дефектных нуклеотидов генов, вовлеченных в метаболизм экстрацеллюлярного матрикса при экспериментальной ПКБ, подтверждает вышеуказанное положение [Riera M. et al., 2006].

В последнее десятилетие в эксперименте на крысах показано, что антагонисты V_2 -рецепторов вазопрессина, подавляя активность цАМФ, тормозят образование и увеличение кист [Wang X. et al., 2005]. Доказано, что у человека, как и в эксперименте на животных, большое значение имеет усиленный апоптоз эпителиальных клеток кистозно-измененных канальцев, что обуславливает прогрессирование ПКБ [Goilav B. et al., 2008]. Существуют данные, что при АДПКБ первично страдает от 1 до 5% канальцев, которые вовлекаются в процесс кистообразования. Однако агрессивность этих изменений такова, что быстро приводит к гибели оставшихся нормальных нефронов [Guay-Woodford L., 2003]. Кисты при АДПКБ всегда имеют билатеральное расположение, однако на начальных стадиях процесса отмечается асимметричное их развитие.

Клиническая и морфологическая характеристика. У детей заболевание может быть бессимптомным и выявляться при УЗИ почек. Однако у некоторых детей при физической нагрузке или во время интеркуррентных заболеваний появляются боли в животе или пояснице. В редких случаях удается пропальпировать резко увеличенные почки. Довольно типичным является обнаруже-

ние гематурии или ИМС. С возрастом появляется тенденция к повышению АД, которая у детей может иметь характер латентной АГ, т.е. определяемой только при СМАД. Имеются данные, что возраст появления повышенного АД и его выраженность зависят от наличия или отсутствия АГ у родителей ребенка [Schrier R. et al., 2003]. У трети больных выявляются кисты печени, в 10% — в поджелудочной железе, в 5% — в селезенке. В наших наблюдениях за 30 детьми в возрасте от 4 до 16 лет с АДПКБ семейный характер ПКБ имела место в 24 случаях, у остальных рассматривалась как заболевания *de novo*. При УЗИ отмечалось в обеих почках по 5 и более кист размером от 1 до 3 см в диаметре (рис. 13.2). Имеются сведения в литературе [Андреева Э.Ф. и др., 2008], что увеличение размеров кист, которое происходит после 7–15 года жизни ребенка, коррелирует с характером болевого абдоминального синдрома, АГ и изменениями в моче. В наших наблюдениях, кроме кист в почках, в 10% случаев у детей отмечались кисты в печени, у двух детей были кисты и в селезенке. В почке развивается склероз, причем до настоящего времени ведутся дискуссии — склеротические изменения являются вторичными по отношению к увеличивающимся в размерах кистам и явлениям ишемии окружающей ткани или это самостоятельный процесс, имеющий иное генетическое обоснование. Уже при ранних анатомических исследованиях почек при ПКБ было отмечено, что некоторые кисты в почках больных АДПКБ окружены утолщенной БМ, что позволило предположить наличие особого коллагена или его деградации металлопротеиназами [Norman J., Wilson P., 1996]. Однако дальнейшие исследования показали, что по своим основным характеристикам склероз почечной ткани при АДПКБ идентичен склерозу при любых хронических болезнях почек.

При обследовании детей обращали на себя внимание бледность, жалобы на слабость, быструю утомляемость, сниженный аппетит. Как правило, имело



Рис. 13.2. УЗИ почек пациента А., 13 лет. Диагноз: АДПКД

место не менее 5 МАР. Микропротеинурия отмечалась у трети больных, у 11% имелась гематурия и лейкоцитурия, кристаллурия различного характера выявлялась у 26% пациентов. Парциальные нарушения почечных функций, в основном тубулярных, в виде снижения показателей аммонιο- и ацидогенеза, никтурии, снижения концентрационной способности почек отмечались более чем у половины детей. Определялись изменения клеточного энергообмена в виде снижения уровня в крови СДГ и α -ГФДГ. Наблюдалось появление лактат- и пироватацидоза, усиление процессов перекисидации.

Лечение. Специфического лечения АДПКБ не существует, но делаются попытки использовать некоторые противоопухолевые препараты при АДПКБ, в частности изучается влияние росковитина (R-roscovitine), ингибитора протеинкиназы, который оказывается эффективным при ретинобластоме. По данным О. Ibraghimov-Beskrovnaya (2007), росковитин способен ингибировать экспрессию аквапорина-2 в клетках кист. Росковитин аналогично таксолу — противоопухолевый препарат с хорошей переносимостью в небольших дозах. В больших дозах он вызывает резкие нарушения электролитного обмена и даже ОПН. Пытаются использовать рапамицин (сиролимус), который индуцирует апоптоз эпителиальных клеток, окружающих кисты, и уменьшает их объем даже на поздних стадиях заболевания. Несмотря на некоторый положительный эффект, рапамицин, увеличивая апоптоз, приводит к уменьшению функционирующей почечной паренхимы [Woo D., 1995]. Существуют данные о попытках соматостатином уменьшить прогрессирующее увеличение размеров почечных кист. В сравнении с контролем отмечается некоторое замедление прогрессирования этого процесса [Grantham J., 2006].

Обычно при АДПКБ проводится паллиативное посиндромное лечение, направленное на купирование или лечение возникших осложнений. Обнаружение выраженных нарушений энергообмена явилось основанием для испытания действенности энерготропного лекарственного средства янтарной кислоты — «Янтавита». Его применяли в дозе 10 мг/кг/сут до еды 2 раза в день по схеме: 3 дня прием, 4 дня перерыв в приеме препарата. Лечение продолжалось в течение 1 мес. и оказывало отчетливый позитивный ответ в виде снижения проявлений интоксикации, улучшения аппетита, повышения толерантности к физической нагрузке, уменьшения изменений со стороны мочевого синдрома. При этом отмечалось повышение в крови ферментов СДГ и α -ГФДГ, а также улучшение параметров перекисного окисления липидов [Кирилина С.А., 2005].

Под нашим наблюдением был мальчик А., 13 лет, с ПКБ по линии отца (рис. 13.3). Заболевание выявлено в возрасте 6 лет, когда было проведено обследование ребенка в связи с постановкой диагноза ПКБ у отца. Под наблюдением находится с 9-летнего возраста, когда у него отмечались следы белка в моче, кристаллурия. Размеры кист в обеих почках от 0,3 до 2,8 см в диаметре. В последующие годы отмечалось увеличение размеров кист. Мальчик жаловался на слабость, быструю утомляемость, снижение аппетита. Потеря белка с мочой 0,33 г/л, гиперкальциурия и ОКК. По данным СМАД: латентная АГ. По данным УЗИ: гепатоспленомегалия, почки увеличены в размерах, в паренхиме обеих почек множественные кисты. Некоторые кисты имеют утолщенные эхогенные

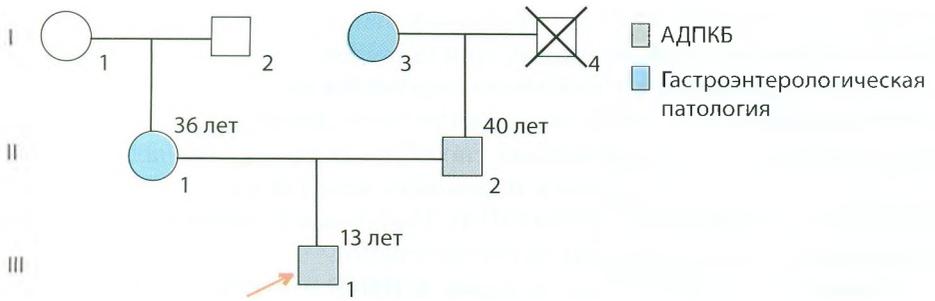


Рис. 13.3. Фрагмент родословной пациента А., 13 лет. Диагноз: АДПКБ

стенки. При цитохимическом исследовании отмечено снижение активности α -ГФДГ до 8,2 усл. ЕД (норма 11–14), СДГ – до 14,5 усл. ЕД (норма – 18,5–21,5). Определялся лактат- и пируватацидоз, резко выражен процесс пероксидации. Поставлен диагноз: АДПКБ. Явления клеточного энергодефицита. Проведено лечение янтавитом в течение месяца. Мальчик перестал жаловаться на слабость, улучшился мышечный тонус, аппетит, значительно возросли показатели митохондриальных ферментов, уменьшился лактат- и пируватацидоз, нормализовался процесс пероксидации. Таким образом, у ребенка с АДПКБ и выраженными нарушениями клеточного энергодефицита при использовании «Янтавита» произошло улучшение состояния параллельно с уменьшением проявлений энергетической недостаточности.

В связи с тем что эффект продолжается недолго, рекомендуется больным с АДПКБ проводить повторные курсы лечения 1 раз в 3 мес.

В качестве гипотензивных средств используют иАПФ и БАТН. Данные литературы говорят о достаточном гипотензивном эффекте указанных средств, но ренопротекторное свойство ставится под сомнение, так как у большинства больных продолжается падение клубочковой фильтрации. Наш опыт применения иАПФ при поликистозной болезни у детей пока невелик и не позволяет высказаться о его результативности.

Прогноз. Развитие болезненного процесса в большой мере зависит от времени клинических проявлений болезни, выраженности осложнений. Несмотря на то что в настоящее время термин «взрослый тип ПКБ» не распространен, основные осложнения в виде АГ и гематурии свойственны пациентам зрелого возраста. Но в некоторых случаях развитие ХПН происходит до совершеннолетия. Основной метод лечения – заместительная терапия в виде диализа и почечной трансплантации.

АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНАЯ ПОЛИКИСТОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

Терминология, генетика, распространенность. Под АДПКБ понимается наследственная нефропатия, развивающаяся в связи с мутацией генов, определяющих в эмбриональном периоде несвоевременное соединение секреторного

и экскреторного отделов нефрона с образованием кист в собирательных канальцах. Заболевание проявляется, как правило, на первом году жизни ребенка. Длительное время этот вариант ПКБ носил название «младенческого». В настоящее время известно, что заболевание может проявляться в значительно более старшем возрасте, часто преобладают изменения со стороны печени в виде ее фиброза.

Молекулярно-генетические исследования показали, что ген АРПКБ – *PKHD1* – расположен на коротком плече хромосомы 6 (*6p21-p12*). Продукт гена – фиброцистин. Экспериментальным путем обнаружено, что уже в сформировавшейся почке в кистозном эпителии обнаруживается продукт гена *SGP-2* – кластерин, функционирование которого характерно только для незрелого эпителия [Klingel R. et al., 1992].

АРПКБ встречается в популяции значительно реже, чем АДПКБ. Сообщается об обнаружении патологии у 1:6000–1:40 000 новорожденных [Panczyk-Tomaszewska M., Norpe B., 2002]. Отмечается высокая смертность в перинатальный и ранний неонатальный периоды, хотя при современных методах лечения отмечается и сравнительно большая продолжительность жизни.

Морфологическая и клиническая характеристика. Заболевание характеризуется веретенообразной кистозной дилатацией собирательных канальцев (рис. 13.4). Типичен также дисгенез печеночной собирательной системы с быстрым увеличением желчных протоков и формированием печеночного фиброза. В анамнезе у детей с АРПКБ ишемия во время антенатального периода развития, у матерей отмечалось тяжелое течение беременности, маловодие. У ребенка обнаруживается > 5 МАР. Из-за увеличенных почек, что наблюдается еще в антенатальном периоде, происходит гипоплазия легочной ткани, при рождении проявляющаяся дистресс-синдромом, который может осложниться пневмотораксом. Врожденный портальный фиброз приводит к печеночной недостаточности, гепатоспленомегалии. Под нашим наблюдением в течение 6 лет находилось 4 ребенка с относительно благополучным течением АРПКБ. В отделение нефрологии МНИИ П и ДХ они поступали в возрасте старше 3 лет. У всех отмечалось более 5 МАР. Протеинурия имела место у всех пациентов, почти у всех выявлялась гематурия в сочетании с кристаллурией. Эти дети отставали в физическом развитии, жаловались на боли в животе, слабость, быструю утомляемость. При УЗИ выявлялись большие почки с множественными мелкими кистами (рис. 13.5). В печени кисты обнаружены у 2 детей, в селезенке – у 1 ребенка. У всех четырех больных было выраженное снижение функционального состояния почек, а у 3 – явные признаки начинающейся почечной недостаточности. В большей мере, чем при АДПКБ, была снижена биоэнергетика тканей на основании исследования митохондриальных ферментов СДГ и α -ГФДГ. Отмечался лактат- и пируватацидоз, повышение перекисного окисления липидов. При использовании «Янтивита» отмечалось временное улучшение состояния больных и уменьшение явлений клеточного энергодефицита.

Таким образом, в клинической практике при подозрении на наличие ПКБ следует учитывать симптомы интоксикации как проявление клеточного энергодефицита. Основными в диагностике оказываются данные родословных и ре-



Рис. 13.4. Схема расположения кист при АРПКБ



Рис. 13.5. УЗИ почек пациента Л., 3,5 лет. Диагноз: АРПКБ

зультаты УЗИ. При наличии в семье больных с ПКБ необходимо медико-генетическое консультирование, а в некоторых случаях — пренатальная диагностика.

Лечение. Для лечения детей с АРПКБ, так же как и для АДПКБ, характерно использование синдромологической терапии, но при АРПКБ терапия более разнообразна в различном возрасте в связи с осложнениями в виде легочной недо-

статочности, фиброза печени. По поводу нефропатии нами использовался «Янтавит» (см. выше). Эффект получен и рекомендовано детям использовать «Янтавит» по 1 мес. каждый квартал. Раннее развитие тХПН требует своевременного проведения заместительной терапии в виде диализа и трансплантации.

Прогноз. Так как уже с рождения ребенка с АРПКБ возникают проблемы с легкими, печенью, то прогноз зависит до определенного возраста от тех осложнений, которые у него развиваются. Раннее развитие тХПН требует не только симптоматического лечения в виде диеты, сорбентов, антианемических и гипотензивных средств, но раннего проведения почечной трансплантации, которая определяет жизненный прогноз заболевания.

КИСТОЗЫ КОРТИКОМЕДУЛЛЯРНОЙ ЗОНЫ

Более чем при 100 генетических синдромах отмечается поликистоз почек, что представлено в Online Mendelian Inheritance in Man (ОМIM). Речь идет не только о АДПКБ и АРПКБ. Среди кистозов одно из существенных мест занимают кистозы кортикомедуллярной зоны почек, существенная доля которых клинически проявляется нефронофтизом. В настоящее время под нефронофтизом понимается аутосомно-рецессивная патология почек, проявляющаяся полиурией/полидипсией, анемией и развитием ХПН.

История, терминология, эпидемиология. Впервые о «врожденной медуллярной кистозной болезни почек с тяжелой рефрактерной анемией» было сообщено в 1945 г. М. Smith и соавт. Но только после описания С. Fanconi и соавт. (1951) идентичного заболевания, названного ими «семейным нефронофтизом», в литературе укоренился термин «нефронофтиз Фанкони». В последующие годы было описано множество заболеваний, при которых наблюдался медуллярный кистоз, что позволило объединить их в группу болезней: нефронофтиз и медуллярно-кистозный комплекс [Hildebrandt F., Rusnac F., 2002]. Подобное объединение не исключает выделения нефронофтиза как наследственного заболевания, для которого характерны полиурия и полидипсия, анемия и прогрессирующее развитие в тХПН, а микроскопически при уменьшенном размере почек — наличие кист в кортикомедуллярной зоне. Суммарная частота нефронофтиза составляет 1:100 000 в США, считается, что в Европе заболевание встречается в 2 раза чаще [Hildebrandt F. et al., 1992]. На долю нефронофтиза приходится от 1 до 5% тХПН у детей [Fivush V. et al., 1998]. Передаются различные варианты нефронофтиза аутосомно-рецессивным путем, проявляют себя в детском и подростковом возрасте в отличие от медуллярной кистозной болезни, для которой характерна аутосомно-доминантная передача заболевания и развитие болезни у взрослых с более благоприятным исходом, чем нефронофтиз.

Генетические особенности и клинические проявления. В настоящее время выделяют нефронофтиз:

- ювенильный;
- инфантильный;
- взрослый.

Нефронофтиз 1-го типа, ювенильный, ген *NRHP1* локализован на длинном плече хромосомы 2 (*2q12-q13*), продукт гена — нефроцистин-1. Заболевание приводит к ХПН в среднем в 13 лет (от 7 до 25). Заболевание развивается постепенно, но на наличие кист в мозговом веществе почек может быть обращено внимание еще до появления основных симптомов болезни: полиурии, полидипсии, анемии. Дети отстают в физическом развитии, имеют множественные стигмы дизэмбриогенеза, жалуются на слабость, утомляемость. АД обычно нормальное или имеет тенденцию к снижению. Заболевание характерно для детей обоего пола. Нефронофтиз 1-го типа — наиболее распространенный вариант патологии, однако диагностика нередко поздняя, уже при наличии симптомов ХПН.

Под нашим наблюдением находится девочка А., 15 лет, у которой отмечено отставание физического развития с 6 лет. Потребность в повышенном количестве жидкости отмечена с 11 лет. Несмотря на полидипсию полиурия была зафиксирована только в 13 лет, когда заметили, что она выделяет до 4 л мочи за сутки. При исследовании мочи обнаружена гипостенурия. В это же время выявлена нормохромная гипорегенераторная анемия. В возрасте 14 лет определено повышение креатинина крови до 153 мкмоль/л. При обследовании в нефрологическом отделении Института обращало на себя внимание большое число стигм дизэмбриогенеза, при УЗИ уменьшенные в размерах почки, отсутствие кортикомедуллярной дифференциации, повышение эхогенности коркового слоя почки, наличие мелких кист в кортикомедуллярной зоне (рис. 13.6). Совокупность клинико-anamnestических данных позволила поставить диагноз «нефронофтиз 1-го типа (ювенильный)». ДНК-диагностика, проведенная в медико-генетическом центре РАМН, подтвердила наличие мутации гена, локализованного на хромосоме *2q12-13*. Таким образом, диагностика заболевания произошла только при развитии ХПН у девочки, у которой первые признаки

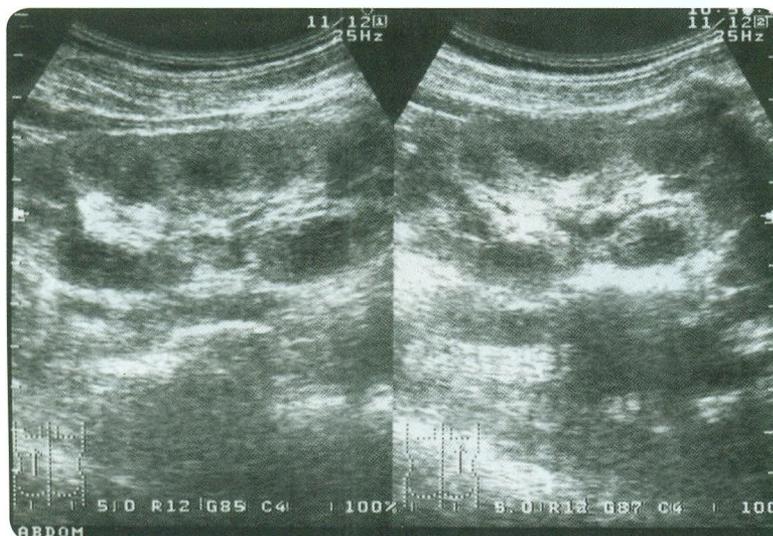


Рис. 13.6. УЗИ почек больной А., 13 лет. Диагноз: нефронофтиз

болезни выявились в возрасте 6 лет. Отставание в развитии, а затем полиурию, анемию связывали с другими причинами. В настоящее время девочке проведена успешная родственная трансплантация от матери. Функциональное состояние почки удовлетворительное.

Нефронофтиз 2-го типа, инфантильный, ген *INV* локализован на длинном плече хромосомы 9 (*9q22-q31*). Продукт гена — инверсин, который активно экспрессируется в ресничках эпителиальных клеток почек, протоков печени, желез внутренней секреции. Продукт гена обеспечивает стабильность эпителиальных клеток [Morgan D. et al., 2002]. В функции инверсина входит также формирование латеральной оси тела и правильное расположение внутренних органов в период раннего эмбриогенеза [Watanabe D. et al., 2003]. Особенность 2-го типа нефронофтиза — не уменьшение, а увеличение размеров почек и появление кист не только в медуллярной зоне, но и в кортикальной. Последствие мутации гена — не только раннее развитие нефронофтиза, который приводит к формированию тХПН в первые 3 года жизни ребенка, но появление *situs inversus*, а также образование множественной селезенки.

Девочка Л. поступила под наше наблюдение в возрасте 1 год 8 мес., когда после бронхита у нее были обнаружены изменения в моче и гипохромная анемия. Отмечались симптомы интоксикации, мышечной гипотонии, множественные стигмы дизэмбриогенеза. При УЗИ выявлено обратное расположение печени и селезенки, последняя представлена 6 округлыми образованиями. Почки значительно увеличены в размерах, паренхима плотная, не дифференцируется на слои. В паренхиме обеих почек определяются крупные до 1,5 см в диаметре кисты. При эхокардиографическом обследовании выявлено открытое овальное окно, пролапс митрального и трикуспидального клапанов. В моче белок до 0,61-3 г/сут, гипоизостенурия. Выражена анемия, декомпенсированный метаболический ацидоз, креатинин крови 136 мкмоль/л. СКФ — 30,9 мл/мин. Сочетание почечного поликистоза с ранним развитием ХПН, обратным расположением внутренних органов позволило поставить диагноз «нефронофтиз 2-го типа». Назначенная медикаментозная терапия по месту жительства выполнялась нерегулярно. Девочка поступила повторно через 4 мес. с АГ, креатинином крови 424 мкмоль/л, гиперкалиемией, тяжелым метаболическим ацидозом. Это послужило основанием для проведения ребенку постоянного перитонеального диализа [Аксенова М.Е. и др., 2005].

Нефронофтиз 3-го типа, ювенильный, для него характерна мутация гена *NRHP3*, который картирован на длинном плече хромосомы 3 (*3q21-q22*). Продукт гена — нефроцистин-3. Экстраренальных проявлений обычно не наблюдается. ХПН развивается в среднем в 19 лет (от 11 до 28).

Нефронофтиз 4-го типа (взрослый), при котором происходит мутация гена *NRHP4*, расположенного на коротком плече хромосомы 1 (*1p36*), приводит к развитию ХПН в среднем в 22 года (от 11 до 34 лет). Продукт гена — нефроцистин-4. Как правило, экстраренальных проявлений болезни не отмечается.

Нефронофтиз, как одно из проявлений генетической патологии, встречается при синдроме Когана, для которого характерна окулярная, моторная апраксия, при синдроме Жуберта, при котором имеет место колобома/дегенерация сетчат-

ки и аплазия мозжечка. При синдроме Майнца–Салдино кроме нефронофтиза имеется фиброз печени и мозжечковая атаксия.

Специально обращается внимание на нефронофтиз с экстраренальными симптомами, генетические и клинические проявления среди них наиболее изучены при синдроме Сениора–Локена. Для синдрома Сениора–Локена характерно сочетание проявлений нефронофтиза с тапето-ретиальной дегенерацией. Именно она прежде всего обращает на себя внимание врачей.

Под нашим наблюдением находилась девочка Ш. 6 лет, которая поступила сначала в отделение клинической генетики с предположительным диагнозом: атрофия зрительного нерва Лебера, несахарный диабет. Девочка родилась от родственного брака второй степени родства. Старший сибс мужского пола от 1-й беременности умер в 11 лет с явлениями тХПН, был слеп от рождения. Ему ставился диагноз: атрофия зрительного нерва Лебера, несахарный диабет. Девочка, как и ее умерший брат, была слепа от рождения. После специализированного обследования поставлен диагноз пигментной тапето-ретиальной дегенерации. С 2-летнего возраста выражены полиурия и полидипсия, в 6 лет выпивала и выделяла в сутки около 4 л жидкости. При осмотре более 5 МАР, склонность к артериальной гипотонии, анемия. Креатинин крови составлял 138 мкмоль/л, СКФ 48 мл/мин, выражен метаболический ацидоз. Электролиты крови в пределах нормы. Протеинурия 0,5 г/сут, сахар не определяется, осмотическая плотность мочи не превышает 1,005. Отмечено уменьшение размеров обеих почек. При рентгеносцинтиграфии с ^{131}I -гиппураном отмечено мозаичное снижение его плотности в обеих почках. Таким образом, наличие признаков ХПН в виде азотемии, ацидоза и анемии при отсутствии АГ и гиперкалиемии, уменьшение размеров почек и мозаичность дефектов накопления радиофармпрепарата в почечной ткани позволили поставить диагноз медуллярного кистоза почек. Последнее в сочетании с наличием врожденной тапето-ретиальной дегенерации у двух сибсов от кровно-родственного брака было основанием для установления диагноза: синдром Сениора–Локена. Девочка получила посиндромную терапию ХПН и была включена в группу наблюдения для проведения заместительной терапии [Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е., 1989].

В настоящее время установлено, что мутирующий ген расположен на длинном плече хромосомы 2 ($2q12-2q13$), что объясняет наличие при синдроме Сениора–Локена типичной картины нефронофтиза 1-го типа.

Морфология и патогенез. При динамическом наблюдении за ребенком в первые годы жизни у него могут быть нормальные размеры почек, что устанавливается при УЗИ. Но по мере появления полиурии, полидипсии и других проявлений заболевания отмечается постепенное уменьшение размеров почек за счет истончения коркового вещества. УЗИ может также выявить наличие кист в мозговом слое почек. Размеры кист могут быть различными, между ними наблюдаются перитубулярные фибропластические изменения (рис. 13.7). При ЭМ нефробиоптата определяются утолщение БМ канальцев. ИФ не выявляет свечения ни в клубочках, ни в канальцах почек. При микродиссекции отмечаются кистозные изменения в собирательных трубочках и дистальных канальцах, проксимальные канальцы и тубулы петли Генле остаются неизменными. Вокруг кист отмечается скопление белка Тамма–Хорсфалла. В патогенезе

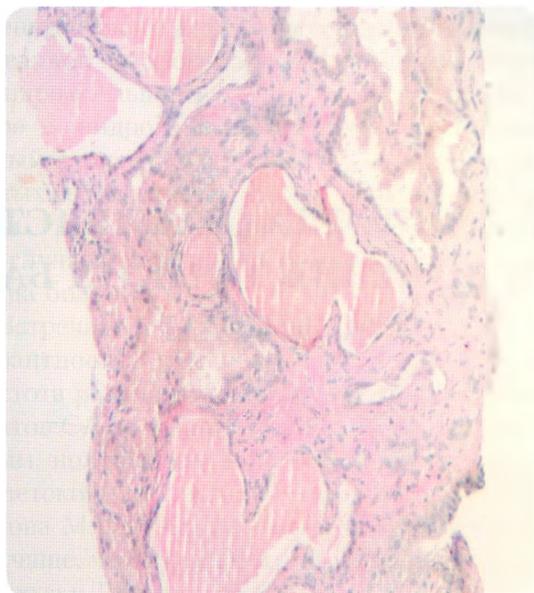


Рис. 13.7. Морфологическая картина нефробиоптата при ювенильном нефронофтизе

большую роль имеет нарушенное взаимодействие БМ канальцев с клеточным матриксом. Исследования А. Cohen и J. Hoyer (1986) показывают отсутствие некоторых фракций коллагена БМ канальцев, связанных с нарушениями продукта гена. Таким образом, развитие нефронофтиза обусловлено генетически детерминированной неполноценностью коллагена БМ.

Диагностика. При нарушениях роста и развития ребенка, наличии полиурии, полидипсии, гипостенурии, изостенурии, анемии необходимо подумать прежде всего о нефронофтизе. Подтверждение — уменьшение почек в размерах, а морфобиоптически — наличие кист в медуллярном слое почек, в собирательных трубчатках, дистальных канальцах и выраженных тубулоинтерстициальных изменений. Данные родословной помогают в установлении диагноза только в случаях большой семьи, так как заболевание передается аутосомно-рецессивным путем.

Дифференциальный диагноз должен быть проведен с хроническим ТИН (см. главу 26). Кист при ТИН обычно не наблюдается. Отсутствие АГ и характер кистозной трансформации позволяет дифференцировать от АРПКБ. От губчатой почки дифференцирует отсутствие признаков ХПН при указанном заболевании и нередкое обнаружение кальцификатов в почечной ткани.

Лечение и прогноз. Специфического лечения нефронофтиза нет. До развития тХПН рекомендуется посиндромная консервативная терапия почечной недостаточности, обязательно лечение анемии препаратами эритропоэтина. Почечная трансплантация — оптимальная заместительная терапия, причем рецидивов болезни после пересадки почки не наблюдается. Прогноз зависит от своевременности диагноза и проведения заместительной терапии.

Глава 14

СИНДРОМ АЛЬПОРТА (НАСЛЕДСТВЕННЫЙ НЕФРИТ) И БОЛЕЗНЬ ТОНКИХ БАЗАЛЬНЫХ МЕМБРАН

М.С. Игнатова

Синдром Альпорта и болезнь тонких базальных мембран являются неиммунными генетически детерминированными гломерулопатиями, обусловленная мутацией генов, кодирующих коллаген IV типа БМ. Эти два наследственных заболевания имеют несколько общих проявлений патологии:

- основное начальное клиническое проявление патологии — гематурия;
- развитие заболевания связано с мутацией *COL4A3* или *COL4A4*;
- у женщины, страдающей БТБМ, может родиться ребенок с синдромом Альпорта (СА).

Однако эти два наследственных патологических состояния имеют множество различий, поэтому рассматриваются отдельно. Существуют принципиальные различия в клинической характеристике и прогнозе СА и БТБМ, изменениях БМ, что заставляет их рассматривать как самостоятельные заболевания, хотя мутация генов и при СА, и при БТБМ касается *COL4A3*, *COL4A4*, правда, эти мутации более характерны для БТБМ, чем для СА.

СИНДРОМ АЛЬПОРТА

Синдром Альпорта — неиммунная генетически детерминированная гломерулопатия, проявляющаяся не только гематурией, но и протеинурией, прогрессирующим снижением почечных функций, нередко сочетающаяся с патологией слуха и зрения.

Первое описание семьи, в которой наблюдались случаи гематурии в нескольких поколениях, принадлежит L. Guthrie (1902). Наблюдая за течением заболевания в этой же семье, A. Alport в 1927 г. обратил внимание на частое сочетание гематурии с тугоухостью и развитием уремии чаще у мужчин, чем у женщин. С именем Альпорта и связывают в последующие годы название заболевания.

С расшифровкой генетического дефекта возможно говорить о СА как о генетически детерминированной патологии коллагена IV типа. Термины «наследственный нефрит» и «синдром Альпорта» — синонимы. Наиболее распространенный термин в литературе — синдром Альпорта. Наиболее типичен и распространен в мире X-сцепленный вариант СА. Заболевание гетерогенно, так как связано с мутацией различных генов, ответственных за коллаген IV типа БМ.

Эпидемиология. Частота СА в популяции составляет 1:5000. Он служит причиной 1% всех случаев ХПН в Европе. 2,3% случаев почечной трансплантации приходится на больных с СА. СА описан у представителей всех рас на всех континентах. Встречается СА очевидно чаще, чем диагностируется, в связи с различной пенетрантностью и экспрессивностью гена, мутация которого его обуславливает. Частота различных (аутосомно-доминантного и аутосомно-рецессивного) вариантов СА неодинакова в различных популяциях. По эпидемиологическим данным, полученным в 70–80-е гг. прошлого столетия, в России частота НН среди детской популяции составляла 17:100 000 населения [Вельтищев Ю.Е., Игнатова М.С., 1996]. Аутосомно-доминантный тип СА в нашей стране встречается чаще, чем аутосомно-рецессивный. Но на территории бывшего Советского Союза в Таджикской республике аутосомно-рецессивный НН встречался довольно часто (исследования В.В. Фокеевой).

Классификация. До установления генетического дефекта наиболее распространенным было выделение НН без тугоухости и СА, т.е. НН с патологией слуха. Идентификация в качестве генетической основы НН гена, кодирующего α_5 -цепь коллагена IV типа, сделала ненужным выделение клинических вариантов с тугоухостью и без нее. В литературе термин СА употребляется для всех клинических вариантов заболевания.

Классификация СА в настоящее время проводится по генетическому признаку:

- доминантный X-сцепленный (классический);
- аутосомно-рецессивный;
- аутосомно-доминантный.

Наши специальные исследования 200 детей с НН российской популяции показали, что аутосомно-доминантный вариант был у 16%, аутосомно-рецессивный — у 6% больных. У остальных определялся классический X-сцепленный вариант патологии. В европейской популяции, по данным J.P. Jais и соавт. (2000), частота аутосомно-доминантного и аутосомно-рецессивного НН составляет суммарно 10–15%.

Этиология. Причина заболевания лежит в мутации одного из генов: *COL4A5*, *COL4A4*, *COL4A3*. При классическом варианте СА мутация происходит в гене *COL4A5*, расположенном на длинном плече X-хромосомы. При одновременной мутации генов *COL4A5* и *COL4A6* развивается СА с лейомиозом пищевода. Обычно именно лейомиоз вызывает необходимость обращения за медицинской помощью, поэтому такие больные концентрируются в отделениях гастроэнтерологии. До идентификации СА пациенты с этой патологией нередко длительно лечились в клиниках отоларингологии по поводу снижения слуха. При аутосомно-рецессивном варианте наследования мутация затрагивает

гены *COL4A3* или *COL4A4*, расположенные на 2-й хромосоме. Аутосомно-доминантный тип СА связан с геном *COL4A4* или *COL4A3*, как и аутосомно-рецессивный вариант СА. Может наблюдаться делеция — выпадение большей части гена — как причина мутации (рис. 14.1), так и точковая мутация (рис. 14.2). Однонуклеотидные замены аминокислот, обнаруженные у наблюдаемых нами больных, вошли в международную копилку мутаций гена *COL4A5* [Tverskaja S. et al., 1996]. При делеции значительного участка гена обычно отмечается тяжелое течение заболевания, с поражением не только почек, но и органов слуха и зрения, с ранним развитием ХПН. При точковой однонуклеотидной замене аминокислоты в гене коллагена IV типа заболевание протекает легче, нередко выявляется только гематурия, и болезнь может иметь благоприятное развитие. Это связано с меньшим изменением ГБМ (рис. 14.3). Однако это не исключает возможности тяжелого течения болезни у потомков женщины, имевшей достаточно благополучное развитие СА. В большой мере это зависит от пола пораженного: у представителей мужского пола заболевание протекает тяжелее, чем у женщин. При мутации гена *COL4A1* или *COL4A2*, расположенных на хромосоме 13, развивается несовместимое с жизнью заболевание, что приводит к гибели плода.

Патогенез. В связи с мутацией гена, ответственного за структуру коллагена IV типа, отмечаются изменения в БМ, прежде всего клубочковых капилляров. БМ — это довольно сложное образование, которое состоит из геометрически правильно расположенных молекул коллагена IV типа и полисахаридных компонентов (рис. 14.4). На первых этапах развития СА происходит истончение средней пластинки БМ *lamina densa*, одновременно наблюдается расщепление БМ и появление ее слоистости. Все это — следствие изменения свойств молекул коллагена (рис. 14.5). При ЭМ одновременно с тонкими БМ выявляются утолщенные БМ с участками просветления, напоминающие пчелиные соты. БМ теряют свою структуру, внутри них появляются скопления тонкогранулярного вещества. По мере дальнейшего прогрессирования болезни происходит тяжелая деструкция БМ с ее дальнейшим утолщением и дистрофией (рис. 14.6). Изменения касаются не только БМ клубочковых капилляров, но БМ канальцев, а также мембранных структур внутреннего уха, глаз и кожи. Именно потому, что аномальное строение БМ кожи характерно для СА, в ряде клиник первое диагностическое исследование — гистохимическое определение состояния кожи больного [Gubler M.C., 2007]. К биопсии кожи прибегают потому, что это менее травмирующая процедура, чем почечная биопсия.

Клинические признаки и симптомы

Для СА характерны:

- жалобы на быструю утомляемость, изменение цвета мочи (макрогематурию);
- наличие в родословной СА (при классическом X-сцепленном заболевании при болезни отца СА может развиться только у его дочерей, у больной женщины могут пострадать дети обоего пола, при аутосомно-доминантном и аутосомно-рецессивном вариантах СА развитие заболевания у потомков не зависит от пола больных родителей);

Рис. 14.1. Мультиплексная амплификация в гене *COL4A5* пробанда семьи В. (данные на 1-й полоске — у здорового донора; на 2-й полоске — у пробанда с делецией гена *COL4A5*; М — маркер молекулярного веса)

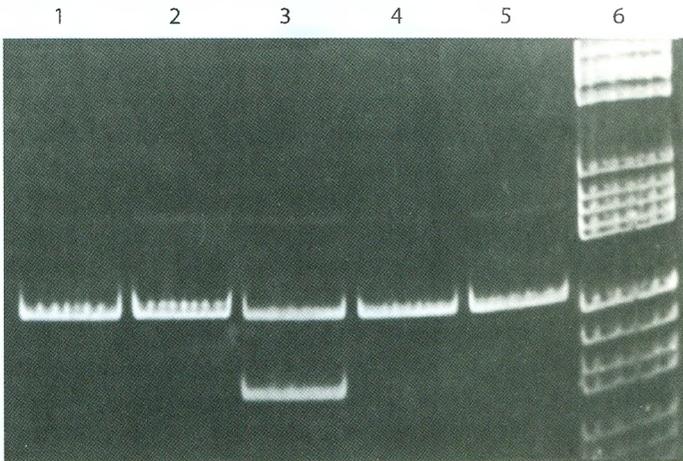
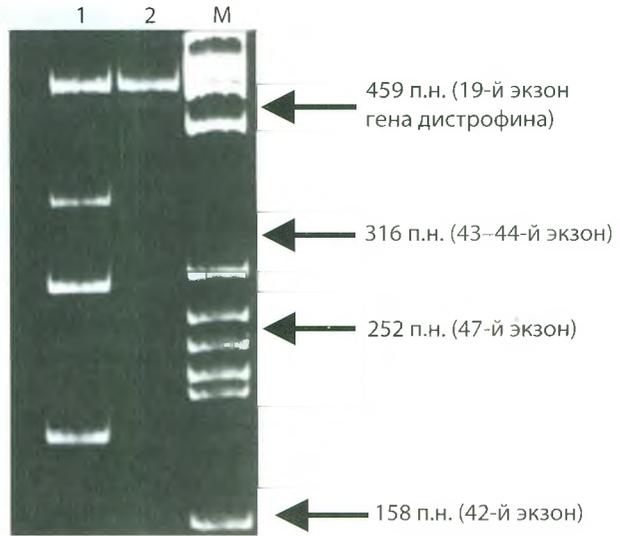


Рис. 14.2. Метод SSCP в *COL4A5* пробанда семьи Б. для определения точковой мутации (полоска 3 — ДНК пробанда семьи Б.; полоска 6 — маркер молекулярного веса; остальные полоски — контроль)

- нарушения слуха и зрения;
- аномалия слуха по звукопроводящему типу может обнаруживаться в возрасте 7–8 лет с помощью аудиометрии, клинически выраженная тугоухость обычно развивается к подростковому возрасту;
- различные аномалии зрения, наиболее характерно наличие лентиконуса.

При осмотре:

- бледность, снижение мышечного тонуса, нередко артериальная гипотония, а на поздних стадиях заболевания — АГ;

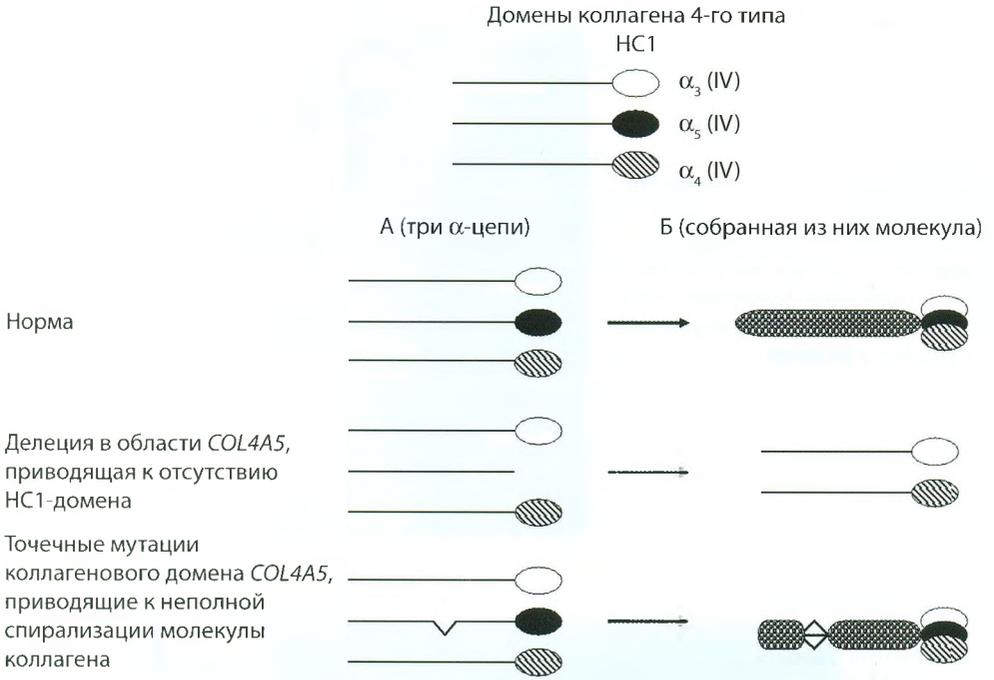


Рис. 14.3. Образование молекулы коллагена IV типа из нормальных и поврежденных α -цепей

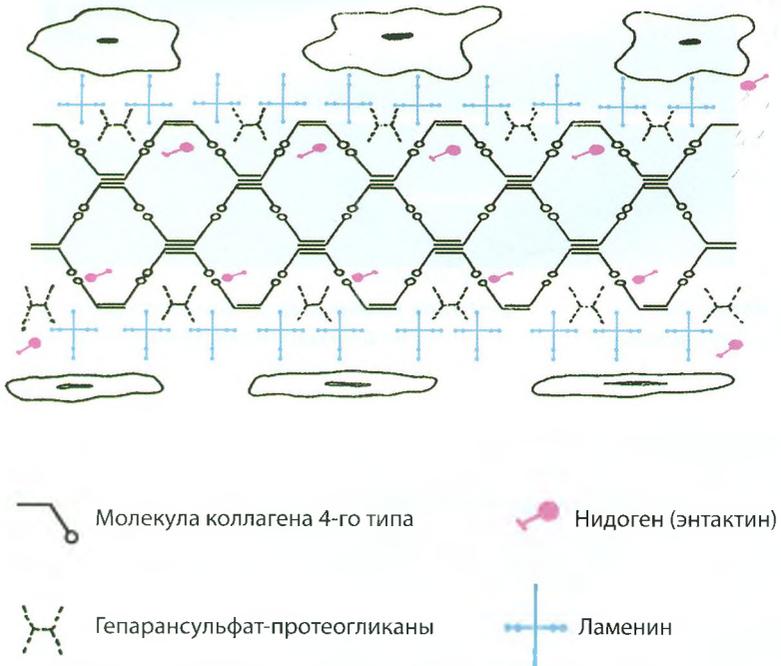


Рис. 14.4. Структура базальной мембраны

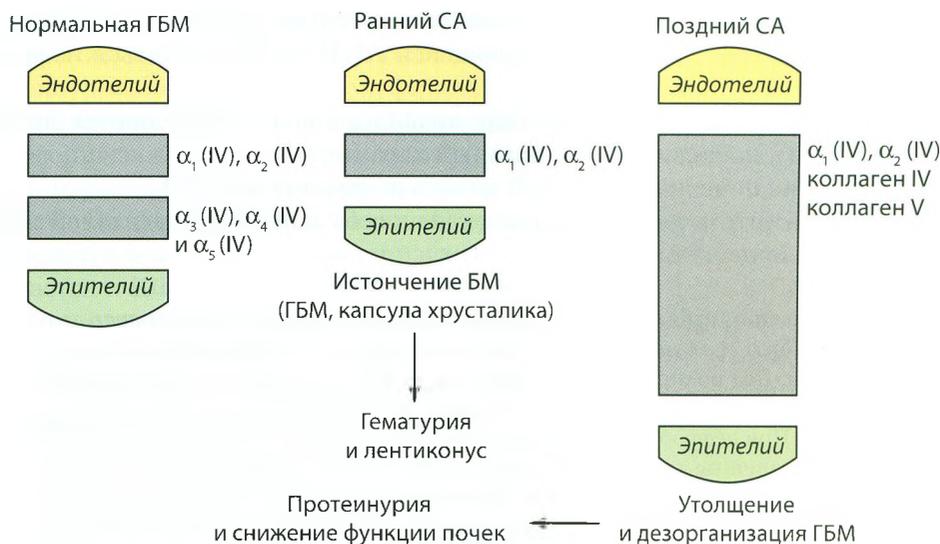


Рис. 14.5. Этапы изменения гломерулярной базальной мембраны при СА



Рис. 14.6. Фрагмент стенки гломерулярного капилляра. Диагноз: синдром Альпорта (базальная мембрана расширена, вещество ее просветлено, плотная пластинка выражена слабо). Электронограмма ($\times 16\,000$)

- наличие внешних и соматических стигм дизэмбриогенеза (гипертелоризм глаз и сосков, высокое нёбо, микроаномалии пальцев верхних и нижних конечностей: искривление и укорочение мизинца, сандалевидная щель, синдактилия или тенденция к ней II и III пальцев стопы и др.);
- изменения в анализах мочи:
 - гематурия (может впервые выявиться при интеркуррентном заболевании, диспансеризации или при обследовании ребенка в связи с наличием аналогичного заболевания в семье);

- протеинурия (обычно появляется при неблагоприятном развитии заболевания; в стадии начинающейся ХПН может развиваться нефротический синдром);
- возможна лейкоцитурия (как правило, в моче определяются лимфоциты), носящая абактериальный характер;
- снижение почечных функций, вплоть до развития тХПН.

Первый симптом, который привлекает к себе внимание родителей и врача, — это появление гематурии.

Под нашим наблюдением на протяжении нескольких лет находились двоюродные брат и сестра семьи С., у которых с первого года жизни обнаружена гематурия. Дед по линии матери и ее родной брат умерли от ХПН в возрасте до 40 лет (рис. 14.7). Матери детей — родные сестры, также с детства имеют гематурию. При нефробиопсии у сибсов обнаружен иммунонегативный МзПГН. При ЭМ типичные для СА изменения БМ (см. рис. 14.6). ДНК-диагностика выявила у обоих детей и их матерей мутацию гена *COL4A5*. Таким образом, характер родословной настраивал на мысль о наличии СА, однако до ЭМ нефробиоптата диагноз вызывал сомнение. Окончательное решение о диагнозе у детей СА было принято после молекулярно-генетического исследования. Динамическое наблюдение за семьей показало, что у мальчика в 9 лет развилась тугоухость, а с 11 лет отмечалась тенденция к АГ и снижению СКФ. Двоюродная сестра мальчика и их матери имели только выраженную гематурию. К сожалению, связь с семьей прервалась и последующее развитие детей неизвестно.

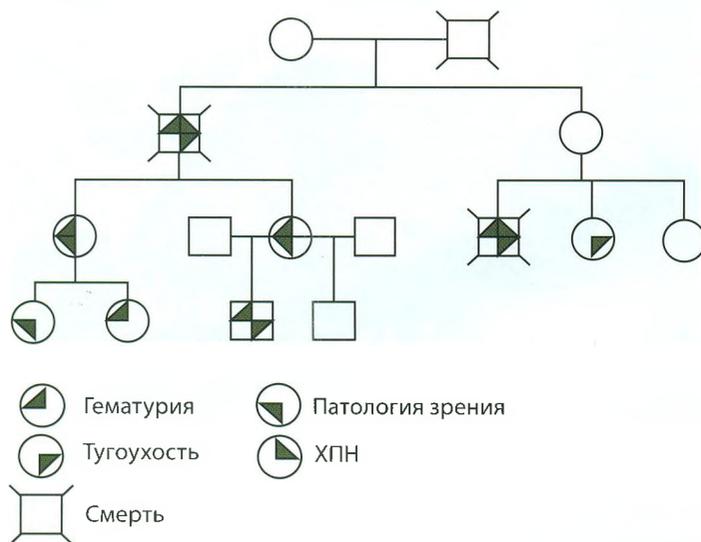


Рис. 14.7. Фрагмент родословной семьи С. Диагноз: синдром Альпорта

Снижение почечных функций отмечается обычно в пубертатном, а иногда и в предпубертатном периоде развития ребенка. Исследование предикторов прогрессирования НН в нашей клинике касалось 20 детей с типичным СА. Наи-

более ранними клиническими предикторами прогрессирующего течения заболевания оказались утолщение почечной паренхимы, определяемой при УЗИ, протеинурия более 40 мг/кг/сут, фиксируемая у детей до 12 лет и макрогематурия или микрогематурия более 100 эритроцитов в поле зрения, выявляемая на момент диагностики болезни. Большое значение как фактор прогрессирования имело нарастание протеинурии на 50% и более за год у ребенка до 12-летнего возраста. По мере прогрессирования СА и снижения почечных функций сначала изменяются показатели, характеризующие состояние канальцев, вслед за ними снижается и КФ. Развитие тХПН свойственно больным, достигшим совершеннолетия, однако отмечаются случаи, когда признаки ХПН выявляются уже в 14–15 лет, причем при появлении заболевания *de novo* развитие ХПН может оказаться «случайно выявленным состоянием».

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования. Диагноз СА устанавливается при наличии у ребенка гематурии, особенностей родословной (наличие у других членов семьи гематурии и/или протеинурии, летальных исходов от ХПН и родственников с тугоухостью), данных лабораторных и инструментальных исследований (исследования слуха и зрения, результатов биопсии почек). Предположительный диагноз СА ставится на основании анализа родословной.

Для диагностики СА необходимо присутствие трех из пяти основных признаков [Flinter F.A. et al., 1999]:

- 1) гематурия или летальный исход от ХПН в семье;
- 2) гематурия и/или протеинурия в семье;
- 3) специфические изменения БМ клубочков у больного при ЭМ биоптата;
- 4) снижение слуха по данным аудиометрического исследования;
- 5) врожденная патология зрения.

В последующем были добавлены дополнительные признаки СА [Pirson J., 1999]:

- наличие лейомиоза пищевода;
- изменения IV типа коллагена в эпидермальных базальных мембранах.

В приводимом случае клинического наблюдения за семьей С. (см. выше) в начале обследования детей имели место первые два признака из указанных основных пяти. После нефробиопсии их стало три из пяти, что могло быть основанием для установления диагноза СА. Правильность диагноза была подтверждена ДНК-диагностикой.

Считается возможным диагностировать синдром Альпорта на основании ИФ-исследования БМ кожи [Patey-Mariaud de Serre N. et al., 2007].

Биопсия почек. Световая микроскопия. Светооптическое исследование биоптата почечной ткани указывает обычно на наличие мезангиальной пролиферации, дистрофии канальцевого эпителия и фокальных фибропластических изменений в интерстиции. Выявление «вспененных клеток» в биоптате у больных с СА встречается относительно редко, но при наличии изолированной эритроцитурии без протеинурии позволяет расценивать этот признак как проявление СА. При ИФ обычно выявляется иммунонегативность клубочковых капилляров или неспецифическое свечение комплемента. Длительное время

считалось, что появление позитивных признаков ИФ говорит против диагноза СА. В настоящее время столь категоричное представление пересматривается. Это связано, по-видимому, с тем, что у некоторых детей с СА развивается и иммунная нефропатия. Подобное сочетание СА с иммунной гломерулопатией наблюдалось и в нашем нефрологическом стационаре.

Электронная микроскопия. При обследовании ребенка с предположительным диагнозом СА обязательна ЭМ биоптата почек. Типичным оказывается ЭМ-картина, когда выявляются утолщенные дистрофичные участки БМ с их полной деструкцией (см. рис. 14.6).

Более чем в 60% у 200 наблюдаемых нами больных на основании наличия типичной родословной был поставлен диагноз СА, на основании данных ЭМ нефробиоптата — у 40% больных. Но под нашим наблюдением находится мальчик, где в семье наблюдались случаи патологии слуха и зрения, почечные заболевания, проявляющиеся гематурией, ЭМ-картина нефробиоптата настраивала на мысль о СА. Дальнейшего отчетливого прогрессирования болезни не было, но при ДНК-исследовании подтвердилось наличие мутации *COL4A5*.

В случаях развития заболевания *de novo* — особенно у девочек, где ЭМ биоптата почечной ткани может быть недостаточно убедительной, а также при нетипичном течении заболевания требуется молекулярно-генетическое исследование. Наиболее изучены варианты мутации гена *COL4A5*. Диагностическая ценность высока, в экономически развитых странах считается, что молекулярная диагностика должна предшествовать сравнительно инвазивной чрескожной биопсии почек, особенно в случаях возникновения болезни впервые в семье (*de novo*). Крупные медико-генетические центры располагают такими возможностями.

Оценка тяжести нарушений почечных функций и поражений других органов. Необходим контроль АД (проведение СМАД не реже 1 раза в год). Обязательно офтальмологическое исследование как для выявления врожденных аномалий, так и для определения состояния сосудов глазного дна у больных АГ. Ежегодно, а в пубертатном периоде и 1 раз в полгода, необходимо обследование функционального состояния канальцевого аппарата почек, включая определение осмолярности мочи, а также исследование креатинина и мочевины крови, определение СКФ. Как показывают наши исследования, быстрое нарастание протеинурии до 12 лет должно вызвать мысль о прогрессирующем течении заболевания. В 8–9 лет выявляется латентная АГ на основании исследования СМАД. Снижение СКФ происходит несколько позднее, вслед за этим отмечается повышение креатинина крови.

Дифференциальный диагноз. СА прежде всего дифференцируют с гематурической формой ГН. При ГН в семье обычно нет однотипных заболеваний почек, тугоухости, раннего развития ХПН. При морфологическом исследовании биоптатов почек определяется один из иммунных вариантов ГН с положительными результатами ИФ, при ЭМ типичные признаки СА отсутствуют.

Проводится дифференциальный диагноз с БТБМ, для которого характерно аутосомно-доминантное наследование. ЭМ почечных биоптатов выявляет равномерное истончение ГБМ. Более типичен благоприятный прогноз. В по-

следние годы на БТБМ обращается большое внимание, так как в некоторых случаях под ее маской скрывается СА.

Сложности могут возникнуть при дифференцировании СА с нефропатией, связанной с ГДП, особенно при аутосомно-доминантном типе наследования последней. Но при прогрессирующем течении нефропатии, связанной с ГДП, как правило, ХПН развивается раньше, а при гистологическом исследовании почечного биоптата выявляются выраженные признаки структурного дизэмбриогенеза, свойственные этой патологии.

Нередко возникает необходимость проведения дифференциального диагноза СА с ДН, протекающей с оксалатно-кальциевой кристаллурией (ДН с ОКК). Для нее характерны различные заболевания почек в семье, в старших поколениях, как правило, выявляется МКБ. При нефробиопсии у ребенка определяются тубулоинтерстициальные изменения, а в канальцах обнаруживаются кристаллы оксалатов. При ЭМ типичные признаки СА отсутствуют.

Общие принципы лечения. Обязательно проведение медико-генетического консультирования в семье с СА. Если в семье несколько детей, причем часть из них, как и мать, имеют СА, до развития симптомов заболевания у практически здорового ребенка возможно определить болен ли он, на основании того, какая X-хромосома передана рожденному мальчику (рис. 14.8).

Основная задача лечения — попытка замедлить прогрессирование заболевания, т.е. отсрочить развитие ХПН. Для этой цели рекомендуют сбалансированное по основным градиентам питание, отказ от занятий спортом, хотя лечебная физкультура рекомендуется. Желательно максимальное ограничение контактов с инфекционными больными. Прививки разрешаются по эпидемическим показаниям и при подготовке больного к трансплантации почек. Необходима санация очагов инфекции. Многочисленные исследования в различных странах мира показали, что лечение ГКС и другими ИСП вызывает ухудшение состояния. Опыт использования ЦсА у детей с СА недостаточен, положительный результат получен только группой испанских ученых [Callis L. et al., 1999]. Данных о подобных результатах при СА в литературе нет. При использовании в нашей клинике ЦсА у больного с СА мы также на достигли эффекта. Более того, было отмечено ухудшение состояния больных при использовании циклоспорина [Chen D. et al., 2003].

Обнаружение клеточного энергодефицита стало основой для попытки использования в лечебных целях препарата янтарной кислоты («Янтавит»). Де-

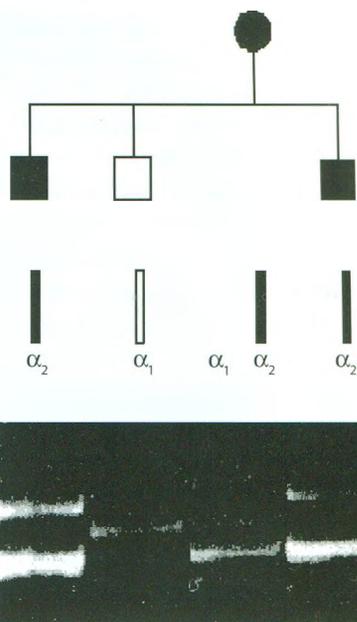


Рис. 14.8. Пресимптоматическая диагностика передачи X-хромосомы при синдроме Альпорта

тям в возрасте 5–16 лет назначают «Янтавит» внутрь за 40 мин до еды (при отсутствии диспепсических расстройств), при наличии расстройств во время еды 5–10 мг/кг/сут в 2 приема первые 3 сут каждой недели — 1 мес. Эффект проявлялся как в повышении мышечного тонуса, улучшении самочувствия больных, так и повышении уровня в крови митохондриальных ферментов СДГ и α -ГФДГ, уменьшения тяжести лактацидоза и активности перекисного окисления липидов (исследования Т.В. Нижегородцевой). Эффективность такого лечения ограничивалась сроком до 3 мес., что явилось основанием повторных назначений препарата в течение месяца каждые 3 мес.

Применение иАПФ при СА в целях замедления прогрессирования заболевания пока недостаточно изучено [Proesmann W. et al., 2000]. Мы провели контролируемое лечение иАПФ (эналаприлом) 8 детям с СА, 8 больных с аналогичным заболеванием, отказавшихся от данного лечения, составили контрольную группу. Оценка эффективности проведена практически через 2 года использования иАПФ. Оказалось, что у детей, его получающих, реже нарастала протеинурия, СКФ имела склонность к повышению, а креатинин крови — к снижению, выражена тенденция к нормализации АД [Игнатова М.С. и др., 2006]. Дальнейшее исследование, проводимое в этом же плане, показало, что лучший эффект отмечается у детей с прогрессирующим течением СА, чем в тех случаях, когда болезнь в детском возрасте давала стабильные показатели протеинурии и СКФ. На основании исследования детей, получавших иАПФ, выявлены предикторы отсутствия терапевтического действия этих препаратов. Наиболее значимым оказалось в смысле отсутствия антипротеинурического эффекта наличие стабильной протеинурии и ее «нефротический» уровень, а предикторами отсутствия ренопротективного действия, в смысле отсутствия улучшения СКФ, были повышенный уровень холестерина > 6 ммоль/л и увеличение экзогенности паренхимы почек при УЗИ в первые 2 года лечения иАПФ. Можно полностью согласиться с М.С. Gubler (2007), что для успеха терапии очень важна ранняя диагностика заболевания.

Чрезвычайно важным оказывается время начала ренопротективной терапии. Например, при раннем использовании ренопротекции при синдроме Альпорта, до появления отчетливой протеинурии, происходит фармакологическое ингибирование активности металлопротеиназного комплекса и отсрочка появления протеинурии, а следовательно, снижение выраженности прогрессии заболевания [Zeisberg M. et al., 2006]. В противоположность подобному эффекту, при назначении ренопротекции после появления массивной протеинурии происходило активное прогрессирование заболевания с развитием ХПН. Эти данные получены как в эксперименте на мышах с определением уровня металлопротеиназ, так и у больных с синдромом Альпорта.

Основной метод лечения больных при развитии ХПН — своевременное проведение почечной трансплантации, желателно без длительной диализной терапии. Возможна родственная трансплантация по линии родственников, где нет мутации гена СА.

Прогноз СА зависит от формы заболевания, пола больного: развитие ХПН чаще отмечается у мужчин. Имеет значение своевременность проведения заместительной терапии в виде почечной трансплантации.

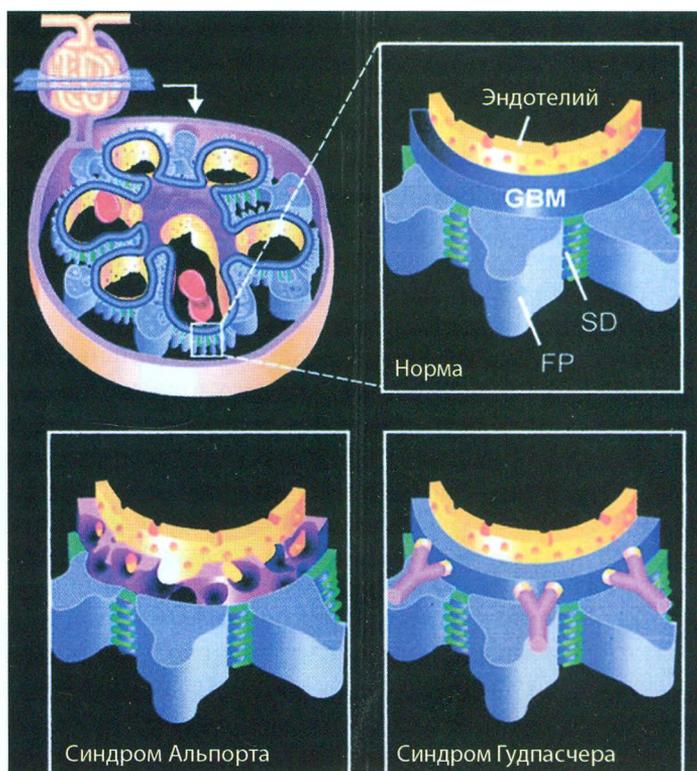


Рис. 14.9. Синдром Альпорта и синдром Гудпасчера после почечной трансплантации [Billy G. Hudson, 2004]

Больной Б., 15 лет, поступил в клинику с диагнозом: СА, тХПН. Без предшествующего диализа мальчику проведена трансплантация трупной почки. Осложнений после трансплантации не было, и с первых недель отмечалось постепенное улучшение гомеостатических параметров. Улучшился и слух больного. Полная реабилитация наступила через год после трансплантации. Он закончил техникум, работал, женился, имел дочь. Через 15 лет после трансплантации самовольно отменил иммуносупрессанты, после чего наступило отторжение трансплантата. Дочь больного Б. наблюдается с первых месяцев жизни, когда у нее выявилась гематурия. Девочка хорошо развивается, у нее имеется лишь небольшое снижение тубулярных почечных функций. Таким образом, тХПН развилась у больного с СА в подростковом возрасте, своевременная трансплантация трупной почки и систематическое использование иммуносупрессантов на протяжении 15 лет позволило пациенту учиться, работать, иметь семью, однако это не исключило развитие СА у его дочери.

Таким образом, необходимо подчеркнуть, на основании собственных наблюдений и литературных данных, что СА встречается значительно чаще, чем диагностируется. Обязательно изучение родословной в плане наличия в семье гематурии, патологии слуха и зрения, ранних смертей от тХПН. Обязательна

при нефробиопсии ЭМ, желательно молекулярно-генетическое обследование. Прогноз в большой мере определяет наличие болезни у представителей мужского пола, в то же время своевременная почечная трансплантация может продлить жизнь больного на десятилетия.

После трансплантации возможно развитие синдрома Гудпасчера, связанного с появлением антител к антигенам белка БМ, которого нет у больных с СА (рис. 14.9).

БОЛЕЗНЬ ТОНКИХ БАЗАЛЬНЫХ МЕМБРАН

Терминология и эпидемиология. Болезнь тонких базальных мембран — генетически детерминированная неиммунная гломерулопатия, связанная с мутацией генов коллагена IV типа *COL4A4/COL4A3*, проявляющаяся гематурией, в большинстве случаев не имеющая тенденции к прогрессированию, поэтому нередко называемая «семейной доброкачественной гематурией». Этим подчеркивается клиническое отличие БТБМ от СА. Приблизительное представление о распространенности этого заболевания Y. Wang и J. Savage (2005) считают возможным определить на основании распространенности гематурии. Изолированная гематурия в популяции встречается в различных территориях мира с частотой 1–10%, что служит проявлением наиболее распространенных наследственных заболеваний. Нельзя, правда, забывать, что в это число входят больные с СА и IgA-нефропатией.

Этиология БТБМ. Известно, что причина БТБМ — мутация генов *COL4A3/COL4A4*. Однако выявляется мутация в этих генах у больных с БТБМ только в 40% случаев [Zwang K.W. et al., 2007]. В связи с этим сделаны попытки выявить мутации генов *COL4A1/COL4A2* как причину БТБМ, тем более что подобные мутации с близким по сути заболеванием обнаружены в экспериментальных условиях. При этом исследовании только в двух семьях из 23 обнаружена мутация в одном из указанных генов. По мнению авторов, следует искать при БТБМ другие мутирующие гены, ответственные за развитие болезни. Близкие по сути результаты получены K. Rana и соавт. (2007), которые искали полиморфизмы генов у больных с рецессивным типом СА и БТБМ. Вывод, сделанный исследователями: множество вариантов мутации генов *COL4A3/COL4A4* свойственны БТБМ и аутосомно-рецессивному типу СА. Обнаруженные полиморфизмы указанных генов следует продолжать изучать в специальных лабораториях.

Патогенез и данные нефробиопсии. В связи с этиологической связью БТБМ с мутацией генов *COL4A4/COL4A3* патогенез заболевания близок тому, что наблюдается при СА. Однако признаки дизэмбриогенеза БМ проявляются их истончением. Как показали исследования, в норме толщина БМ клубочковых капилляров колеблется в пределах 321 ± 56 нм, т.е. в среднем составляет 256 нм [Rayat C.S. et al., 2005]. У больных с БТБМ отмечается выраженный дизморфизм эритроцитов, превышая показатели, которые выявляются при несемейной спонтанной гематурии и болезни Берже (рис. 14.10) [Meglic A. et al., 2003]. Выраженную деформацию эритроцитов нам пришлось наблюдать не только при

изолированной гематурии, но и при наследственном НС (рис. 14.11) [Клембовский А.И., 1979]. Для прохождения дизморфных эритроцитов через тонкую БМ достаточна величина пор в пределах 2,25 нм, причем деформированный эритроцит как бы ввинчивается в БМ. Это показано на ЭМ-снимках больных

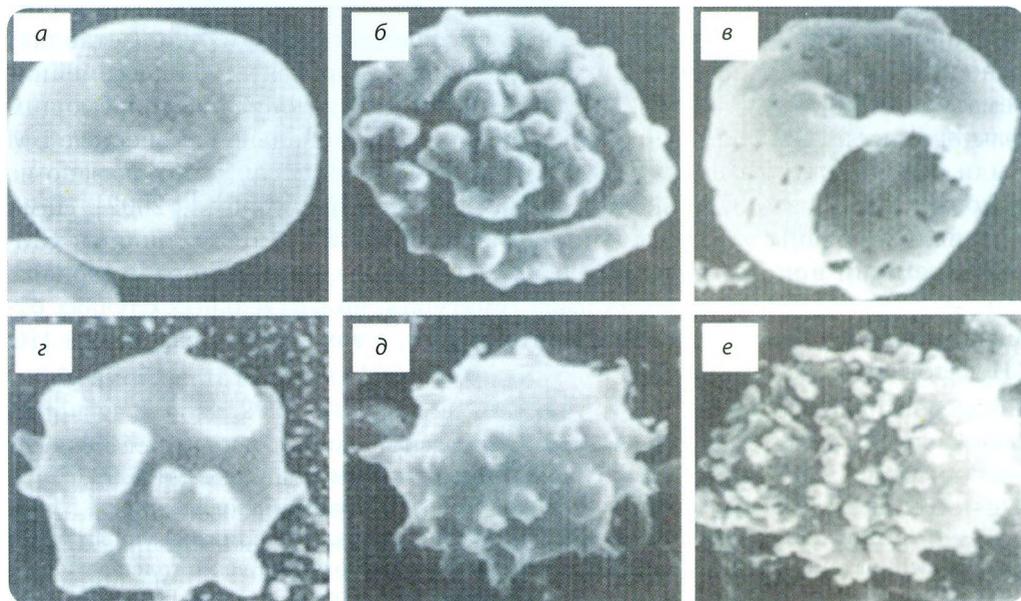


Рис. 14.10. Дизморфизм эритроцитов (по Р. Аткинсу, 2000):
а — нормальный эритроцит; б–е — различные варианты дизморфизма



Рис. 14.11. Деформированный эритроцит в просвете капилляра при наследственном НС [Клембовский А.И., 1979]

с МН (см. рис. 9.16). Деформированный эритроцит проходит не только через поры БМ, но и через эндотелий [Collar J. et al., 2001].

Клиническая характеристика. Основное клиническое проявление БТБМ — гематурия. Гематурия наблюдается пожизненно, при этом, как правило, не отмечается снижения почечных функций. Правда, динамическое наблюдение за пациентами с БТБМ показало, что в некоторых случаях уже у взрослых происходит формирование почечной недостаточности, что заставляет относиться с настороженностью к определению «доброкачественная семейная гематурия» [Carasi C. et al., 2005]. БТБМ может быть предрасполагающим фактором к развитию иммунной нефропатии. Эмбрионально измененные БМ были основой для развития ГН, особенно IgA-нефропатии, что показано на основании анализа 487 биопсий [Mandache E., Chergheanu M., 2002]. Нами проанализированы варианты клинической картины у детей с тонкими БМ, выявляемыми при ЭМ более чем в 50% изученного биопсийного материала, и оказалось, что у всех больных была гематурия, но в отдельных случаях отмечалось сочетание гематурии и протеинурии, в том числе с развитием НС [Игнатова М.С. и др., 2007].

Под нашим наблюдением находится мальчик И., у которого с 6 лет отмечалась изолированная гематурия. У матери поставлен диагноз МКБ. Гематурия выявлена у ребенка случайно, расценивалась как проявление интерстициального нефрита. Гематурия персистировала, усиливаясь после респираторных инфекций. В 12 лет появилась пастозность век и голеней. Протеинурия — 0,165 г/л. По месту жительства поставлен диагноз: ГН, проведено лечение преднизолоном в дозе 1 мг/кг/сут, хлорбутином, гепарином, курантилом. Пастозность и протеинурия исчезли, гематурия сохранялась. В 13 лет обратились в нефрологическую клинику Института. У мальчика более 5 МАР, имелся пролапс митрального клапана. В моче трудно подсчитываемые эритроциты, белок 0,099 г/л. Снижены показатели аммоноацидогенеза, выявлены никтурия, повышение фибриногена крови, циркулирующих иммунных комплексов в крови. Ни у мальчика, ни у ближайших родственников нарушений слуха не определено. Гематурия не имеет семейного распространения. При УЗИ выявлены диффузные изменения почечной паренхимы. По поводу имеющегося хронического тонзиллита проведена тонзиллэктомия, гематурия сохранялась. Постепенно нарастала протеинурия, имелась тенденция к АГ. С предположительным диагнозом БТБМ, ГН проведена нефробиопсия. При светооптическом исследовании — МзПГН с очаговым гранулярным свечением СЗ на БМ. При ЭМ — диффузное истончение БМ (от 50 до 150 нм) (рис. 14.12). Трехслойность мембран не прослеживается, имеется их складчатость. Подоциты и эндотелиоциты отечны, вакуолизированы. В просветах капилляров значительное количество эритроцитов. Диагноз: ГН у ребенка с БТБМ. Таким образом, у мальчика с внешними признаками дизэмбриогенеза с дошкольного возраста прослеживалась гематурия. Повторные обострения тонзиллита и возможно вирусные инфекции способствовали развитию ГН. Предрасполагающим фактором к формированию ГН могла быть БТБМ. Больному назначен энап, через 6 мес. — протеинурия и АГ не определяются, гематурия сохраняется.

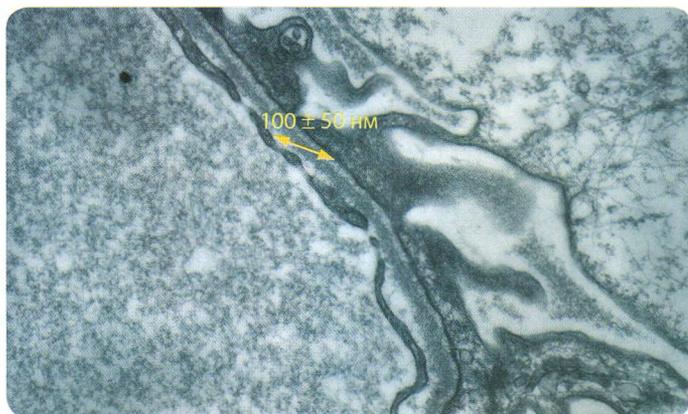


Рис. 14.12. Морфологическое исследование нефробиоптата Ильи Б., 1987 г.р. (электронная микроскопия. $\times 20\,000$). Стрелкой указано истончение ГБМ

Возможность развития НС у больного с БТБМ представлена и в литературе [Fujiyama S. et al., 2006]. Авторы наблюдали у 15-летнего мальчика с персистирующей гематурией, выявленной в 3 года, развитие НС с распространенными отеками, включая полостные, и хороший ответ на лечение ГКС. При нефробиопсии до использования кортикостероидов имела место и БТБМ, и минимальные изменения в клубочках, характеризующих НС. После лечения гематурия сохранялась.

Лечение. Когда стоит вопрос о терапевтической тактике по отношению к больному с БТБМ и изолированной гематурией, целесообразно исследование функционального состояния почек. При нормальных показателях функции необходимо динамическое наблюдение за состоянием ребенка с повторными функциональными пробами. Должно проводиться лечение интеркуррентных заболеваний. Повторные вирусные и бактериальные инфекции могут сказаться в том, что при БТБМ разовьется иммунная нефропатия, требующая лечения наслонившегося ГН. Однако под нашим наблюдением находятся дети, у которых при наличии БТБМ и выраженной мезангиальной пролиферации в клубочках не определяется ИФ. Таким образом, имеются симптомы гломерулопатии, но нет всех признаков, характеризующих ГН. Это требует дальнейшего исследования. Появились сообщения в литературе о том, что при присоединении ГН к БТБМ начали использовать для лечения таких больных иАПФ [Assadi E.K., 2005]. Нами при сочетании БТБМ с ГН также назначаются иАПФ. При этом отмечается уменьшение или исчезновение протеинурии, АГ, но гематурия сохраняется.

Прогноз. Прогноз обычно благоприятный, недаром существует термин «доброкачественная семейная гематурия». Однако диспансерное наблюдение необходимо, так как, во-первых, в некоторых случаях под маской БТБМ скрывается СА, во-вторых, возможно наслоение ГН, требующего лечения и, в-третьих, существуют данные о возможном прогрессировании БТБМ, вплоть до развития почечной недостаточности у взрослых людей. И наконец, нельзя забывать том, что у женщины с БТБМ может родиться ребенок с СА.

Глава 15

НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: НАСЛЕДСТВЕННЫЙ, ПРИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И ХРОМОСОМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

О.В. Шатохина

Генетически детерминированный НС может быть самостоятельным заболеванием, но в ряде случаев является синдромом при генетическом заболевании.

Появление НС у ребенка в первые недели жизни должно насторожить прежде всего в плане последующего характера болезни. В центральных районах Европы и в Турции был проведен генетический скрининг на раннее выявление НС, зависящего от мутации 4 генов: *NPHS1*, *NPHS2*, *WT1*, *LAMB2* [Niaudet P., 2007]. Были обследованы 89 детей из 80 семей. НС, зависящий от указанных 4 генов, был обнаружен в 53 семьях (66,3%). Наибольшую группу (37,5%) составили дети, у которых была выявлена мутация *NPHS2*, кодирующего протеин, несколько меньшую — дети с мутацией *NPHS1* (22,5%), кодирующего нефрин. В 5 семьях была обнаружена мутация *WT1* (3,8%) и в двух (2,5%) определена мутация *LAMB2*, кодирующего ламинин БМ. При этом не было выражено экстрапочечных проявлений болезни и никто не получал ни ГКС, ни иммуносупрессантов до обследования. Этот селективный скрининг имеет очень большое значение, так как этим путем проведен дифференциальный диагноз генетически детерминированного НС с НС, развившимся в результате воздействия различных микроорганизмов в антенатальный период. Не имея возможности в каждом отдельном случае проводить ДНК-диагностику, следует помнить, что признаком наследственного НС, как изолированного, так и при сложном генетическом заболевании, является множество стигм дизэмбриогенеза или MAP. При любом серьезном генетическом или хромосомном заболевании, как правило, страдают и органы мочевой системы. Однако НС развивается далеко не у всех.

Нефротический синдром, обусловленный мутацией в гене *NPHS1*. Врожденный НС финского типа — один из наиболее часто встречающихся вариантов врожденного НС. Синдром впервые был описан N. Hallman и соавт. в 1956 г. За-

болевание передается ауtosомно-рецессивно, реже встречаются спорадические случаи. Почти половина известных случаев НС финского типа была диагностирована в Финляндии. Финский тип НС с высокой частотой (1:8000) встречается в финской популяции [Norio R., 1980] и достаточно редко у других европейских национальностей [Mahan J.D. et al., 1984; Savage J.M. et al., 1999]. При этом отмечено, что ауtosомно-рецессивные заболевания, характерные для других европейских популяций (муковисцидоз, фенилкетонурия или галактоземия), являются редкими или отсутствуют в Финляндии. S.G. Albright и соавт. (1990) оценили встречаемость этого заболевания в Северной Америке как 1 на 50 тыс. новорожденных. В России врожденный НС финского типа регистрируют чаще в западной части страны [Савенкова Н.Д., 1999; Папаян А.В., 2000].

S. Bolk (1999) наблюдал 26 случаев НС финского типа в изолированном поселении в штате Пенсильвания, начиная с 50-х гг. Он оценил частоту НС финского типа в этой популяции приблизительно 1 на 500 живорожденных детей, что в 20 раз больше, чем в Финляндии, и предположил, что приблизительно 8% людей в данной популяции — носители мутаций в гене *NPHS1*. При этом у поселенцев не было найдено предков финского происхождения.

До недавнего времени причина НС финского типа была неизвестна, но в виду тяжелой протеинурии, на 90% представленной альбуминурией, высказывались предположения о дефекте компонентов гломерулярной базальной мембраны или подоцитов. В 1994 г. M. Kestila исключил нарушения в генах, кодирующих цепи коллагена IV типа (α I–IV), β 1e, β 2e и β 2t-цепи ламинина и протеогликан гепаран-сульфата. Несколько позднее он же картировал ген врожденного НС финского типа на длинном плече хромосомы 19 в участке 19q13 при исследовании нескольких финских семей.

Ген врожденного НС финского типа — *NPHS1* — содержит 29 экзонов (26 kb) и локализован на хромосоме 19q31.1. Продукт гена — белок, названный нефрином, состоит из 1241 аминокислот и является трансмембранным белком суперсемейства иммуноглобулинов [Kestila M. et al., 1998; Lenkkeri U. et al., 1999]. Молекула нефрина — основная молекула щелевой диафрагмы [Wartiovaara J. et al., 2004]. Нефрин не найден в каких-либо других тканях организма кроме подоцитов почек [Holthöfer H. et al., 1999]. В 1998 г. M. Kestila и соавт. выделили основные четыре мутации, определяющие развитие НС финского типа. Большинство (78%) из обследованных ими финских пациентов и один пациент из Северной Америки имели делецию во 2-м экзоне (Fin-major). В 16% случаев у финнов наблюдалась нонсенс-мутация в 26-м экзоне (Fin-minor). Были также обнаружены мутации в 10-м и 24-м экзонах у двух пациентов из Северной Америки. Анализируя мутации *NPHS1* у 35 пациентов, U. Lenkkeri и соавт. (1999) нашли 32 новые мутации в гене нефрина. При этом только двое шведских пациентов и четверо финских имели типичные мутации: делеции во 2-м экзоне (Fin-major), нонсенс-мутации в 26-м экзоне (Fin-minor). В семи случаях в области гена *NPHS1* или в соседних областях мутаций найдено не было.

В настоящее время мутации гена *NPHS1* выявляют в 98% случаев у лиц финской национальности и в 68–75% случаев у лиц других национальностей,

страдающих данным заболеванием. Нужно отметить, что мутации не всегда обнаруживаются у пациентов с типичной картиной НС финского типа.

В общей сложности обнаружено около 50 мутаций в гене *NPHS1* у больных с врожденным нефротическим синдромом во всем мире. Нонсенс-мутации составляют более 94% всех мутаций в Финляндии. Большинство мутаций, найденных у нефинских пациентов, составляют миссенс-мутации, *splice site*-мутации, делеции и инсерции [Beltcheva O. et al., 2001].

Патогенез НС финского типа до конца не ясен. Его связывают с уменьшением анионных участков гломерулярной базальной мембраны, при этом отмечают нормальное содержание гепаран-сульфата — основного детерминанта анионного заряда в базальной мембране. Тем не менее выявлено наличие усиленной экскреции гепаран-сульфата с мочой у детей с НС финского типа [Mahan J.D. et al., 1989; Van den Heuvel L.P. et al., 1990].

Для изучения патогенеза НС финского типа в качестве модели используют мышей с инактивированным в зародышевых клетках геном *NPHS1*. Мыши (гомозиготные по инактивированному гену *NPHS1*) при рождении развивают массивную протеинурию и отек и умирают в течение 24 ч. В почках этих мышей выявлено увеличение боуменовской капсулы, расширение канальцев, сглаживание малых ножек подоцитов и отсутствие щелевой диафрагмы (как и у пациентов с НС финского типа). По другим внутренним органам они не отличались от здоровых мышей [Putala H., 2001].

У. Намано и соавт. (2002) также обнаружили, что мыши с инактивированным геном *NPHS1* умирают через сутки после рождения. Их гибель была связана с выраженными гломерулярными сосудистыми изменениями и отсутствием гломерулярных щелевых диафрагм. Базальная мембрана клубочка при электронной микроскопии оказалась нормальной, и содержание других мембранных подоцитарных белков было в норме. Отсутствие или недостаточное количество нефрина было единственным выявленным дефектом.

Несмотря на большой интерес к НС финского типа, значительное количество описанных случаев и генетических исследований каких-либо корреляций генотип/фенотип не установлено. И предположить скорость прогрессирования заболевания по характеру генетического дефекта или, наоборот, определить возможную мутацию по клиническим признакам заболевания невозможно.

Существуют методы пренатальной диагностики НС финского типа. Наименее точным является определение α -фетопroteина в сыворотке крови и амниотической жидкости беременных женщин после 15-й недели беременности, поскольку этот метод очень неспецифичный и может дать ложноположительный диагноз. Установлено, что уровень α -фетопroteина в амниотической жидкости в случае формирования НС финского типа очень высок. J. Morris и соавт. (1995) описали семейный случай НС финского типа в двух из трех последовательных беременностей неродственной пары нефинского происхождения, при которых уровень амниотического α -фетопroteина был резко повышен. Другой метод пренатальной диагностики НС финского типа — определение мутации гена *NPHS1* в биоптате хориона [Mannikko M. et al., 1997]. Данный метод довольно точный, однако инвазивный. Беременность чаще всего протекает нормально,

но у некоторых женщин отмечается массивная протеинурия, гематурия, отеки, повышение артериального давления.

Большинство детей с врожденным НС финского типа рождаются преждевременно (на 35–38-й неделе беременности), с низкой массой тела, выраженной морфофункциональной незрелостью. При этом масса плаценты достигает более 25% от массы тела новорожденного, отмечается расхождение швов черепа, увеличение размеров родничков, маленький нос с седловидным переносьем, пупочные грыжи, костные аномалии [Morgan G. et al., 1981]. По данным J.D. Mahan и соавт. (1984), 12% пациентов из 41 с врожденным НС финского типа имели пилоростеноз. H.N. Grahame-Smit и соавт. в 1988 г. описали детей из двойни с финским типом НС. Один из них был мертворожденным, второй имел пилоростеноз.

Заболевание проявляется полным клинико-лабораторным симптомокомплексом НС с массивными периферическими и полостными отеками, нередко с гематурией. У четверти детей НС дебютирует с рождения, в большинстве случаев — на 1-й неделе жизни. При этом у 100% детей полный симптомокомплекс развивается до 5-й недели жизни [Holmberg C. et al., 1996; Savage J.M. et al., 1999]. Массивная протеинурия начинается еще во внутриутробном периоде. На этом основан один из методов пренатальной диагностики НС финского типа [Seppala M. et al., 1973; Ruunanen M. et al., 1993]. Функция почек, как правило, сохранна до 6-го месяца жизни. Однако не все пациенты достигают этого возраста в связи с выраженной гипоальбуминемией (5 г/л и меньше), гиперкоагуляцией, склонностью к тромбообразованию и частым присоединениям интеркуррентных инфекций (пневмония, менингит, сепсис). У большинства детей отмечается гипотироксинемия [Hallman N. et al., 1976]. Уровень холестерина и липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови повышен (характерна гипертриглицеридемия), а уровень липопротеинов высокой плотности в крови очень низкий. При ультрасонографии выявляют увеличение размеров почек с повышенной эхогенностью паренхимы при отсутствии четкой кортикомедулярной дифференцировки [Holmberg C. et al., 1996; Savage J.M. et al., 1999].

Характерная гистологическая картина почечных поражений при НС финского типа, представленная микрокистозом проксимальных извитых канальцев, наблюдается не во всех случаях и развивается к 3–8-му месяцу жизни [Habib R. et al., 1973]. Помимо микрокистоза проксимальных извитых канальцев у большинства пациентов отмечается гиперплазия мезангиального матрикса в клубочках, наличие диффузного мезангиального склероза [Huttunen N.P. et al., 1976; Holthöfer H. et al., 1999]. Электронная микроскопия выявляет более тонкую *lamina densa* гломерулярной базальной мембраны, чем в норме, других изменений не выявляется [Autio-Harmanen H. et al., 1983].

Дифференциальный диагноз НС финского типа проводят с синдромом Денниса–Драша, врожденным нефротическим синдромом при сифилисе, токсоплазмозе, ЦМВ-инфекции [Batisky D.L. et al., 1993].

До применения в лечении больных с НС финского типа нефрэктомии и почечной трансплантации все дети умирали в течение первого года жизни. Современный терапевтический подход к лечению этих больных позволил суще-

ственно увеличить продолжительность жизни. Внутривенные инфузии 20% альбумина (3–4 г/кг) в сочетании с фуросемидом (0,5 мг/кг), профилактика тромбозов, инфекционных осложнений, витаминотерапия, заместительная терапия тироксином, а также исключение иммуносупрессивной терапии до трансплантации почки позволяют достичь стабилизации состояния ребенка [Holmberg C. et al., 1995; Savage J.M. et al., 1999]. К терапевтическим мероприятиям относят высококалорийную диету с содержанием белка из расчета 4 г/кг/сут с приемом пищи через назогастральный зонд или гастростому. Цель состоит в том, чтобы ребенок рос и развивался максимально хорошо, для чего в возрасте 6–10 мес. выполняется билатеральная нефрэктомия. Перитонеальный диализ и адекватная терапия позволяют ребенку достичь оптимальных массо-ростовых показателей (обычно 8–9 кг), при которых возможна успешная почечная трансплантация (в среднем в 39 мес.). Применение иАПФ в некоторых случаях позволяет значительно снизить протеинурию и является альтернативой билатеральной нефрэктомии [Pomeranz A. et al., 1995].

По разным данным, выживаемость детей с НС финского типа после трансплантации почки в течение 12 мес. составляет от 80 до 94% [Holmberg C. et al., 1995]. Существуют наблюдения за детьми, перенесшими почечную трансплантацию, на протяжении более 10 лет [Kuusniemi A.M. et al., 2007].

К сожалению, после проведения трансплантации примерно в 20% случаев отмечается рецидив нефротического синдрома. Причиной этого считается появление аутоантител к нефрину донорской почки [Wang S.X. et al., 2001]. Описаны клинические наблюдения, в которых отмечается эффективность иммуносупрессивной терапии при развитии нефротического синдрома после трансплантации почки. Так, J.M. Savage и соавт. описали у ребенка протеинурию (2,1 г/сут через 15 мес. после трансплантации), которая исчезла после временного увеличения дозы преднизолона и не наблюдалась в течение 2 лет.

T. Srivastava и соавт. (2006) описали случай рецидива НС у ребенка с финским типом НС после трансплантации почки от тети по линии отца. Исследование сыворотки крови на содержание антител к нефрину дало отрицательный результат. При нефробиопсии аллотрансплантата было выявлено сглаживание малых ножек отростков подоцитов при электронной микроскопии. Была проведена замена в схеме иммуносупрессивной терапии микофенолата мофетила на циклофосфамид в течение 12 нед. в сочетании с циклоспорином, преднизолоном и даклизумабом. Отмечалось быстрое исчезновение протеинурии после начала лечения циклофосфамидом и ремиссия в течение следующих 4 лет наблюдения.

J. Patrakka и соавт. (2002) сообщили о 15 эпизодах нефротического синдрома при 13 (25%) из 51 трансплантации почки, у 9 из 45 финских детей с мутациями гена *NPHS1*. Все 9 пациентов с рецидивом НС имели генотип Fin-major/Fin-major. В семи случаях терапия циклофосфамидом оказалась успешной, однако 6 почек были потеряны из-за развития рецидива НС. Антитела к клубочку были найдены у 8 из 9 пациентов, и высокий уровень антител к нефрину — у 4. При электронной микроскопии выявлялось слияние малых ножек отростков подоцитов и исчезновение пор щелевых диафрагм подоцитов.

Залог успеха при ведении больных с НС финского типа — ранняя верификация диагноза, адекватная инфузионная и симптоматическая терапия, своевременная билатеральная нефрэктомия и трансплантация почки.

Нефротический синдром, обусловленный мутацией в гене *NPHS2*. Одна из форм наследуемого НС предопределена мутацией в гене *NPHS2*, кодирующем трансмембранный белок подоцин. Заболевание носит аутосомно-рецессивный характер и дебютирует в детском возрасте. Синонимом является «семейный идиопатический стероидрезистентный нефротический синдром» (SRN1), получивший свое название в 70-х гг. XX в. R. Schwarz и соавт. в 1976 г. описали семью, в которой 3 ребенка имели стероидрезистентный нефротический синдром и фокально-сегментарный гломерулосклероз при нефробиопсии. Аналогичное наблюдение было у T. Naguse (1980), который отмечал у двух братьев от близкородственного брака СРНС с быстрым развитием тХПН и ФСГС при нефробиопсии. С учетом типичной клинической картины с развитием СРНС при ФСГС с быстрым прогрессированием в тХПН у нескольких членов одной семьи был предположен наследственный аутосомно-рецессивный характер наследования данной патологии. В 1995 г. A. Fuchshuber и соавт. удалось локализовать генетический дефект в хромосоме 1q25-q31. Они сопоставили результаты исследования генотипов 9 семей. В каждой из них наблюдалось несколько случаев СРНС с началом в раннем возрасте, ФСГС (у некоторых с умеренной мезангиальной пролиферацией), развитием тХПН в течение нескольких лет от дебюта заболевания. Было также отмечено, что у тех детей, которым была проведена трансплантация почки, не развивался рецидив НС.

В 2000 г. N. Boute с соавт., используя позиционное клонирование, идентифицировали ген *NPHS2*, предположительно кодирующий белок, который в дальнейшем был назван подоцином.

Подоцин — трансмембранный белок, состоит из 383 аминокислот массой около 42 кДа, образует комплекс с нефрином, CD2AP и другими белками щелевой диафрагмы, а также связывает их с основным белком цитоскелета — актином. Подоцин выявляется только в ткани почек. Экспрессия *NPHS2* обнаружена на 5-й неделе эмбрионального развития человека на самой ранней стадии развития почки. Подоцин был выявлен в мезонефральных предшественниках подоцитов S-образной почки. Никакая другая зародышевая структура подоцина не содержит. На более позднем этапе подоцин распределяется на базальном полюсе подоцита и вдоль боковой поверхности, где еще не сформировались его отростки. В процессе созревания подоцита экспрессия подоцина увеличивается, а локализация остается прежней. Установлено, что у детей с гомозиготной мутацией гена *NPHS2* увеличение содержания «дефектного» подоцина в клетке не компенсирует его функцию. Следствием мутаций *NPHS2*, выявленных у детей со СРНС, в одних случаях становится невозможной связь подоцина с липидными мостиками цитоплазматической мембраны (R138X), в других не происходит соединения подоцина и нефрина через липидные мостики (R138Q), что в конечном итоге ведет к появлению протеинурии. Возможно существование других механизмов нарушения целостности щелевой мембраны при других мутациях.

Для детей со СРНС, обусловленным мутацией *NPHS2*, возможно развитие массивной протеинурии с дальнейшим формированием симптомокомплекса нефротического синдрома уже на первом году жизни. Нефротический синдром может быть врожденным или инфантильным. Однако описаны случаи манифестации нефротического синдрома в подростковом и старшем школьном возрасте. Возраст формирования тХПН у таких пациентов — в среднем 7,5 лет (от 1 года до 19 лет).

Морфологически в 75% случаев выявляется ФСГС. У части детей (21%) обнаруживаются минимальные изменения или умеренная мезангиальная пролиферация с дальнейшей трансформацией в ФСГС. Специфических ЭМ-признаков, кроме сглаживания малых ножек подоцитов, не выявляется. В ряде случаев при иммуногистохимическом анализе отмечают снижение содержания подоцина в малых ножках отростков подоцитов.

Отмечено, что у детей с гомозиготными мутациями *NPHS2* СРНС развивается в более раннем возрасте. При этом их родители, имеющие гетерозиготные мутации, являются фенотипически здоровыми. Больные с гетерозиготными мутациями *NPHS2* формируют СРНС в более старшем возрасте либо могут иметь изолированную протеинурию различной степени выраженности. Люди, имеющие аллельный полиморфизм по R229Q, фенотипически здоровы, однако у них может выявляться микроальбуминурия. Описаны случаи формирования ФСГС с развитием СЧНС у взрослых людей с гетерозиготным полиморфизмом R229Q.

S.M. Karle и соавт. (2002) описали новые мутации гена *NPHS2* при СРНС и одними из первых подтвердили возможность мутаций в гене *NPHS2* в спорадических случаях болезни. Течение НС у таких пациентов несколько отличается от классического описания семей с идиопатическим СРНС. Например, эти пациенты имеют более поздний дебют заболевания (от 1 года до 24 лет).

Хотя первоначальный СРНС был описан как аутосомно-рецессивное заболевание, мутации, найденные S.M. Karle и соавт. в 8 семьях, были гетерозиготными, что подразумевает аутосомно-доминантный тип наследования. Тем не менее 3 семьи имели аутосомно-рецессивный тип наследования даже при том, что у них были найдены гетерозиготные мутации, так как предыдущие поколения не имели НС, несмотря на наличие у них аналогичных мутаций.

Известно, что частота мутаций *NPHS2* при спорадическом СРНС в различных популяциях разная. Исследования *NPHS2* у 50 больных со СРНС в нефрологической клинике нашего института показали, что частота мутаций *NPHS2* наблюдается в 2% случаев [Приходина Л.С. и др., 2007].

Основным методом лечения детей со СРНС, обусловленным мутацией гена *NPHS2*, является ренопротективная терапия ингибиторами АПФ, симптоматическая терапия нефротического синдрома и своевременная заместительная почечная терапия. Описаны клинические наблюдения за детьми с гетерозиготными мутациями *NPHS2*, у которых достигнут эффект от применения стероидной терапии или ЦсА при лечении НС. Однако эти случаи единичны и скорее являются исключением.

Отмечено, что случаи развития НС в почечном трансплантате очень редки. Подавляющее большинство авторов сообщают о благополучном исходе трансплантации в течение длительного периода времени практически у 100% детей. Однако R.G. Ruf и соавт. (2004) описали случай развития протеинурии у двух больных (8%) из 24 детей с ФСГС, обусловленным гомозиготной мутацией гена *NPHS2*. При этом рецидив после трансплантации ФСГС возможен примерно у 38% больных, не имеющих мутации в гене *NPHS2* [Bertelli R. et al., 2003]. Последнее лишь подтверждает необходимость молекулярно-генетического скрининга мутаций *NPHS2* у детей с ФСГС.

Описано развитие протеинурии и формирование ФСГС у ребенка с гомозиготной мутацией R138Q в родственной донорской почке от матери с гетерозиготной мутацией R138Q. Это делает необходимым исследование донора при проведении родственной трансплантации почки, поскольку даже наличие гетерозиготной мутации *NPHS2* не исключает формирования ФСГС как у реципиента, так и у донора с единственной почкой. Возможно, в формировании рецидива заболевания в трансплантате также играет роль выявляемый у больных так называемый циркулирующий фактор проницаемости.

Эффективной терапией при рецидиве протеинурии или НС с формированием ФСГС в трансплантате считается ЦФ. R. Bartelli и соавт. (2003) описывают положительный эффект лечения рецидива НС у больного после трансплантации от сочетанной терапии ПА и ЦФ.

Нефротический синдром, обусловленный мутацией в гене *WT1*. Ранний дебют СРНС у детей может быть связан с синдромами Дениса–Драша и Фрайзера. Эти два состояния подразумевают наличие у ребенка сочетания ФСГС или ДМС, проявляющихся СРНС, с дисгенезией гонад с развитием или без опухоли Вильмса.

Впервые объединение в синдром таких признаков, как мужской псевдогермафродитизм, опухоль Вильмса и НС, было предложено в 1967 г. группой французских ученых во главе с P. Denys. Был описан ребенок с мужским псевдогермафродитизмом при кариотипе 46,XX/XУ, опухолью Вильмса и паренхиматозной нефропатией, проявившейся НС в возрасте 13 мес. Одна почка была удалена одновременно с опухолью Вильмса. При морфологическом исследовании почечной ткани наличие гломерулонефрита было исключено. Половые органы имели гермафродитное строение: влагалище и матка сформированы нормально; остальные внутренние половые органы имели отклонения в своем развитии (измененные маточные трубы, незрелая ткань яичка). Заболевание прогрессировало до развития хронической почечной недостаточности со смертельным исходом в возрасте 15 мес.

P. Denys и соавт. (1967), проанализировав более ранние сообщения других ученых и свои наблюдения, пришли к заключению о генетической природе заболевания и предложили рассматривать совокупность дисгенезии гонад, опухоли Вильмса и паренхиматозной нефропатии, проявляющейся НС, как единый синдром, названный впоследствии синдромом Дениса–Драша.

Выделенный в отдельную нозологию синдром Фрайзера подразумевал под собой близкий по сути симптомокомплекс, но без развития опухоли Вильмса. Первое описание этого синдрома сделано S.D. Frasier и соавт. в 1964 г. При этом

описан случай гонадобластомы у монозиготных близнецов женского паспортного пола с кариотипом 46,XY в сочетании с НС. При внешнем осмотре каких-либо отклонений от женского пола найдено не было. У одного из близнецов в возрасте 6 лет при обследовании по поводу болей в животе была обнаружена и удалена гонадобластома. Половые железы были представлены стрек-гонадами. Кроме того, у ребенка имел место симптомокомплекс НС, обусловленный мембранозной нефропатией с фокальным фиброзом. Через 18 мес. ребенок умер от тХПН. У второго ребенка также наблюдался НС с аналогичными морфологическими изменениями и рудиментарными гонадами. Следует отметить, что у обоих детей НС был резистентным к стероидной терапии.

В настоящее время известно, что развитие синдромов Дениса–Драша и Фрайзера детерминировано мутацией в разных участках гена *WT1*, расположенного на хромосоме 11 в участке 13 длинного плеча. Ген *WT1* кодирует белок-регулятор транскрипции и супрессор опухоли Вильмса. Изначально *WT1* изучался в связи с сочетанием опухоли Вильмса со сложным фенотипом, известным как WARG-синдром (опухоль Вильмса, аниридия, мочеполовые аномалии и умственная отсталость) [Francke U. et al., 1979]. Предполагалось, что ген-супрессор опухоли находится в этом регионе и с его мутацией связан туморогенез [Knudson A.G. Jr., Strong L.C., 1972]. В настоящее время ясно, что *WT1* имеет множество различных функций, а его роль более многогранна, чем просто «подавление роста клеток опухоли».

Ген *WT1* ответственен за развитие полового бугорка человека, млекопитающих, птиц и рептилий в период антенатального развития. Интрон гена *WT1* функционирует как активатор амфирегулина, необходимого для обеспечения регрессии мюллеровых канальцев на 6–8-й неделе эмбрионального развития и нормального формирования клеток Лейдига.

Известно, что парамезонефральные протоки (мюллеровы канальцы) являются предшественниками женских внутренних половых органов, мезонефральные (вольфовы канальцы) — мужских. Атрофия парамезонефральных протоков происходит при наличии антимюллерова фактора; при его отсутствии парамезонефральные протоки формируются в матку, маточные трубы и своды влагалища независимо от наличия яичника. Мезонефральные протоки развиваются в мужские внутренние половые органы, для чего необходимо присутствие правильно сформированных и функционирующих яичек: в их отсутствие они атрофируются. Патологическое воздействие на клетки Лейдига приводит к нарушению нормального формирования мужских гонад (дисгенезия, агенезия). Наружные половые органы подвергаются маскулинизации только под действием определенного уровня андрогенов у эмбриона в период между 12-й и 20-й неделями эмбриогенеза при условии нормальной чувствительности к ним тканей-мишеней. Без воздействия андрогенов, независимо от генетического и гонадного пола эмбриона, наружные половые органы сохраняют женский тип строения.

Недостаточность андрогенов у мужского эмбриона между 12-й и 20-й неделями эмбриогенеза или избыток их у женского эмбриона проявляются непол-

ной маскулинизацией наружных гениталий, например недоразвитием полового члена и/или несращением мошоночного шва.

Псевдогермафродитизм — термин, которым обозначают клинические формы врожденных заболеваний, характеризующихся неправильным развитием наружных половых органов: дисгенезия яичек, неполная маскулинизация, тестикулярная феминизация, адреногенитальный синдром, врожденная вирилизация наружных гениталий. При заболеваниях, обозначаемых термином «псевдогермафродитизм», половые железы содержат морфологические структуры, характерные только для одного пола.

При мутациях гена *WT1* могут происходить различные нарушения формирования пола. Их можно трактовать как истинный гермафродитизм при мозаичном кариотипе 46,XX/46,XY, однако чаще встречается мужской псевдогермафродитизм при кариотипе 46,XY. Описаны также менее выраженные аномалии строения наружных половых органов (гипоспадия, крипторхизм). При кариотипе 46,XX мутация, вероятно, фенотипически не проявляется, но может быть унаследована [Denys P. et al., 1967; Schumacher V. et al., 1998]. Таким образом, становится ясно, что клиническая картина при мутациях гена *WT1* должна отличаться значительным полиморфизмом.

Молекулярно-генетические исследования показали, что *WT1* выражен лишь в определенном наборе тканей в период эмбриогенеза человека, а именно в клетках-предшественниках гломерул эмбриональной почки, стромальных клетках гонад, селезенке, мезотелиальной оболочке сердца, плевры и брюшной полости [Pritchard-Jones K. et al., 1990; Armstrong J.F. et al., 1992]. В развивающейся почке самый высокий уровень экспрессии гена *WT1* отмечается в конденсированной мезенхиме, тогда как в зрелом нефроне экспрессия ограничена подоцитами, поддерживающими целостность фильтрационного гломерулярного барьера. Что касается роли *WT1* в формировании пола, то она была подтверждена в экспериментах на мышах, где гомозиготная инактивация *WT1* приводила к нарушениям формирования почек и гонад [Kreidberg J.A. et al., 1998]. До настоящего времени *WT1* остается основным геном, с которым связывают формирование патологии пола и почек. *WT1* состоит из 10 экзонов и кодирует ядерный белок, который связывает ДНК и, как предполагают, функционирует как регулятор транскрипции [Jeanpierre C. et al., 1998; Little M. et al., 1995].

Синдромы Дениса–Драша и Фрайзера имеют четкое генетическое обоснование, так как более 96% диагнозов синдрома Дениса–Драша и все случаи синдрома Фрайзера подтверждаются на молекулярном уровне и обусловлены гетерозиготными мутациями гена *WT1* [Koziell A. et al., 1999].

Согласно данным мировой литературы, морфологические варианты поражения почек могут быть представлены ФСГС при синдроме Дениса–Драша и ДМС при синдроме Фрайзера. Основное различие между синдромом Дениса–Драша и синдромом Фрайзера состоит в том, что они обусловлены разными мутациями гена *WT1*, а также уровнем синтеза белка +KTS изоформы (табл. 15.1). Впрочем, вариантов мутаций каждого из этих участков существует несколько, например, для синдрома Дениса–Драша пока не найдено четкой корреляции

между определенным типом мутации и клиническими проявлениями: одни и те же мутации встречаются и у пациентов с полной триадой, и при отсутствии нарушений формирования пола или без опухоли Вильмса. Выдвинуто предположение, что одна группа (миссенс) — мутации, преимущественно затрагивающие 9-й экзон, — причина гломерулопатии с ранним развитием ХПН, аномального строения гениталий у лиц мужского пола, высокого риска опухоли Вильмса и, возможно, более редкого развития гонадобластомы. Другая группа — нонсенс-мутации — также способствуют высокому риску развития опухоли Вильмса и несколько реже возникновению пороков развития половых органов. Третья группа — сплайсинг-мутации — обуславливают гломерулопатию и мужской псевдогермафродитизм, а также повышенный риск гонадобластомы, но не влияют на возможность развития опухоли Вильмса [Schumacher V. et al., 1998].

Таблица 15.1

Дифференциальная диагностика синдромов Дениса–Драша и Фрайзера

Синдром Дениса–Драша	Синдром Фрайзера
Нефротический синдром	Нефротический синдром
Псевдогермафродитизм	Псевдогермафродитизм
Кариотип 46,XY	Кариотип 46,XY
Опухоль Вильмса > 50%	Нет опухоли
Диффузный мезангиальный склероз	Фокально-сегментарный гломерулосклероз
Генетический дефект <i>WT1</i>	
11p13	11p13
(KTS positive/negative 2:1)	(KTS positive/negative 1:2)

Тип наследования синдрома Дениса–Драша и синдрома Фрайзера до сих пор точно не установлен. Эти заболевания могут возникать вследствие спорадической мутации. В семьях больных иногда отмечались другие случаи заболеваний почек с нефротическим синдромом и прогрессивным течением у родных и двоюродных братьев и сестер. Только в одном случае у здорового отца ребенка с синдромом Дениса–Драша была обнаружена характерная мутация [Schumacher V. et al., 1998]. Авторы этого необычного наблюдения предполагают наличие дополнительной мутации, способной компенсировать влияние дефектного белка.

Соотношение пациентов с синдромом Дениса–Драша мужского и женского пола, описанных в литературе, примерно 2:1. Но тут следует учесть, что нормальное развитие половых органов у девочек с кариотипом 46,XX, вполне совместимое с мутацией *WT1*, и встречаемость опухоли Вильмса только у части пациентов, по-видимому, являются причиной более редкого их обследования с помощью молекулярно-генетического метода. Кроме того, вопрос о возрастно-половой структуре синдромов Дениса–Драша и Фрайзера остается открытым в связи с недостаточным количеством наблюдений: больных с этой редкой патологией крайне мало. В отечественной литературе в настоящее время опубли-

кованы два сообщения о больных с синдромом Фрайзера [Шатохина О.В. и др., 2004].

При синдроме Дениса–Драша выявлены разнообразные половые нарушения: большинство пациентов с кариотипом 46,XX выглядят внешне нормальными, но могут иметь стрек-гонады, а пациенты с кариотипом 46,XY имеют неоднозначные гонады, мужской псевдогермафродитизм, нормальное или интерсексуальное строение половых органов.

Широкое разнообразие мутаций обнаружено при этом синдроме. Попытки провести корреляции генотип/фенотип не привели к успеху даже при помощи компьютерных программ [Jeanpierre C. et al., 1998]. Присутствие нефропатии определяет особенность синдрома, который может существовать в виде полной формы, состоящей из всех трех компонентов триады, или неполной формы, где НС сочетается с опухолью Вильмса или патологией формирования пола [Vardesys N. et al., 1994; Mueller R.F., 1994]. У большинства пациентов, но не у всех, развивается опухоль Вильмса в среднем к 18 мес. Из них 20% пациентов имеют двустороннее поражение. Напротив, средний возраст возникновения спорадической опухоли Вильмса — 44 мес., а двустороннее ее развитие отмечается лишь в 8% случаев [Coppes M.J. et al., 1989; Montgomery B. et al., 1991].

Опухоль Вильмса не имеет патогномичных симптомов, которые позволили бы легко устанавливать диагноз на ранних стадиях. Нередко первым ее проявлением оказывается синдром пальпируемой опухоли в брюшной полости. Несмотря на то что длительное время опухоль растет в капсуле почки, даже в начальных периодах ее роста может отмечаться гематогенное и лимфогенное метастазирование — чаще всего в легкие, печень, кости и забрюшинные лимфатические узлы.

В зависимости от преобладания мезенхимального или нефробластического компонента различают три основных морфологических варианта нефробластомы: типичные, в которых мезенхимальный и нефробластический (эпителиальный) компоненты представлены в равном объеме; нефробластомы с преобладанием мезенхимального компонента; нефробластомы с преобладанием эпителиального компонента. Нефрогенная ткань в опухоли Вильмса напоминает эмбриональный зачаток почки и представлена скоплениями или тяжами мелких клеток с круглыми или овальными ядрами и узким ободком цитоплазмы. Клетки образуют трубочки, подобные почечным канальцам, или структуры, напоминающие почечные клубочки. Преобладание высокодифференцированных эпителиальных структур характерно для кистозного типа нефробластомы. Мезенхима опухоли состоит из круглых или звездчатых клеток, сходных иногда с фибробластами. В недифференцированном мезенхимальном варианте опухоль может быть представлена участками рабдомиосаркомы, ангиосаркомы, нейросаркомы и др. [Исаков Ю.Ф. и др., 1998]. Гистологических различий при спорадической опухоли Вильмса и опухоли Вильмса при синдроме Дениса–Драша не установлено [Beckwith J.V. et al., 1990].

Синдром Фрайзера по многим признакам похож на синдром Дениса–Драша, но имеет важные клинические различия [Fraser, 1964]. В частности, при синдроме Фрайзера нефропатия, клинически проявляющаяся нефротическим

синдромом, имеет тенденцию к более поздней манифестации и вызвана фокально-сегментарным гломерулосклерозом. При этом развивается хроническая почечная недостаточность, но в более поздние сроки, чем при синдроме Дениса–Драша. Предрасположенность этих пациентов к развитию опухоли Вильмса не доказана. Однако при синдроме Фрайзера гонадобластома развивается гораздо чаще, чем при синдроме Дениса–Драша, в связи с чем гонады рекомендуется удалять. При развитии новообразований в гонадах преобладают доброкачественные опухоли, реже злокачественные — обычно герминомы. Кроме того, пациенты с синдромом Фрайзера и кариотипом 46,XX имеют часто нормальное строение наружных и внутренних половых органов, а с кариотипом 46,XY — различные отклонения в формировании пола.

Под нашим наблюдением находились девять детей в возрасте от 6 мес. до 18 лет с первоначальным диагнозом — гломерулонефрит, СРНС. После шестипедельного курса терапии преднизолоном в дозе 2 мг/кг по месту жительства была установлена стероидрезистентность у восьми из девяти детей. Помимо общепринятых клинико-лабораторных методов обследования, проводился тщательный генеалогический анализ родословных больных, а двум больным проведена чрескожная биопсия почки. При исследовании нефробиоптатов использовали гистологический, ИФ- и ЭМ-методы. Двое детей обследованы методом SSCP-анализа и прямым секвенированием 8-го, 9-го экзонов и 9-го интрона гена *WT1*. Всем детям проведено молекулярно-цитогенетическое исследование.

В результате обследования у семи из девяти детей диагностирован синдром Дениса–Драша, а двоим был поставлен диагноз — синдром Фрайзера (табл. 15.2).

Таблица 15.2

Характеристика больных с синдромами Фрайзера и Дениса–Драша

Больной	Возраст	Возраст дебюта НС	Протеинурия, мг/кг	Паспортный пол	Кариотип	Данные нефробиопсии	ДНК-анализ	Диагноз
1	17 лет	2 года	39	Жен.	46,XY	ФСГС	+	Синдром Фрайзера
2	15 лет	4 года	50	Жен.	46,XY	—	—	
3	7 лет	2 года	459	Жен.	46,XY	ДМС	—	Синдром Дениса–Драша
4	9 лет	3 года	200	Жен.	46,XY	—	—	
5*	13 лет	2,5 года	367	Муж.	46,XY	—	—	
6**	5 лет	1,2 года	50	Муж.	46,XX	ДМС	+	
7*	5 мес.	0	508	Муж.	46,XY	—	+	
8	4 года	6 мес.	471	Муж.	46,XY	—	—	
9*	2,5 года	0	296	Жен.	46,XY	—	—	

* Смерть от ХПН.

** Наличие опухоли Вильмса.

У одной девочки (№ 6) с синдромом Дениса–Драша и опухолью Вильмса с кариотипом 46,XX нарушений формирования пола до 5 лет не отмечалось.

Восемь детей из девяти имели кариотип 46,XY, четверо из которых имели женский фенотип и были воспитаны с ориентацией к женскому полу. Три пациента имел кариотип 46,XY и мужской пол или женский пол, присвоенный при рождении, однако строение гениталий было по гермафродитному типу (рис. 15.1). У одного из них (№ 5) неоднократно предпринимаемые попытки коррекции пола оказались безуспешными в связи с проводимой в этот момент стероидной или цитостатической терапией. Двум другим коррекция пола к моменту установления диагноза была противопоказана по тяжести состояния, связанного с тХПН. Пяти больным (№ 1–5) с нарушением формирования пола проведена двусторонняя лапароскопическая гонадэктомия в связи с высоким риском раз-



Рис. 15.1. Строение наружных половых органов у пациентки с мужским псевдогермафродитизмом, кариотип 46,XY (пенисообразный клитор, мошонкообразные половые губы, урогенитальный синус)

вития гонадобластомы из ткани аномальных половых желез. Во всех случаях выявлены рудиментарные гонады, близкие к мужским, у одного пациента (№ 3) — двусторонняя гонадобластома. Для развития вторичных женских половых признаков, индукции менструальной функции и дальнейшей ориентации пациента по женскому полу двум пациентам (№ 1 и 2) была назначена заместительная терапия препаратами эстрогенового ряда и впоследствии отменена в связи с развитием АГ и прогрессирующим снижением почечных функций.

Таким образом, комплексное обследование детей с ранним дебютом СРНС (всех девочек, а также мальчиков с признаками сочетанного нарушения формирования органов мочевой и половой систем) должно включать кариотиширование и морфобиоптическое исследование почечной ткани. Программа обследования девочек с ранним дебютом СРНС как с кариотипом 46,XX, так и с кариотипом 46,XY при нормально сформированных половых органах должна предусматривать обязательное исследование уровня половых гормонов и УЗИ органов малого таза для исключения дисгенезии гонад.

У всех больных имел место неполный НС, а гормонорезистентность (у 8 из 9) была констатирована после неэффективности терапии адекватной дозой преднизолона. У двух пациентов (№ 1 и 3) при лечении преднизолоном произошло увеличение протеинурии. Попытки лечения циклофосфаном или лейкераном у пяти из шести детей оказались также неэффективными. В табл. 15.2 указан возраст, в котором у ребенка впервые выявлены клинико-лабораторные признаки НС: у четырех детей (№ 3, 4, 5 и 8) при диспансерном обследовании в поликлинике по месту жительства; у двух детей (№ 1 и 2) манифестация НС отмечалась на фоне ОРВИ; у одного ребенка (№ 6) признаки НС выявились при обследовании по поводу опухоли Вильмса; у двух детей протеинурия выявлена в роддоме (№ 7 и 9). Однако чаще всего судить об истинном возрасте начала заболевания было трудно в связи с возможным бессимптомным его началом в виде асимптомной протеинурии.

Пункционная нефробиопсия проведена двум детям. У одного пациента (№ 3) с синдромом Дениса–Драша выявлен ДМС, у другого (№ 1), с синдромом Фрайзера, — ФСГС. У этих детей применение иммуногистохимических методов не выявило отложения иммунных комплексов в нефробиоптате. У пациента № 6 обнаружен ДМС в ткани почки, не пораженной опухолью Вильмса, после нефрэктомии.

Следует отметить вариабельность возраста развития ХПН. У больных с синдромом Фрайзера ХПН развилась в 14–15 лет, тогда как при синдроме Дениса–Драша сроки тХПН колеблются от 6 мес. до 12 лет. В связи с терминальной стадией ХПН одному больному (№ 1) с синдромом Фрайзера в 15 лет проведена трансплантация почки от отца.

Односторонняя опухоль Вильмса наблюдалась в одном случае из семи у больных с синдромом Дениса–Драша. Динамическое наблюдение за больным с удаленной опухолью Вильмса и регулярное обследование позволяло исключить опухоль Вильмса или ее метастазы как причину дальнейшего развития нефропатии.

В двух случаях (№ 1 и № 6) диагнозы синдромов Дениса–Драша и Фрайзера подтверждены молекулярно-генетическими исследованиями гена *WT1*.

Аня А. (пациент 1) находится под наблюдением с 14 лет, от 11-й беременности четвертых срочных физиологических родов (рис. 15.2). Предыдущие 10 беременностей протекали с токсикозом и нефропатией. Первая беременность закончилась родами здоровой доношенной девочки. Две беременности — родами доношенных мальчиков со спинномозговыми грыжами, комбинированными пороками сердца. Дети умерли в грудном возрасте. Семь беременностей завершились спонтанными абортми в I триместре. Наследственностьотягощена по гипертонической болезни. Масса тела и рост при рождении нормальные. Пол при рождении определен как женский. Манифестация НС в 2 года после перенесенного ОРВИ: задержка мочи до 12 ч, азотемия, протеинурия, отеков нет (рис. 15.3). Симптомокомплекс неполного НС сохранился до 14 лет, протеинурия достигала 13 г/сут и сопровождалась нерезко выраженной гипопроотеинемией, гиперлипидемией, гиперхолестеринемией. Многократно проводимая глюкокортикоидная терапия в адекватных суточных и курсовых дозах, а также цитостатическая терапия циклофосфаном эффекта не дали.

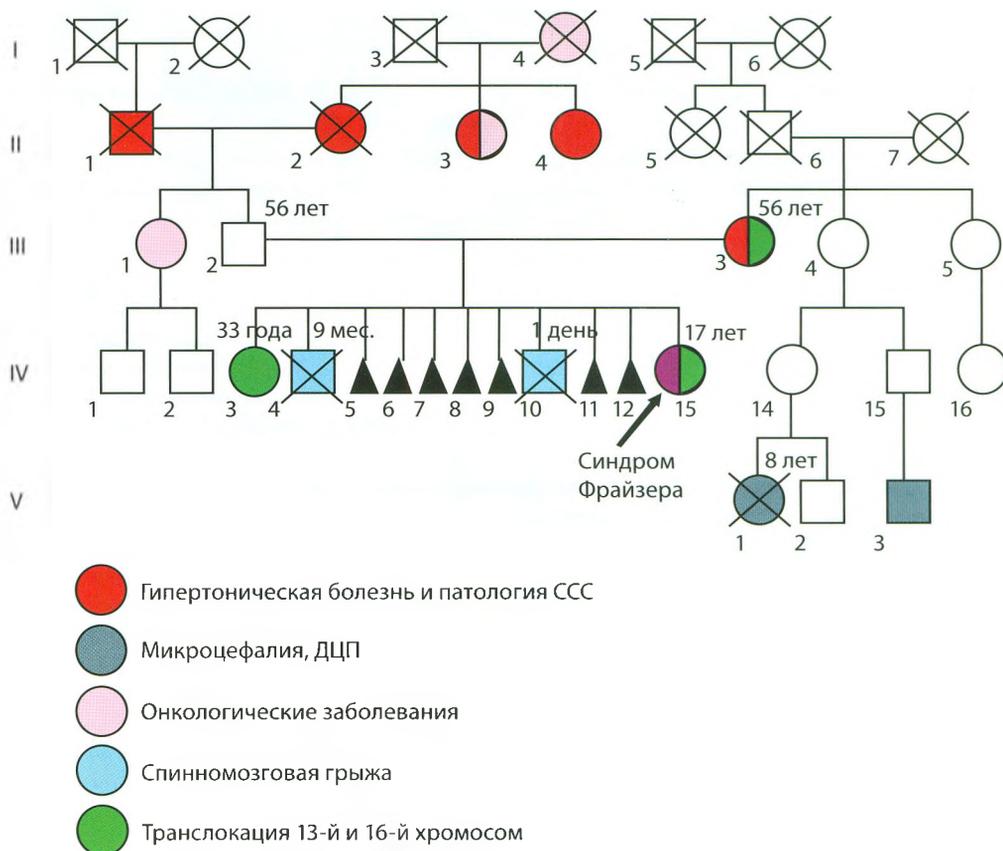


Рис. 15.2. Фрагмент родословной больной А., 15 лет (пациент № 1). Диагноз: синдром Фрайзера

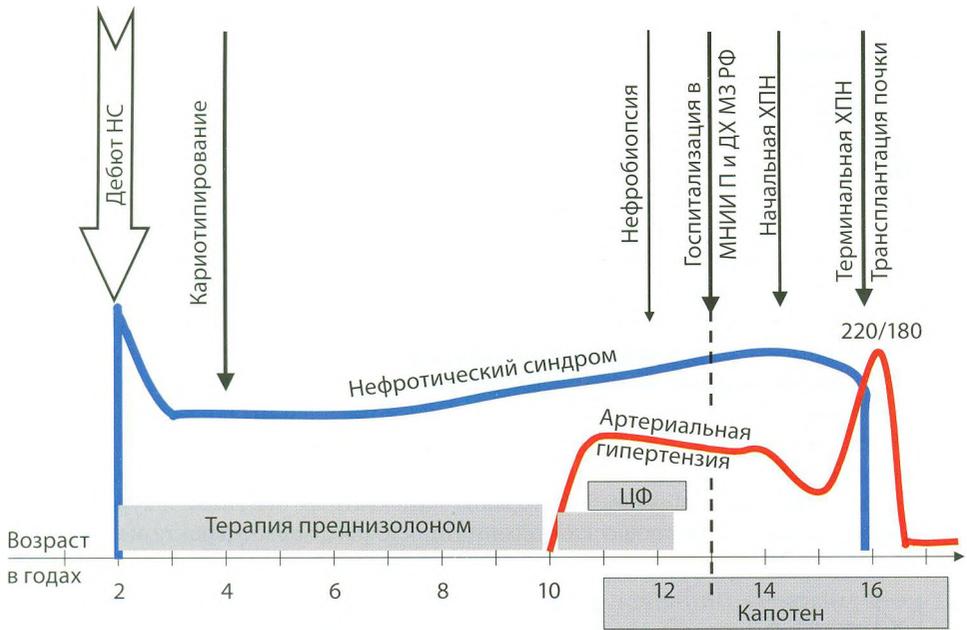


Рис. 15.3. Динамика заболевания больной А., 15 лет (пациент № 1). Диагноз: синдром Фрайзера

С 10 лет отмечается стойкая артериальная гипертензия. Молекулярно-цитогенетическое исследование выявило кариотип 46,XY со сбалансированной транслокацией хромосом 13, 16, аналогичная транслокация при кариотипе 46,XX выявлена у матери и сестры пробанда. Семейная сбалансированная транслокация хромосом 13, 16, по-видимому, не имеет прямого отношения к основному заболеванию, но предположительно явилась причиной хронического невынашивания беременностей у матери и ранней гибели двух sibсов, родившихся с множественными аномалиями развития. Морфобиоптическое исследование почек у наблюдаемой больной выявило фокально-сегментарный гломерулосклероз с тотальным гиалинозом единичных гломерул, атрофией канальцевого эпителия (рис. 15.4).

На основании результатов обследования был поставлен диагноз — синдром Фрайзера: фокально-сегментарный гломерулосклероз (нефротический синдром, неполный, гормонорезистентный); мужской псевдогермафродитизм с дисгенезией гонад (женский фенотип при кариотипе 46,XY). Диагноз подтвержден молекулярно-генетическим исследованием: определена мутация в 9-м интроне гена *WT1*: обнаружена замена G→A в положении (+5) (рис. 15.5). Учитывая вышесказанное, больной А. была отменена стероидная терапия, без эффекта проводимая по месту жительства. С гипотензивной, антипротеинурической и противосклеротической целью был назначен капотен в суточной дозе 50 мг. В связи с возможностью малигнизации гонад и маточных труб проведено их удаление. При гистологическом исследовании выявлены маточные трубы и рудиментарная гонада, близкая по строению к придатку яичка. В целях стимуляции развития вторичных женских половых признаков и индукции менструальной функции назначена заместительная терапия препаратами эстрагенового ряда. К 14 годам у больной развилась ХПН, а в 16 лет

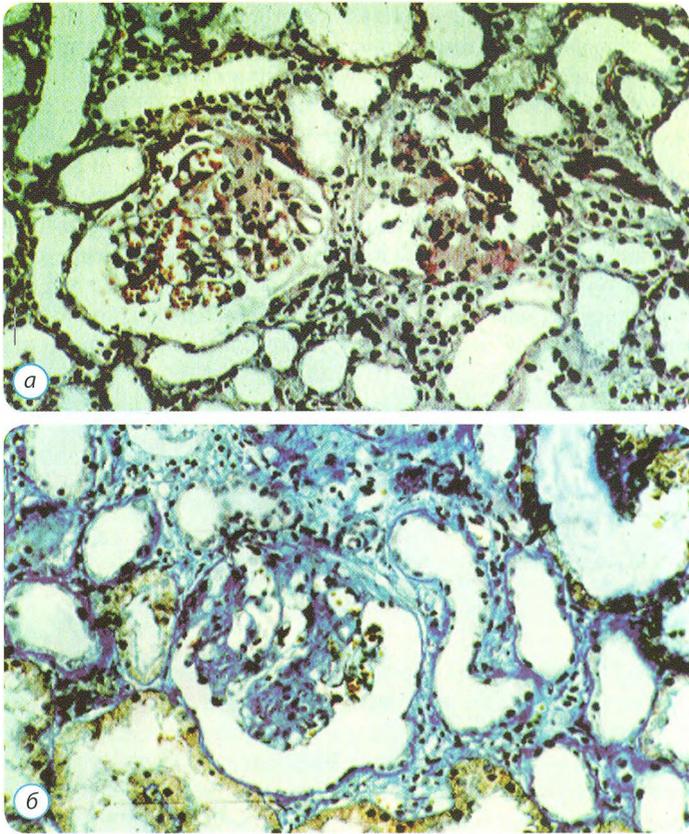


Рис. 15.4. Данные нефробиопсии больной А. (пациент № 1). Диагноз: фокально-сегментарный гломерулосклероз:

а — окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$; б — окраска по Массону, $\times 40$

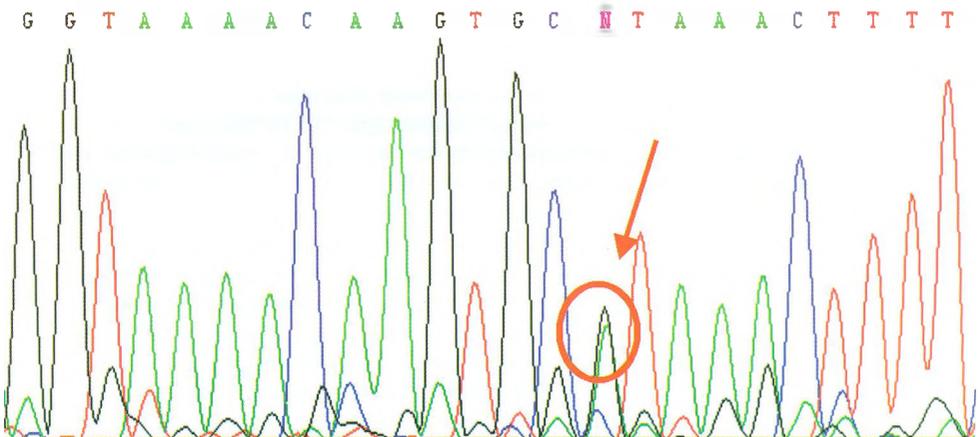


Рис. 15.5. Фрагмент гена *WT1* больной А. (пациент № 1). Стрелкой указана замена гуанина на аденин в положении (+5) интрона 9

в связи с терминальной стадией ХПН после трех сеансов гемодиализа проведена билатеральная нефрэктомия (рис. 15.6) и трансплантация почки от отца. По истечении 11 мес. после проведения операции протеинурия не превышала 100–200 мг/сут, показатели креатинина, мочевины, мочевой кислоты были в пределах нормы. Сохранялась артериальная гипертензия — 140–130/90–80 мм рт. ст. (до операции она достигала 200/140 мм рт. ст.). В возрасте 18 лет пациентка перенесла тяжелую цитомегаловирусную инфекцию, повлекшую за собой назначение по месту жительства ганцикловира в нефротоксической дозе. В течение последнего года было также отмечено нарушение режима цитостатической терапии. В результате вышеуказанных факторов у пациентки развилось позднее отторжение трансплантата, приведшее к полной потере его функции и последующей нефрэктомии. В настоящее время пациентка находится на гемодиализе.

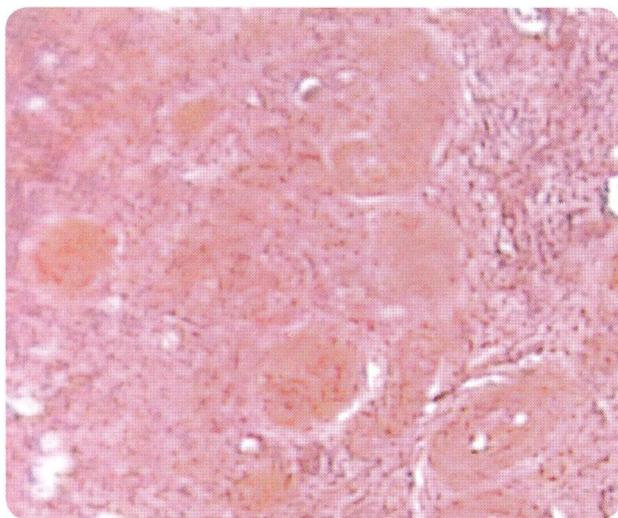


Рис. 15.6. Морфологическое исследование почечной ткани после нефрэктомии, проведенной перед трансплантацией почки (тотальный склероз и гиалиноз гломерул)

Ольга М., 7 лет (пациент № 3), от здоровых родителей, первой беременности, первых срочных, физиологических родов (рис. 15.7). Наследственность отягощена по патологии сердечно-сосудистой системы по линии матери, патологии органов дыхания по линии отца и мочекаменной болезни с обеих сторон. Масса тела и рост при рождении нормальные. Пол ребенка определен как женский. В возрасте 1 год и 2 мес. выявлены лабораторные признаки неполного НС: протеинурия, достигающая 6–8 г/сут. Гормонорезистентность установлена после лечения преднизолоном в адекватной курсовой и возрастной дозе. При терапии преднизолоном отмечалось увеличение протеинурии до 16 г/сут. При обследовании в отделении нефрологии МНИИ педиатрии и детской хирургии в возрасте 3 лет установлен женский фенотип, поведение было адекватно паспортному полу. При проведении цитогенетического исследования установлен кариотип 46,XY/45X. При морфобиоптическом исследовании почки выявлен диффузный мезангиальный склероз (рис. 15.8). Суточное мониторирование АД показало отчетливую тенденцию к артериальной гипертензии. У больной

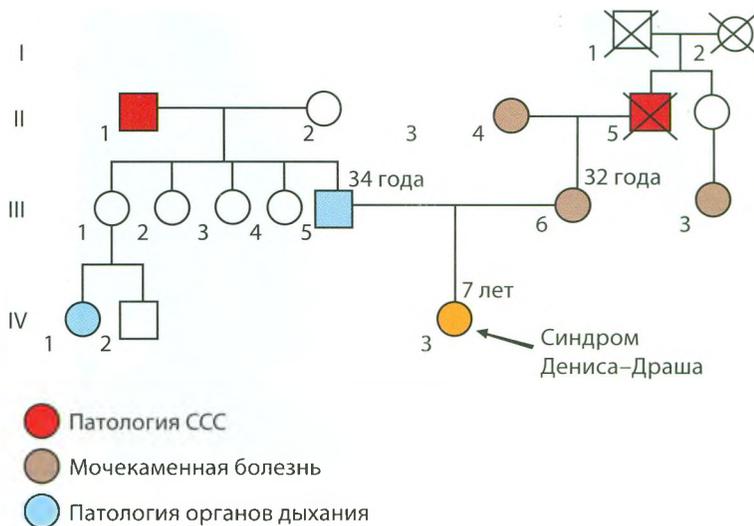


Рис. 15.7. Фрагмент родословной больной О. (пациент № 3), 7 лет. Диагноз: синдром Дениса–Драша

при нормальных женских гениталиях выявлена матка в виде тяжа, проведена гонадэктомия лапароскопическим методом, при их гистологическом исследовании обнаружена двусторонняя гонадобластома. Таким образом, у ребенка с неполным СРНС, связанным с ДМС, определен мужской псевдогермафродитизм с женским фенотипом, что является основанием для постановки диагноза «синдром Дениса–Драша», несмотря на отсутствие в настоящее время опухоли Вильмса, так как в данном случае риск ее развития велик на протяжении всей жизни пациента. В возрасте 10 лет у девочки развилась ХПН, с 12 лет рекомендовано проведение заместительной почечной терапии (диализа или трансплантации почки).

Под нашим наблюдением находилась больная Ю., 5 лет (пациент № 6), от первой беременности, первых срочных физиологических родов. Наследственность отягощена по патологии сердечно-сосудистой системы и наличием минимальной протеинурии у матери (рис. 15.9). Масса тела и рост при рождении нормальные. Пол ребенка при рождении определен как женский. В 1,5 года выявлена опухоль Вильмса справа и клинико-лабораторные признаки НС. После удаления опухоли вместе с почкой признаки НС исчезли, однако сохранялась минимальная протеинурия. Гистологически был подтвержден диагноз опухоли Вильмса, морфологический анализ ткани этой же почки, не пораженной опухолью, выявил диффузный мезангиальный склероз. В возрасте 2,5 лет вновь обнаружена протеинурия более 3–4 г/сут. Попытки лечения НС преднизолоном и другими иммуносупрессантами оказались неэффективными. В возрасте 3 лет была обследована в отделении нефрологии нашего института, где поставлен диагноз синдрома Дениса–Драша. Ребенку проведено молекулярно-генетическое исследование. Выявлен кариотип 46,XX. Диагноз подтвержден молекулярно-генетическим исследованием: определена мутация в 9-м экзоне гена *WT1*: обнаружена замена GCT→ACT в 327-м кодоне, приводящая

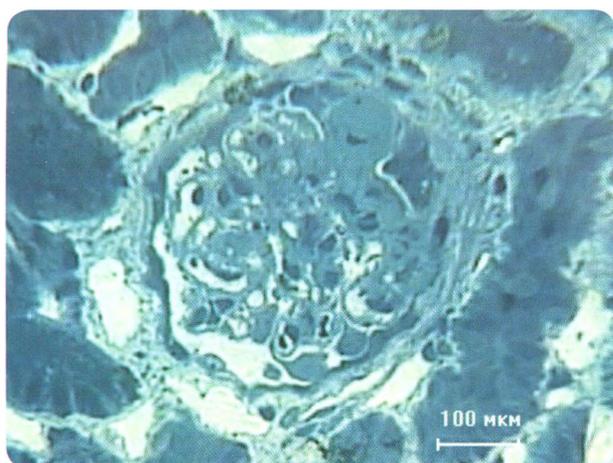


Рис. 15.8. Данные нефробиопсии больной О. (пациент № 3). Диагноз: диффузный мезангиальный склероз (полутонкие срезы)

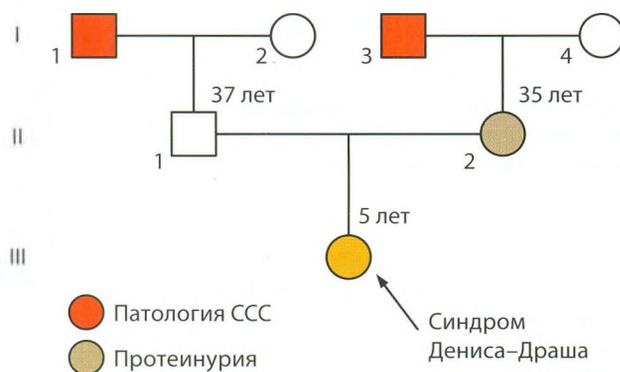


Рис. 15.9. Фрагмент родословной больной Ю. (пациент № 6), 5 лет.
Диагноз: синдром Дениса-Драша

к аминокислотной замене Ala→Thr. Даны рекомендации по отмене стероидной и цитостатической терапии. Проведено определение уровня фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов в сыворотке крови для диагностики патологии половых желез. Уровни половых гормонов, а также результаты УЗИ органов малого таза соответствуют возрасту. В возрасте 5 лет развилась ХПН. В течение года девочка получала перитонеальный диализ, после чего была проведена трансплантация трупной почки. В настоящее время (через 2 года после трансплантации) аллотрансплантат функционирует удовлетворительно.

Таким образом, результаты наших наблюдений позволяют выделить несколько клинических форм синдрома Дениса-Драша:

1. Нарушение формирования пола при кариотипе 46,XY (мужской псевдогермафродитизм, дистенезия гонад и др.) + опухоль Вильмса + нефротический синдром.

2. Нарушение формирования пола при кариотипе 46,XY (мужской псевдогермафродитизм, дисгенезия гонад и др.) + нефротический синдром.
3. Женский фенотип при кариотипе 46,XX (без патологии пола) + опухоль Вильмса + нефротический синдром.

Нами наблюдался клинический вариант синдрома Фрайзера: нарушение формирования пола при кариотипе 46,XY (мужской псевдогермафродитизм, дисгенезия гонад и др.) + нефротический синдром.

Анализ данных литературы позволяет говорить о наличии синдрома Дениса–Драша при женском фенотипе с кариотипом 46,XX, дисгенезией гонад, опухолью Вильмса и нефротическим синдромом.

В литературе описаны еще два клинических варианта синдрома Фрайзера:

1. Женский фенотип при кариотипе 46,XX (без патологии пола) + нефротический синдром.
2. Женский фенотип при кариотипе 46,XX + дисгенезия гонад + нефротический синдром.

У всех наблюдаемых больных применение преднизолона и цитостатической терапии при лечении этих состояний является неэффективным, что подтверждается и литературными данными [Schumacher V., 1998]. Более того, иммуносупрессивная терапия может приводить к ряду осложнений, нарушению социальной адаптации и, что очень важно, уменьшает вероятность эффективного проведения коррекции пола и трансплантации почек.

Прогноз больных с синдромами Дениса–Драша и Фрайзера благоприятен в случае правильного подбора трансплантата, так как возобновления в нем патологического процесса обычно не наблюдается [Schumacher V., 1998; Koziell A., 1999]. При подборе донора трансплантата необходимо учитывать возможность существования мутации в 11-й хромосоме у родственников с кариотипом 46,XX. Трансплантацию почек, по возможности, целесообразно проводить без предшествующего проведения перитонеального диализа и/или гемодиализа.

Нефротический синдром, обусловленный мутацией в гене *LAMB2*. Мутации в гене *LAMB2*, расположенном на хромосоме *3p21*, определяют развитие врожденного нефротического синдрома в составе синдрома Пирсона. Синдром Пирсона — аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся врожденным НС и различными глазными аномалиями, самой частой из которых является микрокория [Wbhl E. et al., 2007]. В основе патогенеза заболевания лежит дефицит белка ламинина- β_2 .

Ламинин относится к семейству гетеротримерных внеклеточных гликопротеидов, состоящих из трех цепей (α , β и γ), которые представляют главные компоненты базальных мембран и играют существенную роль в процессах клеточной адгезии, пролиферации, дифференцировке и миграции [Tunggal P. et al., 2000; Yurchenco P.D. et al., 2004]. Ламинин- β_2 был первоначально выявлен с помощью антисыворотки в капсуле хрусталика глаза [Sanes J.R., Hall Z.W., 1979], впоследствии был также обнаружен на базальной мембране нервных клеток в нервно-мышечных синапсах, а также периневральной, гломерулярной и артериальной базальных мембранах [Hunter D.D. et al., 1989].

Учитывая экспрессию ламинина- β_2 в определенных тканях, симптомокомплекс синдрома Пирсона определяется врожденным НС, патологией органа зрения и неврологическими нарушениями. Первые описания синдрома Пирсона подразумевали почти обязательное наличие в симптомокомплексе врожденного НС и микрокории. Возможность молекулярно-генетического обследования детей с врожденным НС или протеинурией и патологией зрения на наличие мутаций в гене *LAMB2* значительно расширила представления о клиническом полиморфизме этого заболевания. В основном это касается патологии органа зрения. При синдроме Пирсона, помимо микрокории, выявляются миопия, нистагм, косоглазие, катаракта, аномалии радужной оболочки глаза. Описаны несколько случаев синдрома Пирсона с «минимальными» глазными аномалиями или вообще без аномалий, подтвержденных молекулярно-генетическим исследованием гена *LAMB2* [Hasselbacher K. et al., 2006; Matejas V. et al., 2006]. Клиническое наблюдение представили М.Ю. Каган и соавт. (2007), обосновывая «мягкую» форму заболевания точковой миссенс-мутацией *LAMB2*. При нефробиопсии у этого ребенка были выявлены значительные ультраструктурные изменения ГБМ, не являющиеся специфичными для какого-либо заболевания.

Неврологические нарушения представлены выраженной мышечной гипотонией, задержкой психомоторного развития, которые также могут быть различной степени тяжести. Поскольку все дети с синдромом Пирсона умирали от ХПН в грудном возрасте, неврологическим нарушениям не придавалось особого значения. Детальное описание неврологических нарушений дал E. Wbhl (2007) у четырех детей, находящихся на заместительной терапии в связи с тХПН до возраста 1,3–4,8 лет. Изменения скелетной мускулатуры соответствовали таковым при процессах хронической денервации.

Поражение почек представлено ДМС, клинически проявляющимся врожденным НС или выраженной протеинурией [Jeffrey H.M. et al., 2006]. Отечный синдром, как правило, присутствует во всех случаях. Терапия преднизолоном бесперспективна. Однако есть данные об эффективности иАПФ в плане снижения протеинурии [Каган М.Ю. и др., 2007]. ХПН развивается на первом году жизни, в некоторых случаях в течение первого месяца жизни. С учетом прогрессирующих нервно-мышечных нарушений и задержки психомоторного развития заместительная почечная терапия не всегда целесообразна.

Нефротический синдром, обусловленный мутацией в гене *ACTN4*. ФСГС — морфологическое проявление нескольких генетически обусловленных заболеваний, характеризующихся НС или протеинурией и прогрессирующим снижением функций почек. Генетический характер заболевания подтверждается идентичной клинической и морфологической картиной у нескольких членов одной семьи как с аутосомно-доминантным, так и с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Ген *ACTN4* кодирует основной белок подоцитарного цитоскелета α -актинин-4 с массой приблизительно 100 кДа. Мутации в гене *ACTN4* приводят к нарушению основной функции α -актинин-4 и изменяют его внутриклеточную локализацию [Michaud J.L. et al., 2003; Yao J. et al., 2004]. Это влечет за собой

нарушение взаимодействия с основными подоцитарными белками и приводит к развитию протеинурии.

ФСГС, формирующийся при мутациях в гене *ACTN4*, носит ауtosомно-доминантный характер. Ген картирован Joshua M. Kaplan и соавт. в 2000 г. на хромосоме 19q13 при обследовании семьи из Оклахомы, в которой 42 человека имели НС или протеинурию. При нефробиопсии выявлялся ФСГС. Смерть при прогрессировании почечного заболевания наступала от ХПН. У двух членов семьи протеинурия была связана с сахарным диабетом, у них не было выявлено мутации *ACTN4*. Пенетрантность гена в семье составляла 95%. У других двух членов, имеющих мутацию в аллеле гена *ACTN4*, связанную с формированием болезни, протеинурии не отмечалось.

При создании экспериментальной модели у мышей с мутацией *ACTN4*, НС развивался в первые месяцы жизни. Морфологически определялось сглаживание ножек подоцитов, с их полным отсутствием на более поздних сроках. Мыши погибали от ХПН.

ФСГС, формирующийся при мутациях в гене *ACTN4*, приводит к развитию протеинурии и НС чаще в подростковом или более старшем возрасте. Для этого заболевания характерно медленное прогрессирование в ХПН и ауtosомно-доминантный характер наследования. Однако прогноз заболевания неблагоприятный, так как у большого процента пациентов с гетерозиготной мутацией развивается ХПН. Считается, что мутации *ACTN4* составляют приблизительно 4% всех семейных случаев ФСГС [Kos C.H. et al., 2003].

Нефротический синдром, обусловленный мутацией в гене *LMX1B*. Синдром *nail-patella*, или наследственная остеоониходисплазия, — редкое ауtosомно-доминантное заболевание, встречающееся с частотой 1:50 000 живорожденных детей. Синдром характеризуется сочетанием симметричной дисплазии ногтей, патологии костной системы и почек. Первое описание больных с характерными изменениями ногтей и коленей относится к 1820 г., но только в 1950 г. появились работы, рассматривающие поражение почек как одно из возможных проявлений *nail-patella*-синдрома. В ряде случаев развивается нефротический синдром.

Ген *nail-patella*-синдрома — *LMX1B* — расположен на хромосоме 9, в локусе 9q34, и кодирует один из факторов транскрипции протеинов семейства LIM, контролирующей эмбриогенез. Особенно активно ген экспрессируется в дорсальной мезенхиме — предшественнице мышц, связок, суставов и надколенника, чем обусловлено преимущественное поражение костно-суставной системы при наследственной остеоониходисплазии. Поражение ногтей выявляется у 95% больных в виде гипоплазии или дисплазии ногтевых пластин (триангулярные лунки, продольная исчерченность, утолщение, губчатость), гемианонихии или анонихии. Приблизительно в 92% случаев при наследственной остеоониходистрофии выявляется аплазия или гипоплазия надколенной чашечки. У многих больных отмечается дисплазия костей предплечья, возможно, в сочетании с гипоплазией головок плечевой и лучевой костей, приводящей к рецидивирующим подвывихам в локтевых суставах и формированию контрактур. К типич-

ным изменениям костной системы при *nail-patella*-синдроме относятся экзостозы внутренней поверхности гребней подвздошных костей, так называемые «подвздошные рога», выявляемые при пальпации или по данным рентгенологического исследования. В литературе описаны также эквиноварусная или эквиновальгусная деформации стоп, которые не являются специфическими признаками врожденной остеоониходисплазии. В 30% случаев при *nail-patella*-синдроме отмечается патология глаз в виде изменений роговицы (микрокорнеа, склерокорнеа), краевой пигментации радужки (симптом Лестера), врожденных катаракты и глаукомы.

Развитие и прогрессирование патологии почек при *nail-patella*-синдроме определяет витальный прогноз пациентов. Патология почек при *nail-patella*-синдроме очень разнообразна: аномалии развития органов мочевой системы, протеинурия изолированная или в сочетании с гематурией, СРНС с исходом в почечную недостаточность. Возраст манифестации патологии почек и выраженность клинических проявлений значительно варьируют внутри одной семьи: от тяжелого инфантильного НС до изолированной микропротеинурии у лиц старше 50 лет. Тяжесть поражения почек в одной и той же семье не зависит от типа мутации гена (на настоящий момент их описано более 80), не коррелирует с выраженностью других проявлений синдрома.

Даша Б., 8 лет, единственный ребенок в семье (рис. 15.10). Мочевой синдром в виде эпизодов микропротеинурии, лейкоцитурии с 10-месячного возраста во время интеркуррентных заболеваний. При УЗИ почек с годовалого возраста определяется уменьшение размеров правой почки. Функция почек сохранна. Наблюдается нефрологом по месту жительства с диагнозом: вторичный пиелонефрит, гиперрефлекторный мочевой пузырь, энурез. У ребенка выявляются характерные для синдрома *nail-patella* костные изменения: гипоплазия надколенников с обеих сторон, контрактуры локтевых суставов, а также деформация ногтевых пластинок на больших и указательных пальцах кистей рук, деформация ногтевых пластинок пальцев ног (рис. 15.11).

У матери ребенка с аналогичными проявлениями синдрома *nail-patella* в возрасте 10 лет, при обследовании в связи с подозрением на ревматоидный артрит, были выявлены гипоплазия обоих надколенников, изолированная протеинурия. В возрасте 25 лет развился НС. Женщина была обследована в клинике терапии и профзаболеваний ММА им. И.М. Сеченова, где был поставлен окончательный диагноз. В целях уточнения морфологического варианта поражения почек была выполнена нефробиопсия, при которой была выявлена картина фокально-сегментарного гломерулосклероза. В возрасте 26 лет во время беременности заболевание прогрессировало, и в 28 лет развилась тХПН. В 29 лет проведена трансплантация трупной почки. В настоящее время (37 лет) состояние больной стабильное, трансплантат функционирует удовлетворительно.

Учитывая динамику развития заболевания матери, у девочки, имеющей аналогичную клиническую картину, с возрастом также может развиваться нефротический синдром. В настоящее время ребенок проходит регулярные обследования в отделении нефрологии МНИИ педиатрии и детской хирургии и получает ренопротективную и мембраностабилизирующую терапию.

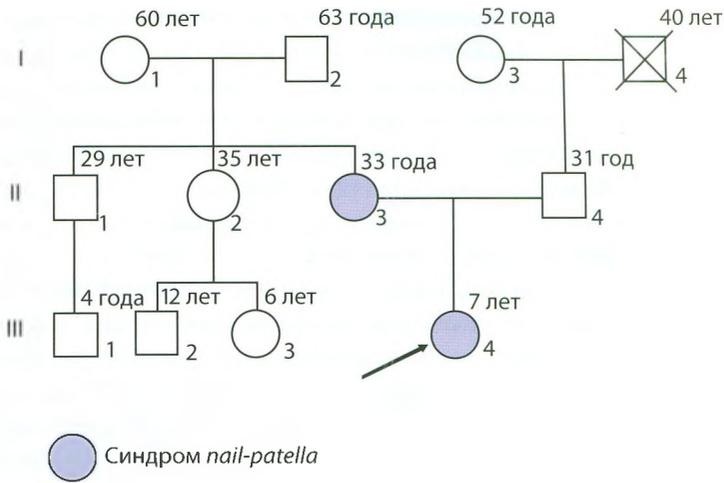


Рис. 15.10. Фрагмент родословной семьи больной Н., 7 лет. Диагноз: синдром *nail-patella*

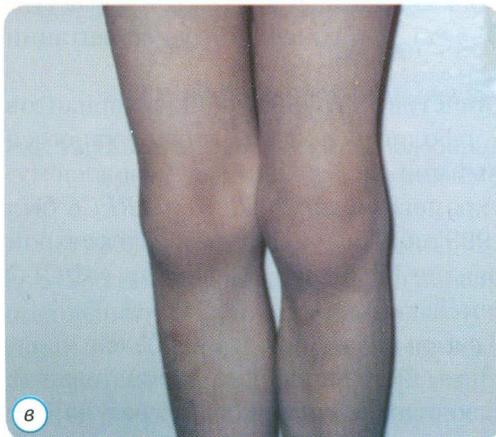
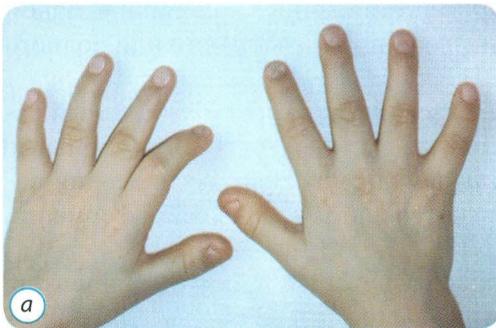


Рис. 15.11. Костно-суставные изменения и изменения ногтей больной Н.: дисплазии ногтевых пластин (а, б); аплазия надколенной чашечки (в); контрактуры локтевых суставов (г)

Известно, что в почках во время эмбриогенеза и после рождения ген *LMX1B* экспрессируется только в подоцитах клубочков. Мутация гена приводит к нарушению синтеза α_3 - и α_4 -цепей коллагена IV типа и подоцина — основных структурных компонентов гломерулярной базальной мембраны. Гомозиготные по мутантному гену животные погибают сразу же после рождения от тяжелого нефротического синдрома; в их гломерулах полностью отсутствуют α_3 - и α_4 -цепи коллагена IV типа и подоцин, в то время как гетерозиготные особи не всегда имеют клинические проявления нефропатии.

Установлено, что изменения ГБМ клубочков являются облигатным признаком *nail-patella*-синдрома, хотя клинические проявления нефропатии отмечаются только у части больных. Специфичны для *nail-patella*-синдрома электронно-микроскопические признаки: неравномерное утолщение ГБМ, отложение в утолщенных участках депозитов коллагена неправильной формы, наличие электронно-плотных включений, придающих базальной мембране вид «изъеденной молью ткани». Существует прямая связь с выраженностью данных изменений ГБМ и возрастом больных, степенью протеинурии, снижением почечных функций. Световая микроскопия нефробиоптата больных с наследственной остеоопиходисплазией выявляет неспецифичные изменения разной степени: от минимальной клеточной пролиферации до фокального или полного гломерулосклероза, чаще выявляется ФСГС.

Нефротический синдром при *nail-patella*-синдроме имеет неиммунный характер, поэтому для его лечения не используют иммуносупрессанты. Больные получают симптоматическую терапию, для замедления прогрессирования патологии почек используют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, гиплипидемические препараты.

Хроническая почечная недостаточность развивается у 7–15% пациентов. Клинические наблюдения показывают, что больные с *nail-patella*-синдромом имеют благоприятный прогноз при трансплантации почек: нефропатия не рецидивирует в трансплантате. При *nail-patella*-синдроме развитие синдрома Гудпасчера, в отличие от наследственного нефрита, при почечной трансплантации не отмечено.

Нефротический синдром при мутации в гене *TRPC6*. Один из вариантов генетически детерминированного НС, морфологически характеризующегося ФСГС и имеющего аутосомно-доминантный тип наследования, обусловлен мутацией гена *TRPC6*, локализованного на хромосоме *11q21-22*. Ген *TRPC6* был идентифицирован М.Р. Winn и соавт. (1999) при изучении семьи, в которой в нескольких поколениях отмечалось развитие НС или протеинурии с ФСГС с исходом в ТХПН у части членов этого семейства.

Ген *TRPC6* (transient receptor potential cation channel) кодирует белок, являющийся функциональной единицей суперсемейства катионно-избирательных ионных каналов (TRP-каналов). Семейство этих ионных каналов регулирует гомеостаз клетки за счет контроля над уровнем внутри- и внеклеточного содержания ионов кальция. Гены экспрессируются в ряде тканей и органов (сердце, кровеносные сосуды, желудочно-кишечный тракт, селезенка, почки) и при

моделировании мутаций в генах этих каналов вызывают жизнеугрожающие состояния у лабораторных животных [Winn M.P. et al., 2006].

Протеин *TRPC6* взаимодействует с рядом подоцитарных белков (CD2AP, подоцин, нефрином, α -актинином-4, F-актин, GPCR) и обеспечивает нормальную функцию подоцита (рис. 15.12). При мутации в гене *TRPC6* изменяется поступление ионов кальция в подоцит: повышается их внутриклеточное содержание за счет более длительного по времени и увеличенного по количеству транспорта Ca^{2+} в клетку. Как следствие мутации — развитие патологии почек возможно по двум направлениям: во-первых, нарушение взаимосвязи с другими подоцитарными белками (в основном нефрином и подоцином) и, как следствие, нарушение гломерулярного фильтрующего барьера [Gudermann T., 2005; Walz G., 2005]; и, во-вторых, — изменение содержания внутриклеточного кальция активирует кальциневрин, который, в свою очередь, индуцирует апоптоз поврежденной клетки [Wang H.G. et al., 1999; Shibasaki F. et al., 2002]. Обе гипотезы требуют дальнейшего изучения.

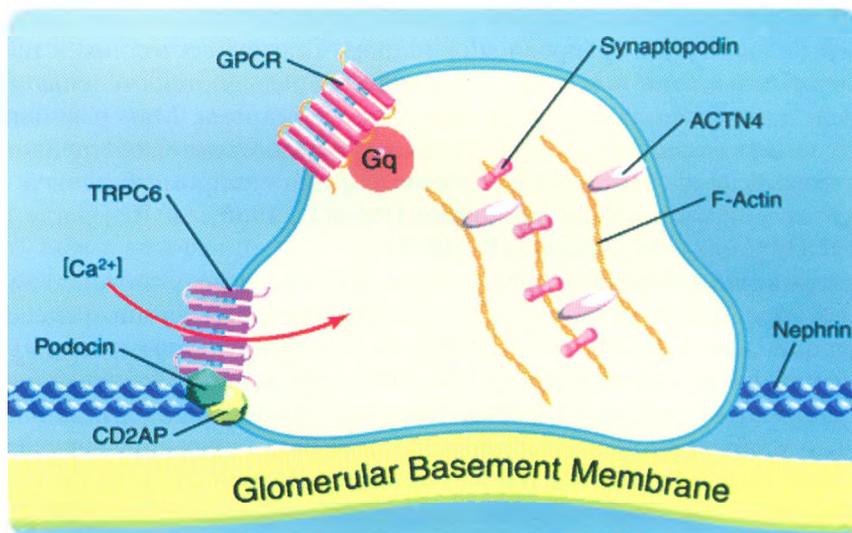


Рис. 15.12. Схема строения ножки подоцита, основных подоцитарных белков и *TRPC6*, участвующих в формировании нефротического синдрома [Michelle P. Winn et al., 2006]

В 2005 г. J. Reiser и соавт. сообщили о нескольких семьях, в которых отмечался аутосомно-доминантный тип передачи НС, связанного с ФСГС, в нескольких поколениях. Причина заболевания — мутация в гене *TRPC6*. При обследовании семей 30–70% их членов имели проявления патологии почек различной степени тяжести: от изолированной протеинурии до тяжелого НС с формированием тХПН. Заболевание манифестировало у пациентов старше 15 лет с возрастным диапазоном от 15 до 57 лет.

В качестве терапии таким пациентам рекомендованы ренопротективные средства — иАПФ. Прогноз при почечной трансплантации благоприятный. Счи-

тается маловероятным развитие у них рецидивов ФСГС в трансплантированной почке. При родственной трансплантации обязательно исключение мутаций в гене *TRPC6* у донора любого возраста.

Нефротический синдром при генетических заболеваниях

Синдром Галловей—Моват. Впервые сочетание НС с микроцефалией и грыжей хиатуса описали W.H. Galloway и A.P. Mowat в 1968 г. в наблюдении за двумя детьми (братом и сестрой) от неродственного брака. У обоих детей с рождения отмечалась выраженная протеинурия. Оба ребенка умерли от осложнений НС (на 20-м и 28-м месяце жизни).

L.R. Shapiro и соавт. (1976) описали аналогичный случай со схожими симптомами у родных брата и сестры с протеинурией с рождения и микрокистозной дисплазией почек у одного и ФСГС при аутопсии у другой. Дети умерли в 14 дней и 3 года соответственно.

В дальнейшем было описано достаточное количество клинических наблюдений за детьми с врожденным или инфантильным НС либо протеинурией, развивающейся в первые 2–3 года жизни, сочетающихся с микроцефалией и различными вариантами поражения ЦНС, из которых наиболее часто встречались грыжа хиатуса и судорожный синдром. Тяжесть состояния детей и продолжительность жизни при данном синдроме определяются степенью поражения почек и выраженностью нефротического синдрома. Максимальная продолжительность жизни, по данным литературы, у таких детей составляет 5,5 лет [Cooperstone B. et al., 1993]. Морфологически при синдроме Галловей—Моват выявляются микрокистозная дисплазия [Palm L., 1986], ДМС [Garty B. et al., 1994], ФСГС [Hou J.-W., Wang T.-R., 1995].

Учитывая, что заболевание может встречаться у родных sibсов от здоровых родителей, предполагаемый характер наследования аутосомно-рецессивный. Ген синдрома Галловей—Моват к настоящему времени не картирован. Протеин, ответственный за развитие заболевания, также неизвестен. Можно только предполагать, что это будет белок с выраженной экспрессией в подоцитах и нервных клетках, как, например, синаптоподин или *GLEPP1*. Проведенные исследования нефробиоптатов от больных детей не выявили патологии, связанной с нарушением функции каких-либо из известных подоцитарных белков [Srivastava T. et al., 2001].

Под нашим наблюдением находилась больная Д. с микроцефалией, судорожным синдромом, грубой задержкой психомоторного развития, у которой с 14 месяцев выявлялась протеинурия. Девочка от первой беременности, от здоровой матери и отца, страдающего наркоманией. Задержка моторного развития замечена с 3-го месяца жизни. К 2 годам у ребенка развился неполный НС с протеинурией 235 мг/кг/сут. Проводилось цитогенетическое исследование в целях исключения хромосомной патологии — патологии не выявлено (кариотип 46,XX 1qh, 9qh, 15cen+). Учитывая наличие у ребенка НС в сочетании с микроцефалией, поражением ЦНС, девочке был поставлен диагноз: синдром Галловей—Моват. Наличие выраженных неврологических нарушений, в частности судорожного синдрома, не позволило провести нефробиопсию. В возрасте 5,5 лет девочка умерла от ХПН.

Нефротический синдром при синдроме Галловой—Моват стероидрезистентный. Сообщений о результатах трансплантации почки в доступной нам литературе нет, что, возможно, связано с невозможностью ее проведения в связи с выраженными неврологическими нарушениями.

Диагноз синдрома в настоящее время ставится на основании сочетания у больного НС или выраженной протеинурии, дебютировавших до 3 лет жизни, микроцефалии и различных неврологических поражений (грыжа хиатуса, патология спинного мозга, гидроцефалия, судорожный синдром).

Синдром Коккейна — заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Известны два типа синдрома Коккейна, обусловленные мутациями в разных генах. Ген *ERCC8*, ответственный за развитие типа А, расположен на хромосоме 5q11. Ген *ERCC6*, обуславливающий развитие синдрома Коккейна типа В, локализован на хромосоме 10q11.

Синдром впервые описан в 1946 г. Э. Коккейном. Для заболевания характерна нормальная масса тела при рождении, с последующим существенным отставанием в массе и росте, атрофией подкожной жировой клетчатки. В результате атрофии подкожной клетчатки кожа становится сухой, тонкой, дряблой. У ребенка наблюдается старческое, узкое лицо с запавшими глазами, тонким носом. У 65% больных обнаруживается патология зрения: пигментная дегенерация сетчатки (множественные черные и белые точки на глазном дне), атрофия зрительных нервов, гипоплазия сетчатки, помутнение роговицы, катаракта, косоглазие, нистагм. У $2/3$ больных отмечается снижение слуха вплоть до глухоты. Одним из основных признаков является повышенная фоточувствительность кожи, которая приводит к развитию эритематозного дерматита. При этом кожа сухая, волосы редкие. Выявляется диспропорция скелета: конечности непропорционально длинные, с большими кистями и стопами. Ортопедическая патология представлена сгибательными деформациями суставов, кифозом, килевидной грудной клеткой. Рентгенологически выявляются диффузный остеосклероз, утолщение костей черепа и уменьшение его размеров (микрокrania), увеличение передне-заднего размера позвонков, удлинение диафизов длинных трубчатых костей, укорочение метакарпальных костей и фаланг, гипоплазия подвздошных костей. Клинически важный признак — наличие неврологической симптоматики (прогрессирующие мозжечковые расстройства, тремор, гиперкинезы, анорексия). Отмечается отставание в психическом развитии.

Поражение почек при синдроме Коккейна чаще проявляется протеинурией. Описаны несколько случаев развития полного или неполного НС у детей с синдромом Коккейна, морфологически выявляются ФСГС или мембранозный гломерулонефрит [Varacat A. et al., 1989]. U. Reiss и соавт. (1996) описали развитие НС у ребенка с синдромом Коккейна в возрасте 4,7 лет с кризовым течением АГ с 5,4 лет. Мальчик умер в возрасте 6 лет при явлениях почечной недостаточности и выраженных неврологических нарушениях.

Своеобразное наблюдение представили М. Hayashi и соавт. (1992) о развитии НС у девочки с синдромом Коккейна и кариотипом 47,XXX. Морфологически определялись диффузный склероз и утолщение мембран капилляров. Развитие тотального склероза $2/3$ клубочков выявлялось у мальчика 9 лет с вы-

раженной протеинурией, в оставшейся трети клубочков отмечалось утолщение капиллярных мембран и расширение мезангия, при ИФ депонирования иммуноглобулинов не отмечалось, при ЭМ — утолщение гломерулярной базальной мембраны [Sato H. et al., 1988].

Под нашим наблюдением находилась девочка с синдромом Коккейна и неполным НС, нечувствительным к терапии преднизолоном (рис. 15.13). Нефробионсия ребенку не проводилась в связи с отказом родителей.

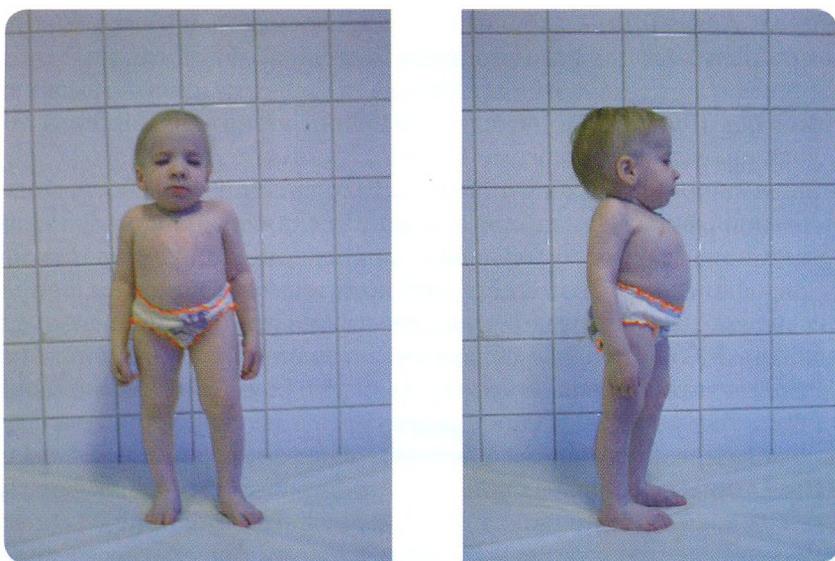


Рис. 15.13. Фенотип ребенка с синдромом Коккейна

Нефротический синдром при тезаурисмозах

Периодическая болезнь, или семейная средиземноморская лихорадка, — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся рецидивирующими приступами лихорадки, болями в животе, грудной клетке, суставах и асептическими полисерозитами. Заболеванию подвержены преимущественно представители национальностей, изначально проживавших в районе Средиземного моря (евреи, армяне, турки, арабы).

Распространенность этого заболевания в различных странах колеблется от единичных случаев до 1:250 (например, в Израиле). Развитие заболевания определяется мутацией в гене *MEFV*, расположенном на хромосоме 16p13. Известно более 20 мутаций гена *MEFV*. Примерно 85% всех мутаций в странах, где заболевание встречается часто, составляют четыре, расположенных в экзоне 10 (M694V, V726A, M694I, M680I). Довольно часто встречаются также мутации K695R (экзон 10) и E148Q (экзон 2).

Фенотипические проявления заболевания во многом зависят от характера мутации, гетерогенности наследования. По мнению Е.Х. Торосян (1996), частота гена, ответственного за развитие периодической болезни, в армянской популя-

ции составляет 0,154, пенетрантность гетерозигот происходит в 4,76% случаев, гомозигот — в 100%. При этом среди носителей гетерозигот, имеющих фенотипические проявления заболевания, могут быть только мужчины, чем и объясняется преобладание лиц мужского пола при этом заболевании в 1,5–2 раза.

Е.Х. Торосян выделяет две клинико-этиопатогенетические формы периодической болезни:

1. Малая, с относительно благоприятным течением, у гетерозигот мужского пола: поздняя манифестация, редкие приступы изолированных клинических форм, отсутствие амилоидоза.
2. Манифестная, с тяжелым течением, у гомозигот обоих полов: ранняя манифестация, частые приступы смешанной клинической формы, с частым формированием амилоидоза.

Патогенез развития заболевания связан с нерегулируемой миграцией лейкоцитов к серозным оболочкам, которые инициируют асептическое воспаление. Ген *MEFV* кодирует белок пирин, который состоит из 781 аминокислоты. Его молекулярная масса — 86 кДа. Пирин избирательно экспрессируется только в нейтрофилах и клетках серозных оболочек. Предполагается, что этот белок участвует прямо или опосредованно в регуляции воспаления, особенно в нейтрофилах. Пирин, вероятнее всего, функционирует в ядре как фактор транскрипции, действующий как репрессор провоспалительных молекул. В.М. Babior и Y. Matzner (1997) предположили, что пирин активизирует биосинтез ингибитора С5а-фракции комплемента. Последняя является хемотаксическим фактором, обладающим провоспалительным эффектом, повышающим проницаемость сосудов и секреторную способность элементов фагоцитарной системы. В норме этот фактор инактивируется прежде, чем может вызвать воспалительную реакцию. При периодической болезни фермент-инактиватор отсутствует, что позволяет длительно сохранять активность хемотаксическим факторам. В этом случае в нейтрофилах активизируются реакции, способствующие синтезу С5а-фракции комплемента.

Возраст проявления заболевания различен. М. Rawashdeh и Н. Majeed (1996) представили наблюдения за 192 детьми с периодической болезнью из Северной Иордании в возрасте от 4 мес. до 16 лет. Н.А. Majeed и М. Barakat (1989), наблюдая детей из Саудовской Аравии, констатировали, что у 48 из 88 детей диагноз периодической болезни был поставлен в 5 лет.

Периодическая болезнь характеризуется рецидивирующими приступами лихорадки с болями. Типичная атака определяется лихорадкой продолжительностью около 12 ч, сопровождающейся другими симптомами. Например, подъем температуры тела (как правило, более 38 °С) продолжительностью не меньше 6 ч и не больше 7 дней. Помимо этого отмечаются симптомы перитонита, артрита или болей в грудной клетке. Затем наступает различной длительности бессимптомный межрецидивный период, когда ребенок чувствует себя совершенно здоровым.

Повторяющиеся типичные атаки являются основанием для постановки диагноза периодической болезни. Так называемые малые признаки — изолированные абдоминальные (95%), торакальные (50%), суставные (75%) боли, нетипичные

пичное течение лихорадки, эризипелоидная эритема (3–50%) — диагностически значимы при сочетании с одним или более основных критериев, характерных для типичной атаки, при наличии семейного анамнеза, соответствующего этнического происхождения, а также подтверждения лабораторными методами. К малым диагностическим критериям относят также положительный эффект от колхицина. Из редких, но встречающихся симптомов могут быть перикардит, головная боль, асептический менингит, лимфаденопатия, миалгия, макрогематурия и явления васкулита.

Для больных с периодической болезнью в период атаки характерно значимое повышение СОЭ, нейтрофильный лейкоцитоз, лимфопения. К более специфичным признакам относят снижение активности миелопероксидазы нейтрофилов во время приступов [Виноградова О.М., 1975]. Диагностически значимым является нахождение амилоида при биопсии стенки прямой кишки или почек. При окраске препаратов конго красным диагноз амилоидоза подтверждается в 89% случаев при биопсии почек и 75% — при биопсии стенки прямой кишки.

Вовлечение почек в патологический процесс при периодической болезни происходит довольно часто. В эндемичных районах у детей с этим заболеванием поражение почек как основной синдром встречается в 12% случаев и является основной причиной смерти. Типичным проявлением поражения почек оказывается протеинурия. Однако описан случай пароксизмальной гематурии во время приступов периодической болезни [Eliakim M. et al., 1970]. В большинстве случаев почки увеличены в размерах, граница между корковым и медуллярным слоем плохо различима.

Поражение почек при периодической болезни впервые описали Н. Мампоз и R. Cattani в 1952 г., наблюдая у 8 из 14 больных изолированную протеинурию без гематурии и АГ. При исследовании аутопсийного материала у всех больных, погибших от почечной недостаточности, был выявлен амилоидоз. В настоящее время принято считать причиной поражения почек при периодической болезни развитие амилоидоза, однако нередко встречаются описания хронического гломерулонефрита у пациентов с типичными проявлениями периодической болезни [Said R. et al., 1992; Yalcinkaya F. et al., 1997]. Е.М. Тареев и соавт. установили при светооптическом и ЭМ-исследованиях, что часто до развития амилоидоза при периодической болезни выявляется картина мембранозного поражения капилляров клубочков, сходная с начальными морфологическими изменениями при диффузных гломерулонефритах без амилоидоза. Это позволило назвать данную морфологическую картину «предамилоидной». В дальнейшем у этих пациентов выявлялся типичный амилоидоз почек.

Понятие «амилоидоз» объединяет ряд заболеваний, для которых характерно внеклеточное отложение в тканях специфического нерастворимого фибриллярного белка — амилоида. Для периодической болезни характерно развитие АА-амилоидоза. АА-амилоид образуется из сывороточного предшественника — SAA, острофазного белка [Мухин Н.А. и др., 2000]. SAA продуцируется в ответ на воспаление в огромных количествах, является γ -глобулином, близким по свойствам к С-реактивному белку, синтезируется гепатоцитами, нейтрофилами,

фибробластами. Помимо почек органами-мишенями АА-амилоидоза являются печень, селезенка, кишечник, надпочечники.

При развитии НС особенно важна своевременная постановка диагноза периодической болезни для предотвращения назначения преднизолона, способствующего прогрессированию заболевания.

В нефрологическое отделение МНИИ П и ДХ поступил больной Х., 10 лет, из армянской семьи, с 4 лет проживающий в средней полосе России. При опросе родителей ребенка выяснилось, что у некоторых родственников по линии матери отмечаются рецидивирующие боли в животе неуточненного генеза. Сibs пробанда 13 лет здоров.

Мальчик от третьей беременности, протекавшей с легким токсикозом, вторых срочных родов. Раннее физическое и психомоторное развитие без особенностей. На 1-м году жизни у ребенка отмечались частые отиты, в 2,5 года перенес ожог шейно-лицевой области. С 3 лет у мальчика появились рецидивирующие боли в животе, сопровождавшиеся повышением температуры тела, связываемые с гастритом. Абдоминальный синдром длился 3–4 дня, уменьшался при приеме аспирина. С 5 лет у мальчика появились жалобы на слабость, периодические боли в коленных и голеностопных суставах. При обследовании были выявлены отеки голеней, увеличение печени, значительное ускорение СОЭ, гипопротейнемия. Был поставлен диагноз: ревматизм, рецидивирующее течение. Лечение не проводилось.

В 9 лет ребенок был оперирован по поводу флегмонозного аппендицита. При обследовании в послеоперационном периоде вновь выявлены отеки голеней, анемия (гемоглобин 100 г/л), признаки НС по данным биохимических исследований крови, протеинурия более 3 г/сут. По месту жительства был поставлен диагноз: гломерулонефрит, нефротическая форма. Назначена терапия преднизолоном. Во время лечения протеинурия колебалась от 1,5 до 6,2 г/л. В 9,5 лет при респираторной инфекции выросли отеки, диспротеинемия с повышением уровня γ -глобулинов до 34%. Исследование крови на LE-клетки было отрицательным. В связи с ухудшением состояния доза преднизолона была вновь увеличена до максимальной (2,5 мг/кг), назначен лейкоцран на 8 нед. Однако положительной динамики от терапии не отмечалось.

Для уточнения диагноза мальчик поступил в нефрологическое отделение МНИИ П и ДХ. При поступлении состояние ребенка тяжелое. Выраженная анасарка. Кожные покровы бледные, с мраморным рисунком. Отмечались дистрофия кожи и ее придатков, обширный келоидный рубец левой шейно-лицевой области с деформацией ушной раковины, единичные пятнисто-папулезные и геморрагические кожные элементы, глоссит, ангулярный стоматит, признаки вторичного гиперкортицизма. Тоны сердца приглушены, ЧСС до 90 уд./мин, АД — 130/90 мм рт. ст. Печень выступала из под края реберной дуги на 3 см. В крови умеренный нейтрофильный лейкоцитоз, нормохромная анемия, тромбоцитоз, ускорение СОЭ; выраженная гиперкоагуляция, гипо- и диспротеинемия, повышение холестерина и липидов крови. Протеинурия умеренной селективности до 8 г/сут. В осадке мочи единичные эритроциты, гиалиновые цилиндры. При УЗИ: гепатоспленомегалия, увеличение почек в объеме в 2,5 раза от возрастной нормы, повышение эхогенности паренхимы почек. С учетом данных обследования и анамнеза был заподозрен НС при периодической болезни.

Пациент получал инфузионную терапию, антикоагулянты, дезагреганты (гепарин 250 ЕД/кг/сут, курантил 5 мг/кг), капотен 1 мг/кг/сут, диуретики (верошпирон до 6 мг/кг/сут), глюконат кальция, оксидевит. Продолжал получать преднизолон, назначенный по месту жительства, в дозе 60 мг/сут. Состояние ребенка стабилизировалось, отеки уменьшились, протеинурия сохранялась на прежнем уровне. Учитывая высокую вероятность амилоидоза как причины нефротического синдрома, было начато уменьшение дозы преднизолона с 60 до 25 мг/сут.

В начале августа 2000 г. у больного появились жалобы на боли в мышцах верхних конечностей, плечевого пояса, шеи, интенсивность которых нарастала при движении и пальпации. При осмотре мышцы уплотнены, подкожно определялись болезненные узелки до 0,5 см в диаметре. В это же время больной предъявил жалобы на боли в правой паховой области, отмечалось увеличение правой нижней конечности в объеме по сравнению с контралатеральной. Учитывая возможность тромбоза глубоких вен правой нижней конечности, были назначены аспирин, местно аппликации с гепариновой мазью. При чрескожном УЗ-ангиосканировании системы нижней полой вены данных за тромбоз и процесс тромбообразования не было. В середине августа у ребенка появились резкие боли в околопупочной области, повышение температуры тела до 37,3 °С. При рентгенографии брюшной полости выявлялись признаки кишечной непроходимости. Динамическое наблюдение за больным, результаты контрастной Rg-графии кишечника позволили исключить острую хирургическую патологию, включая кишечную непроходимость.

В начале сентября 2000 г. была проведена биопсия левой почки полуоткрытым методом. По результатам светооптической микроскопии при окраске препаратов конго красным выявлен амилоидоз почек (рис. 15.14).

На время проведения нефробиопсии доза преднизолона вновь была увеличена до 60 мг/сут. После оперативного вмешательства усилился отечный

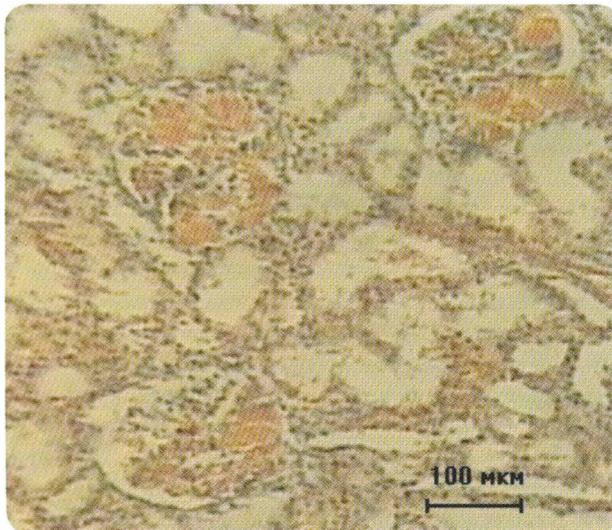


Рис. 15.14. Данные нефробиопсии больного X. Диагноз: периодическая болезнь. Отложение амилоида в гломерулах (Конго красный; $\times 40$)

синдром, АД до 140–150/100 мм рт. ст. Ребенок получал симптоматическую терапию. Учитывая тяжесть состояния, доза преднизолона не уменьшалась. Ребенок был переведен в отделение интенсивной терапии в крайне тяжелом состоянии. Отмечались выраженная бледность кожи, анасарка, тахикардия до 100 уд./мин, повышение АД до 130/90 мм рт. ст., значительное увеличение объема живота, гепатоспленомегалия. По данным лабораторного обследования: усиление анемии (Hb 79 г/л), признаков НС, гиперкоагуляции, увеличение СОЭ до 75 мм/ч. Появились электролитные нарушения в виде гипокалиемии (3,4 ммоль/л) и гипонатриемии (132 ммоль/л), снижение процессов реполяризации в миокарде желудочков по ЭКГ, уровень мочевины крови увеличился в 1,5 раза от нормы (13,3 ммоль/л при норме до 8,3), креатинин крови оставался нормальным (0,06 мкмоль/л). УЗИ выявило асцит, резкое увеличение размеров почек, печени, селезенки, подкапсулярную послеоперационную гематому нижнего полюса левой почки.

Вновь начато постепенное снижение дозы преднизолона (50 мг/сут), назначены симптоматическая, инфузионная и антибактериальная терапия. Состояние ребенка оставалось стабильно тяжелым.

Через 2 нед. состояние мальчика прогрессивно ухудшилось, и несмотря на проводимую терапию была констатирована смерть больного.

Единственным безопасным и эффективным методом терапии периодической болезни является применение колхицина. Колхицин в эксперименте блокирует образование амилоидускоряющего фактора, ингибирует синтез и секрецию SAA, влияет на хемотаксическую активность полиморфноядерных лейкоцитов. Рекомендуемая минимальная доза составляет 1 мг/сут с возможным увеличением до 2 мг/сут в тяжелых случаях, а при почечной недостаточности уменьшается соответственно снижению скорости клубочковой фильтрации. Препарат принимают пожизненно. Прекращение приема колхицина может привести к рецидиву заболевания в течение нескольких дней. Доза свыше 2 мг/сут может приводить к токсическим эффектам колхицина: может развиваться выраженный понос, миопатия, невропатия, гиповолемический шок, гепатотоксичность, облысение, угнетение костного мозга. При терапии НС, по данным О.М. Виноградовой и соавт. (1975), отмечалось полное исчезновение или уменьшение протеинурии и НС у 97% больных. Средняя продолжительность жизни при применении колхицина увеличилась с 4,7 до 16 лет. Сходные данные по результатам терапии НС публикуют D. Zemer и соавт. (1993) и I. Touitou (2003).

Е. Ven-Chetrit и соавт. (1996) оценили уровни колхицина в сыворотке и грудном молоке у четырех кормящих женщин, получавших препарат более 7 лет. Авторы нашли, что уровни колхицина в сыворотке и грудном молоке были равны. Пиковая концентрация колхицина отмечалась в течение первых 3 ч после приема препарата у всех женщин. У всех четырех детей, наблюдаемых в течение 10 мес., не было выявлено каких-либо отклонений или побочных эффектов. Несмотря на то что колхицин не оказывал вреда для детей при грудном вскармливании, авторы предложили второй вариант вскармливания, при котором кормление грудью может проводиться через 12 ч после приема препарата, в течение других 12 ч ребенка рекомендовано кормить из бутылочки.

При развитии ХПН больным с периодической болезнью проводится почечная заместительная терапия. Возможно проведение трансплантации почки. В некоторых случаях при периодической болезни наблюдается рецидив амилоидоза в трансплантированной почке.

Нефротический синдром при галактосиалидозе. Галактосиалидоз — редкая аутосомно-рецессивная болезнь накопления, связанная с вторичным дефицитом лизосомальных ферментов — α -нейраминидазы (сиалидазы) и галактозидазы. Общепопуляционная частота болезни неизвестна. Первое описание больных с сочетанным дефицитом α -нейраминидазы и β -галактозидазы относится к 1971 г. [Goldberg M.F. et al.]. Позднее было показано, что дефицит ферментов при галактосиалидозе обусловлен отсутствием в клетках «протективного белка» [D'Azzo A. et al., 1982]. В 1991 г. был идентифицирован ген протективного белка, локализованный на 20q13.1 [Wicgantj et al., 1991].

В настоящий момент известно, что протективный протеин вместе с сиалидазой, β -галактозидазой и N-ацетилгалактозамин-6-сульфатсульфатазой образуют мультисубъединичный лизосомальный комплекс, участвующий в расщеплении гликолипидов, гликопротеинов и олигосахаридов. Протективный протеин (катепсин-A), или лизосомальная карбоксипептидаза, обеспечивает стабильность лизосомальных ферментов, защищая их от дегградации [Lukong K.E. et al., 2001]. Мутация в гене катепсина-A ведет к укорочению периода полураспада ферментов от нескольких часов до нескольких минут, вызывая тяжелые метаболические нарушения [Vinogradova M.V. et al., 1998].

Учитывая, что при галактосиалидозе отмечается сочетанный дефицит α -нейраминидазы и β -галактозидазы, клинические проявления болезни включают в себя симптомы сиалидоза и β -галактозидоза. Больные имеют типичный для болезней накопления гурлерподобный фенотип, висцеромегалию, неспецифические диффузные изменения скелета (дизостоз), нередко тугоухость и изменения на глазном дне по типу «вишневой косточки».

Японские ученые на примере 19 пациентов с галактосиалидозом [Tanako T. et al., 1991] выделили два варианта болезни, отличающиеся по возрасту манифестации и тяжести клинических проявлений: инфантильный и ювенильный.

При инфантильном типе заболевание проявляется на первом году жизни. Наряду с общими признаками у больных нередко встречаются грубая задержка умственного развития, судороги, помутнение роговицы. Отдельно выделяют ранний инфантильный (врожденный) тип галактосиалидоза, характеризующийся генерализованными отеками и гибелью больного в первые сутки жизни от полиорганной недостаточности. Нередко данный вариант выявляется внутриутробно и является одной из причин неиммунного гидропиона плода.

Ювенильная форма галактосиалидоза проявляется в разном возрасте, клинические симптомы и прогноз ее очень вариабельны. Встречаются относительно благополучные варианты с изолированным поражением одной из систем органов, например клапанного аппарата сердца.

Клинический фенотип галактосиалидоза определяется характером мутации и уровнем протективного белка в лизосомах [Palmeri S. et al., 1986; Zhou X.-K.

et al., 1987]. При раннем инфантильном типе мутация в гене гликопротеина приводит к нарушению фосфорилирования катепсина-А, что вызывает нарушение его транспорта в лизосомы. При этом активность α -нейраминидазы и β -галактозидазы в лизосомах полностью отсутствует. У пациентов с поздним инфантильным типом катепсин-А частично фосфорилируется и транспортируется в лизосомы. Предполагают, что при ювенильной форме болезни синтезируется дефектный катепсин-А, функция которого частично нарушена.

Наряду с висцеромегалией, деформациями скелета и атаксией нефропатия с протеинурией и отеками является постоянным признаком галактосиалидоза у гомозиготных по мутантному гену экспериментальных животных [Geest N. et al., 2002; Rattier R. et al., 1998]. Несмотря на это в доступной литературе мы не нашли описания НС при галактосиалидозе у людей. Возможно, это связано с очень ранней гибелью пациентов. Однако развитие НС описано у больных с тяжелой формой сиалидоза, выделяемой как нефросиалидоз [Sec G. et al., 1978; Toyooka K. et al., 1993]. При этом НС манифестирует обычно на первом году жизни и определяет витальный прогноз пациентов. Нефробиоптическое исследование почек выявляет накопление сиалоолигосахаридов высокой молекулярной массы преимущественно в подоцитах и клетках проксимальных канальцев, очаговое расширение мезангиальных площадок в гломерулах, фокальный гломерулосклероз [Toyooka K. et al., 1993].

Под нашим наблюдением находился больной Г., возраст 1 год 10 мес. Симптомокомплекс неполного НС выявлен случайно (протеинурия более 330 мг/кг/сут), в связи с диспансеризацией по месту жительства. Предпринятые попытки лечения преднизолоном в адекватной курсовой и возрастной дозе оказались неэффективны. При поступлении в отделение нефрологии МНИИ П и ДХ обращали на себя внимание большая голова, грубые черты лица, короткая шея, низкий рост, вальгусная деформация нижних конечностей, плоскостопие, пупочная грыжа, двусторонняя пахово-мошоночная грыжа (рис. 15.15).

У ребенка заподозрена болезнь накопления — галактосиалидоз, связанный с дефицитом фермента β -нейраминидазы. При исследовании лейкоцитов крови проба на уровень β -нейраминидазы оказался крайне низким, что подтвердило диагноз галактосиалидоза и послужило основанием для отмены иммуносупрессивной терапии. Учитывая, что данное заболевание является аутосомно-рецессивным, аналогичное исследование фермента проведено родителям ребенка, так как носители заболевания, как



Рис. 15.15. Фенотип больного Г.
 Диагноз: галактосиалидоз

правило, содержат в лейкоцитах крови 50% уровня β -нейраминидазы. Исследование не выявило снижения содержания фермента у родителей, что послужило поводом считать паличие у ребенка спорадической мутации.

В настоящее время не разработаны методы заместительной терапии галактосиалидоза. Прогноз болезни, особенно инфантильной формы, остается очень неблагоприятным. Поэтому особое значение имеет пренатальная диагностика заболевания. В мировой практике пренатальная диагностика галактосиалидоза основана на определении уровня катепсина-А или активности α -нейраминидазы и Р-галактозидазы в амниоцитах и ворсинах хориона плода [Ohama K. et al., 1997; Klcijcr W. et al., 1996].

Болезнь Гоше (гликоцереброзидозный липидоз, гликоцереброзидоз) — аутосомно-рецессивное заболевание, относящееся к группе лизосомальных болезней, т.е. болезней, связанных с недостаточностью лизосомальных ферментов. Заболевание вызвано нарушением обмена гликоцереброзидов, обусловленного дефицитом активности β -гликоцереброзидазы. Следствие этого — внутриклеточное накопление гликозилцереброзида, прежде всего в клетках мононуклеарных фагоцитов, которые, в свою очередь, являются цитологическими маркерами заболевания и называются клетками Гоше.

Болезнь Гоше вызвана мутациями в гене *GBA*, расположенном на хромосоме 1q21. Выделяют три типа болезни Гоше, отличающихся возрастом дебюта заболевания и преобладанием тех или иных симптомов. Диагностически значимо для всех вариантов снижение активности β -гликозидазы в лейкоцитах, клетках печени и селезенки, а также обнаружение клеток Гоше в препаратах биоптированных тканей.

Тип I (взрослая форма) обычно дебютирует в детском возрасте и наиболее часто встречается. Для него характерны гепатоспленомегалия, панцитопения, инфильтрация костного мозга клетками Гоше. Имеют место тромбоцитопения с геморрагическим синдромом и анемия. Возможны асептический некроз головки бедренной кости, патология позвоночника, различные ортопедические проблемы. Тип I имеет широкий клинический коридор: манифестация возможна в младенческом возрасте с тяжелыми клиническими проявлениями, возможно также бессимптомное течение болезни у взрослого человека. Неврологической симптоматики при данном варианте не выявлено.

Тип II характеризуется ранним началом (инфантильный вариант) с тяжелыми неврологическими нарушениями («псевдобульбарный паралич», затруднение глотания, спазм гортани, опистотонус) и задержкой психомоторного развития. Фатальный исход чаще всего на втором году жизни от дыхательных расстройств.

Тип III (ювенильная форма) отличают также выраженные неврологические нарушения в виде судорог, экстрапирамидальных и мозжечковых симптомов, деменции, изменения поведения. Отмечается умеренная висцеромегалия.

Терапевтические мероприятия при типе I нередко включают спленэктомия в целях коррекции тромбоцитопении и анемии. В литературе имеются данные о применении трансплантации костного мозга, ингибиторов гликозилцерамид-

синтазы, генотерапии, проведении заместительной ферментной терапии инфузиями человеческих макрофагов.

Случаи развития НС при болезни Гоше относятся преимущественно к взрослым пациентам. D. Santoro и соавт. в 2002 г. сообщили о развитии НС с протеинурией 7,4 г/сут у женщины 54 лет с болезнью Гоше. Пациентка не получала соответствующего при ГН лечения, однако при назначении заместительной ферментативной терапии протеинурия исчезла и в течение последующих четырех лет наблюдения не отмечалась. В двух случаях описано развитие амилоидоза почек у пациентов с болезнью Гоше [Kaloterakis A. et al., 1999; Dikman S.H. et al., 1977]. G.D. Newsom и соавт. (1988) представили наблюдение за мужчиной 57 лет с выраженной висцеромегалией и тяжелым НС, умершим от ХПН. При аутопсии в почках, селезенке, печени и костном мозге были выявлены отложения глюкоцереброзида.

Развитие НС с мезангиокапиллярным ГН у мальчика 6 лет с болезнью Гоше наблюдали R. Halevi и соавт. (1993). Была предпринята успешная попытка лечения гломерулонефрита преднизолоном, в результате чего наступила клинико-лабораторная ремиссия. Сочетание мезангиокапиллярного гломерулонефрита с болезнью Гоше было расценено как два самостоятельных заболевания у ребенка.

Хромосомные болезни и нефротический синдром. Патологические состояния, проявляющиеся различными аномалиями и обусловленные нарушениями числа или структуры в соматических или половых клетках, относятся к хромосомным синдромам (болезням). Их общая частота в популяции — около 1%. Чаще всего это спорадические случаи. Приблизительно 25% хромосомных синдромов обусловлено аутосомными трисомиями, 35% — нарушениями половых хромосом и 40% — сбалансированными и несбалансированными структурными перестройками хромосом [Мутовин Г.Р., 1997].

Большинство хромосомных синдромов и аномалий у детей сопровождается теми или иными нервно-психическими нарушениями в виде задержки психомоторного, умственного или физического развития. Этими признаками характеризуются практически все заболевания, связанные с аномалиями аутосом, реже — гоносом [Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., 1999]. Хромосомные синдромы могут проявляться и в так называемых мозаичных формах, к которым приводит неправильное деление клеток на различных стадиях эмбрионального развития. В этом случае наблюдают более легкое течение заболевания или отсутствие отдельных симптомов, но доминирующие признаки всегда присутствуют. Сбалансированные реципрокные аномалии хромосом обычно не ведут к каким-либо аномалиям фенотипа, однако, как отмечено в последнее время, при данных изменениях наблюдают хромосомные синдромы.

Помимо задержки психомоторного, умственного или физического развития при хромосомных синдромах наблюдается большое количество врожденных аномалий или пороков развития. Поражение почек чаще всего представлено различными аномалиями собирательной системы (удвоение собирательной системы, гидроуретер, гидронефроз), подковообразной почкой, реже кистозами и гипоплазией [Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., 1999; Дегтярева Э.М., 1989].

Нефротический синдром при хромосомных болезнях встречается редко, но своевременное обнаружение его связи с хромосомным синдромом может существенно повлиять на тактику лечения больного. Чаще описывается НС при численном или структурном поражении гоносом, и реже при аутосомных синдромах.

Сочетание НС и *синдрома Орбели* (моносомия длинного плеча хромосомы 13–13q-) было описано М.С. Игнатовой и соавт. в 1982 г.

У девочки имела место мозаичная форма синдрома Орбели (46,XX/46,XX, 13q-), полный НС развился на 5-м месяце жизни (протеинурия составляла 4,65 г/л). Терапия ГКС эффекта не оказала. При поступлении в клинику института в возрасте 5 лет у девочки сохранялись высокая протеинурия, отеки степени анасарки, артериальная гипертензия. При нефробиопсии выявлена кистозная дисплазия почечной ткани IV типа. Поводом для проведения цитогенетического исследования явились множественные пороки развития и стигмы дизэмбриогенеза: два ряда зубов, радикулярные кисты обеих челюстей, диспластическая деформация и перестройка костной структуры обеих челюстей, уплощение переносы, гипертелоризм, арахнодактилия, неполная синдактилия II и III пальцев ног, низко посаженные ушные раковины, эпикант, готическое небо, птеродактилия, короткие мизинцы, широкое пупочное кольцо, задержка психического развития. В возрасте 9 лет развилась тХПН. Заместительная почечная терапия не проводилась в связи с выраженной патологией ЦНС, грубой задержкой психического и физического развития.

В публикации Abhay N. Vats и соавт. (2003) приводят клинические наблюдения за двумя неродственными мальчиками с делецией длинного плеча хромосомы 13 и аномалиями органов мочевой системы, ретинобластомой, олигофренией и развитием полного нефротического синдрома в возрасте 8 и 3 лет. У второго ребенка при нефробиопсии был выявлен МзПГН с формированием ФСГС и свечением IgM и С3-фракции комплемента при ИФ. При иммуносупрессивном лечении ГКС отмечался частичный эффект (нормализация сывороточного альбумина с прежним уровнем протеинурии). Мальчику был назначен каптоприл, на фоне которого отмечалась полная клинико-лабораторная ремиссия с нормализацией сывороточного альбумина и исчезновением протеинурии. В связи с развитием гипонатриемии ребенок был переведен на прием лазартана (6,25 мг/сут), при лечении которым сохранял нормальные показатели крови и мочи.

Описано большое количество случаев моносомии длинного плеча хромосомы 13, однако патология органов мочевой системы регистрируется при этом синдроме редко. Синдром с одинаковой частотой встречается у мальчиков и девочек. Дети рождаются с низкой массой тела при доношенной беременности, в дальнейшем отмечается постнатальная задержка роста и психомоторного развития. Минимальными диагностическими критериями являются: микроцефалия, тригоцефалия, широкая спинка носа, выступающая верхняя челюсть, птоз, микрофтальмия, колобомы, ретинобластома, гипоплазия I пальца кисти, делеция длинного плеча 13-й хромосомы.

Синдром Дауна (монголоидная идиопатия) — синдром трисомии 21-й хромосомы — впервые клинически описан в 1866 г. английским врачом Дауном.

В 1959 г. Ж. Лежен с коллегами впервые обнаружил полную трисомию 21-й хромосомы при клинических проявлениях, описав цитогенетически и клинически девять детей с данным синдромом и лишней хромосомой 21 в кариотипе. Частота синдрома Дауна составляет 1:500–700 новорожденных и выявляется у 10–12% среди умственно отсталых детей [Мутовин Г.Р., 1997]. Дети рождаются в срок с умеренной перинатальной гипоплазией (масса тела при рождении 3200–3300 г). Существуют три цитогенетические формы синдрома: регулярная трисомия (93% всех случаев), транслокационная (5%) и мозаичная (2%). Показано, что критический сегмент, отвечающий за фенотипические проявления синдрома Дауна, расположен в участке *21q22*, при трисомии которого развивается типичная клиническая картина [Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., 1999]. К основным признакам относятся: умственная отсталость (в степени имбицильности), мышечная гипотония, брахицефалия, эпикант, монголоидный разрез глазных щелей, катаракта, пятна Брушвильда, косоглазие (реже помутнение роговицы и хрусталика), толстые губы, «складчатый» язык, плоская спинка носа, узкое нёбо, деформированные ушные раковины, избыток кожи на шее, разболтанность суставов, поперечная линия ладоней, клинодактилия пальцев. Среди аномалий внутренних органов отмечают пороки сердца, желудочно-кишечного тракта, мозга. Пороки органов мочевой системы представлены аномалиями собирательной системы почек, гидронефрозом, гидроуретером, гипоплазией или дисплазией почек, кортикальными кистами.

При синдроме Дауна наблюдается развитие нефропатии, проявляющейся полным или неполным симптомокомплексом НС. Патогномоничной специфической морфологической картины поражения ткани почек нет. Различными авторами описано наличие у пациентов с синдромом Дауна мезангиокапиллярного ГН, экстракапиллярного ГН с полудуниями, амилоидоза почек, ГДП [Takemura T. et al., 1993; Kim B.S. et al., 2001].

W. Robson и соавт. (1995) описали НС при синдроме Дауна у мальчика 9 лет, связанный с экстракапиллярным ГН с полудуниями. У больного в крови были обнаружены антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA). Ребенок имел также диабет 1-го типа, хронический тиреоидит и бронхиальную астму. Применение стероидной терапии привело к положительному эффекту в плане НС и снижения титра ANCA.

В 1993 г. T. Takemura и соавт. представили наблюдение за девочкой 9 лет с синдромом Дауна и НС. Дебют НС состоялся в возрасте 6 лет в сочетании с микрогематурией. В течение 3 лет наблюдения протеинурия нарастала, функция почек и артериальное давление были в пределах нормы, маркеры системных заболеваний соединительной ткани отрицательные. Морфологически определялась гломеруллопатия с диффузными изменениями мезангия, утолщением ГБМ. Отмечалось свечение фракций комплемента (C3, C4, C1q) и IgG. При электронной микроскопии — депозиты фибриллярной структуры на ГБМ и в мезангиуме. Нефропатия, проявившаяся НС, была расценена авторами как иммунная [Takemura T. et al., 1993].

Другой вариант течения НС при синдроме Дауна отмечен М.С. Игнатовой (1989). Выявленное в возрасте 10 лет заболевание было представлено ГДП. Не-

фротический синдром оказался неполным и резистентным к терапии преднизолоном.

Клинические наблюдения за течением НС при **синдроме Клайнфельтера** говорят о хорошем эффекте при использовании глюкокортикостероидов и благоприятном прогнозе. В данном случае речь идет о сочетании НС и синдрома Клайнфельтера, а не о НС как следствии хромосомной болезни. Синдром Клайнфельтера определяет наличие кариотипа 47,XXY у мужчин и встречается с частотой 1:500–700 новорожденных. Кариотип 47,XXY — «классическая форма» — составляет 80% всех случаев, остальные 20% приходятся на мозаичные формы и 48,XXXY (встречается крайне редко). Общим для всех вариантов является триада признаков: геникомастия, атрофия или гипоплазия тестикул и бесплодие. Вследствие гормонального дисбаланса такие больные имеют высокий рост, евнухоидные пропорции (узкие плечи, широкий таз), скудное оволосение. Уровень гонадотропинов в моче в норме или повышен [Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., 1999; Rogol A.D. et al., 2003; Simpson J.L. et al., 2003].

Y. Nagai и соавт. в 1991 г. сообщили о полном НС у мужчины 38 лет с синдромом Клайнфельтера. При нефробиопсии был выявлен ФСГС, протеинурия достигала 5,3 г/л. Была предпринята попытка лечения больного ЦсА. Курс лечения был прерван через 4 нед. в связи с эндокринологической патологией [Nagai Y. et al., 1991].

Сочетание полного или неполного НС с **синдромом Шерешевского—Тернера** встречается наиболее часто [Савенкова Н.Д., 1999; Goodyer P.R. et al., 1982]. Впервые синдром полового инфантилизма и низкорослости и широкой складки на шее описал Н.А. Шерешевский в 1925 г. Аналогичное наблюдение сделал в 1930 г. О. Ульрих. В 1932 г. подобные аномалии у мышей описала К. Бонневи, в результате синдром получил название синдрома Бонневи—Ульриха (или Ульриха). И только в 1938 г., когда Х. Тернер выделил у этих больных основную триаду признаков, синдром во всем мире стали называть синдромом Тернера. В России его называют синдромом Шерешевского—Тернера [Шерешевский Н.А., 1925; Shereshevsky N.A., 1925; Turner H.H., 1938]. Частота синдрома — 1:1430 новорожденных девочек.

Цитогенетически выделяют следующие хромосомные нарушения при синдроме Шерешевского—Тернера [Гинтер И.К., 2003]:

- 45,X — «классический вариант» — 57% от всех случаев;
- мозаичные варианты — 45,X/46,XX; 45,X/47,XXX — встречаются в 12% случаев;
- 45,X,i(Xq) и мозаичные варианты с линиями клеток i(Xq) — 17%;
- 45,X,del(Xq) и мозаичные варианты с линиями клеток del(Xq) — 1%;
- мозаичные варианты 45,X/46XY — 4%;
- прочие — 45,X,del(Xp); 45,X,r(X) и мозаичные варианты — 9%.

Однако высказываются предположения, требующие дальнейшей проверки, о том, что все живорожденные дети страдают различными в количественном соотношении мозаичными формами синдрома Шерешевского—Тернера, тогда как полные формы болезни элиминируются внутриутробно. Предположение основано на том, что в материалах спонтанных абортусов I триместра беремен-

ности обнаруживают кариотип 45,X во всех клетках [Бужиевская Т.Н., Выговская Т.В., 1990].

Дети с синдромом Шерешевского—Тернера рождаются в срок с перинатальной гипоплазией (масса тела до 2500 г) и ростом до 45 см [Larizza D. et al., 2002]. Из симптомов, проявляющихся в роддоме, характерен лимфатический отек кистей и стоп у 40% новорожденных, что затрудняет раннюю диагностику. Но уже после первого года жизни ребенка отмечаются следующие фенотипические признаки: антимонолоидный разрез глазных щелей, эпикант, птоз, высокий и широкий лоб, ретрогензия, деформированные низко посаженные ушные раковины, короткая шея с крыловидной складкой, низкий рост волос на шее, широкая грудная клетка, вальгусное положение локтей, клинодактилия мизинцев. С возрастом (особенно в пубертатный период) у детей выявляется резко выраженная низкорослость, плохое развитие вторичных половых признаков. Из пороков внутренних органов часто отмечаются аномалии сердца, сосудов, внутренних половых органов (дисгенезия гонад, по строению близких к женским). Интеллект больных приближается к норме.

Аномалии ОМС у пациентов с синдромом Шерешевского—Тернера встречаются примерно в 9 раз чаще, чем у детей с нормальным кариотипом [Gravholt C.H. et al., 1998]. В. Lipre с коллегами обследовали 141 девочку с синдромом Шерешевского—Тернера при помощи пиелографии или УЗИ и нашли, что 47 девочек (33%) имели признаки структурных почечных аномалий. Из 113 взрослых женщин с синдромом Шерешевского—Тернера, наблюдаемых V. Sybert, 49 пациенток (43%) имели врожденную почечную аномалию. Литературные данные о наличии аномалий ОМС варьируются между 25 и 43% [Matthies F. et al., 1971; Litvak A.S. et al., 1978; Flynn M.T. et al., 1996]. Реноваскулярные аномалии также достаточно распространены у больных с синдромом Шерешевского—Тернера и могут частично участвовать в формировании АГ.

Нефротический синдром у детей с синдромом Шерешевского—Тернера встречается реже. Клинически НС протекает как с гематурией и/или АГ, так и изолированно. В большинстве случаев НС оказывается стероидрезистентным. Морфологические изменения в почках характеризуются ГДП, ФСГС, МБПГН [Савенкова Н.Д., 1999; Goodyer P.R. et al., 1982]. Прогноз неблагоприятный при отсутствии трансплантации.

Развитие НС было описано у девочки с кариотипом 46X,del(X),(p11). Авторы наблюдения отмечают у ребенка стойкое снижение С3-фракции комплемента и МБПГН по данным нефробиопсии [Goodyer P.R., 1982]. Н.Д. Савенкова и соавт. (1999) наблюдали ребенка с синдромом Шерешевского—Тернера, полным удвоением левой почки и НС, развившемся на втором году жизни. Исход в ХПН констатирован через 10 лет. Стероидрезистентный НС с морфологической картиной ГДП был выявлен у девочки в 7 лет М.С. Игнатовой и коллегами.

Таким образом, сочетание НС с хромосомным заболеванием ставит перед врачом ряд вопросов:

- Являются ли оба заболевания самостоятельными и независимыми друг от друга или НС — следствие дисплазии почечной ткани при хромосомном синдроме?

- Что определяет витальный прогноз конкретного пациента — хромосомное заболевание или НС?
- Какой объем заместительной терапии будет получать больной при развитии тХПН, учитывая отягощенный хромосомным заболеванием преморбидный фон?

Однозначный ответ на первый вопрос определяет тактику лечения, в противном случае возникает вопрос о необходимости проведения терапии ГКС.

Поставленные вопросы диктуют необходимость проведения биопсии почечной ткани во всех случаях выявления НС у детей с хромосомными заболеваниями с последующим светооптическим, ЭМ- и ИФ-анализом. Данные литературы и собственные наблюдения показывают, что в ряде случаев НС при хромосомных заболеваниях является стероидчувствительным, поэтому применение глюкокортикоидов при отсутствии возможности проведения нефробиопсии оправдано. Учитывая нередко стероидчувствительность, витальный прогноз при аутосомных заболеваниях чаще определяет хромосомный синдром. При заболеваниях, обусловленных патологией гоносом, жизненный прогноз в большинстве случаев определяется тяжестью симптомов и быстротой прогрессирования НС. Большое количество пороков, особенно связанных с поражением ЦНС, к сожалению, ограничивает возможность проведения почечной заместительной терапии.

A light micrograph of a glomerulus, showing a cluster of capillaries within Bowman's capsule. The glomerulus is stained, likely with hematoxylin and eosin (H&E), showing the pinkish-red color of the capillary walls and the surrounding Bowman's capsule. The overall appearance is that of a normal or slightly altered glomerular structure.

ЧАСТЬ IV
ИММУННЫЕ ГЛОМЕРУЛОПАТИИ

Глава 16

ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ ПЕРВИЧНЫЙ

Л.С. Приходина, В.В. Длин, М.С. Игнатова

Гломерулонефрит — группа заболеваний почек с преимущественным поражением клубочков, имеющие различную этиологию, патогенез, клинико-морфологические проявления, течение и исход. В клинической нефрологии выделяют: острый, хронический и быстро прогрессирующий ГН.

ОСТРЫЙ ПОСТСТРЕПТОКОККОВЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Острый постстрептококковый гломерулонефрит (ОПГН) (острый ГН, острый нефрит, постинфекционный ГН, диффузный эндокапиллярный ГН) — острое диффузное иммунно-воспалительное поражение почек с преимущественным поражением клубочков, возникающее через 10–14 дней после стрептококкового заболевания (ангина, импетиго, скарлатина, пиодермия и др.), проявляющееся, как правило, нефритическим синдромом и имеющее обратимое разрешение проявлений заболевания с последовательным восстановлением почечных функций.

Эпидемиология. Встречаемость ОПГН у детей составляет в среднем 32,4 на 100 000 детского населения. Однако истинная распространенность заболевания точно не установлена, так как бессимптомное течение заболевания превалирует над симптоматическим в несколько раз. Постстрептококковый ГН встречается в большинстве случаев спорадически, отмечаются также эпидемические случаи заболевания. Спорадический ОПГН, как правило, имеет сезонный характер: зимой и весной он ассоциируется с ангиной или другим стрептококковым поражением носоглотки, летом и осенью — с пиодермией. В последние десятилетия в развитых странах отмечается снижение частоты ОПГН до 10–15% в структуре всех ГН, что может быть связано с улучшением социально-экономических условий.

В развивающихся странах ОПГН является причиной 40–70% всех ГН. Пик заболеваемости приходится на дошкольный и младший школьный возраст, менее чем у 5% детей манифестация ОПГН отмечается до 2-летнего возраста.

Этиология. Этиологическая роль в развитии ОПГН отводится нефритогенным штаммам β -гемолитического стрептококка группы А. У большинства больных заболевание развивается через 10–14 дней после назофарингеальной инфекции (ангина) или через 3 нед. после кожных инфекций (импетиго, пиодермия). Выделяют различные М-штаммы β -гемолитического стрептококка, способствующие развитию ОПГН: штаммы 1, 4 и 12 обуславливают развитие заболевания после ангины, а штаммы 2, 49, 55, 57 и 60 вызывают ГН после кожных инфекций [Brouhard V.H. et al., 1992]. Провоцирующими факторами развития ОПГН могут быть переохлаждение и ОРВИ.

Патогенез. Общеизвестным является иммунокомплексный генез заболевания, связанный с нефритогенными штаммами β -гемолитического стрептококка группы А. Точные механизмы почечного повреждения при ОПГН остаются до конца не изученными. В литературе рассматривается ряд теорий патогенеза постстрептококкового ГН. Стрептококк продуцирует токсины и ферменты (стрептолизин, гиалуронидаза, стрептокиназа), которые инициируют выработку специфических антител с последующим образованием ЦИК, локализующихся в капиллярной стенке клубочков [Friedman J. et al., 1984]. Обсуждается роль молекулярной мимикрии между стрептококковыми и почечными антигенами, т.е. белки нормальных гломерул воспринимаются в качестве антигенов и реагируют с циркулирующими антителами, образованными против стрептококковых антигенов [Kraus W. et al., 1988]. Не исключено, что первоначальный стрептококковый антиген локализуется в мезангиуме и в субэндотелиальном пространстве гломерул, а в последующем реагирует с антителами с образованием ЦИК *in situ* [Lange K. et al., 1983]. Непосредственная активации системы комплемента стрептококковыми антигенами, локализующимися в гломерулах, способствует индукции синтеза многочисленных медиаторов воспаления и цитокинов, инициирующих клеточную пролиферацию [Brady H.R. et al., 1998].

Клиническая картина. Манифестация ОПГН у большинства больных протекает в виде нефритического синдрома: периферические отеки, артериальная гипертензия, мочевого синдром в виде гематурии и умеренной протеинурии (до 1 г/сут). Макрогематурия отмечается у 25–40% детей [Sulyok E. et al., 2004]. Возможно развитие ОПГН с изолированным мочевым синдромом в виде умеренной степени выраженности гематурии и протеинурии, что может затруднять своевременную диагностику заболевания. Характерный признак ОПГН – снижение уровня С3-фракции комплемента в крови при нормальном уровне С4-фракции комплемента, которое отмечено у 90% больных в первые 2 нед. от манифестации заболевания. У 50–80% больных определяется повышенный титр антистрептолизина О в крови. НС – редкое проявление ОПГН и встречается у 5–10% детей. Транзиторное снижение функций почек с развитием олигурии (диурез менее 1 мл/кг/ч у детей до 1 года и менее 0,5 мл/кг/ч у старших детей) отмечается у 50% больных [Herthelius M. et al., 1999]. ОПН у детей с ОПГН

встречается редко (менее чем у 5% больных), она обычно называется «почечной недостаточностью острого периода».

Клиническое течение заболевания в большинстве случаев характеризуется обратимым и последовательным разрешением проявлений ГН и восстановлением почечных функций. Острая стадия заболевания длится, как правило, 5–7 дней, но может продолжаться и более 3 нед. Через 1–2 нед. после манифестации заболевания, как правило, происходит исчезновение макрогематурии и отечного синдрома, через 2–4 нед. нормализуется АД и восстанавливаются функции почек. Через 3–6 мес. от начала заболевания у подавляющего большинства больных нормализуется уровень С3-фракции комплемента в крови, отсутствует протеинурия и гематурия. Через 1 год гематурия сохраняется лишь у 2% детей, протеинурия — у 1%.

Диагностика. Диагноз ОПГН устанавливается на основании развития болезни после предшествующей стрептококковой инфекции, клинических проявлений нефритического синдрома и последовательного разрешения проявлений ГН с восстановлением почечных функций.

Диагноз ОПГН подтверждает наличие низкого уровня С3-фракции комплемента в крови при нормальном уровне С4-фракции комплемента в начале заболевания. Увеличение титра антистрептолизина О в динамике не имеет большого диагностического значения, так как отмечено в большинстве случаев фарингеальной инфекции, но часто отсутствует после перенесенных стрептококковых заболеваний кожи.

При УЗИ почки, как правило, имеют нормальные возрастные размеры, возможно небольшое увеличение их в объеме с незначительным повышением эхогенности паренхимы. Биопсия почек не показана при типичном течении заболевания с последовательным разрешением клинико-лабораторных проявлений.

В ряде случаев, при развитии не характерных для ОПГН проявлений, возникает необходимость проведения нефробиопсии в целях определения морфологического варианта гломеруллопатии.

Показания к биопсии почек в таких случаях [Mikhael G. et al., 2002]:

- снижение СКФ;
- длительное снижение уровня С3 в крови (более 3 мес.);
- стойкая макрогематурия, сохраняющаяся более 3 мес.;
- развитие НС или стойкая протеинурия (более 1 г/сут).

Морфологическое проявление ОПГН — экссудативно-пролиферативный эндокапиллярный ГН с пролиферацией эндотелиальных и мезангиальных клеток (рис. 16.1). В некоторых случаях наблюдаются экстракапиллярные полулуния в капсуле Боумена—Шумлянскогo. При ИФ обнаруживается гранулярное свечение IgG и комплемента, локализованных вдоль стенок клубочковых капилляров, реже выявляются IgM. При ЭМ обнаруживаются электронно-плотные депозиты ИК, расположенные на субэпителиальной поверхности ГБМ. Субэндотелиальные, мезангиальные и мембранозные депозиты выявляются реже и имеют меньшие размеры.

Дифференциальная диагностика. Клинически сходно с ОПГН протекает IgA-нефропатия, характеризующаяся торпидной макрогематурией и пер-

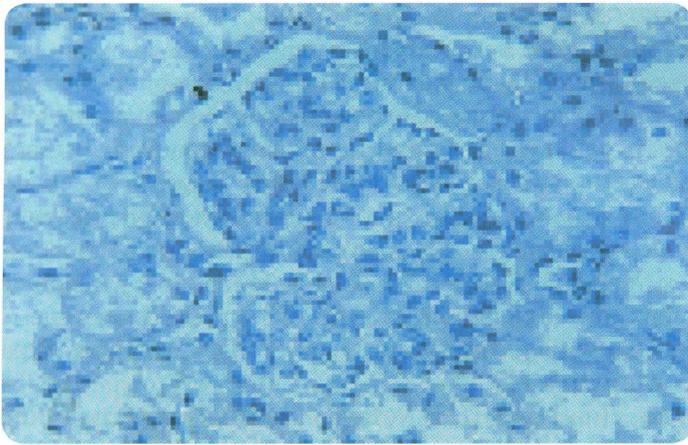


Рис. 16.1. Эндокапиллярный гломерулонефрит (гематоксилин и эозин, $\times 40$)

систирующей макрогематурией во время ОРВИ. Дифференциальный диагноз можно провести только в результате ИФ нефробиоптата. Для IgA-нефропатии характерным является преимущественная гранулярная фиксация депозитов IgA в мезангии при выраженной пролиферации мезангиоцитов.

МБПГН, так же как и постстрептококковый ГН, нередко протекает с нефритическим синдромом, но сопровождается более выраженными отеками, стойкой АГ и протеинурией нефротической степени выраженности, нередко со значительным увеличением уровня креатинина в крови при манифестации заболевания. При МБПГН отмечается длительное снижение уровня С3- и С4-фракций комплемента в крови, в отличие от транзиторной гипокомplementемии С3 при ОПГН. Для диагностики МБПГН необходимо проведение нефробиопсии.

Нередко ОПГН приходится дифференцировать с СА. Для СА не типично развитие нефритического синдрома, а гематурия носит персистирующий характер. В семьях больных обычно имеются однотипные заболевания почек, случаи развития ХПН, нейросенсорная тугоухость (см. главу 14).

ОПГН также следует дифференцировать с БТБМ, основное проявление которой — торпидная изолированная микрогематурия, нередко семейного характера на фоне сохраненных функций почек (см. главу 14).

В случаях наличия экстраренальных проявлений патологии необходимо исключать поражение почек при системных заболеваниях соединительной ткани и при васкулитах. С этой целью проводят исследование крови с определением маркеров системной патологии: уровня анти-ДНК, антинуклеарного фактора, волчаночного антикоагулянта, криопреципитинов, LE-клеток, АНЦА, антифосфолипидных и антикардиолипидных антител.

Лечение. Общие принципы лечения ОПГН включают соблюдение режимных и диетических мероприятий, проведение этиотропной и патогенетической терапии с посиндромным терапевтическим воздействием. При ОПГН с нефритическим синдромом, АГ и снижением функций почек больным рекомендуется

находиться на постельном режиме до нормализации АД и восстановления диуреза, что, как правило, составляет не менее 1 нед. При восстановлении диуреза, снижении АД и улучшении самочувствия режим постепенно расширяется. В диете ограничивается прием жидкости, поваренной соли и белка только при АД и нарушении функций почек. Жидкость назначается по диурезу предыдущего дня с учетом экстраренальных потерь перспирацией (примерно 20–40 мл/кг/сут). При нормализации АД, исчезновении отечного синдрома постепенно увеличивают потребление соли, начиная с 1 г/сут. Ограничение животного белка (до 0,5 г/кг/сут) проводится не более 2–4 нед., до нормализации уровня креатинина и мочевины в крови.

При ОПГН с изолированным мочевым синдромом без экстраренальных проявлений обычно нет необходимости в ограничении режима и диеты.

Медикаментозное лечение. При АД у детей с ОПГН в качестве гипотензивных средств в первую очередь используют диуретики, учитывая наличие отечного синдрома: фуросемид внутрь, в/м или в/в в дозе 1–2 мг/кг/сут 2–4 раза в сутки. При необходимости дозу увеличивают до 3–4 мг/кг/сут (максимально 12 мг/кг/сут). Из блокаторов кальциевых каналов используют нифедипин первоначально 1–2 мг/кг/сут 2–4 раза в сутки с последующим возможным увеличением дозы до 3 мг/кг/сут (максимально 120 мг/сут); амлодипин внутрь однократно в дозе 1,25 мг у детей с массой тела 6–15 кг, 2,5 мг — при 15–25 кг и 5 мг — при массе более 25 кг (максимально 10 мг/сут). При сохранном функциональном состоянии почек и отсутствии гиперкалиемии, а также в случае недостаточной эффективности блокаторов кальциевых каналов назначают иАПФ: эналаприл внутрь в стартовой дозе 0,1 мг/кг/сут с последующим индивидуальным подбором эффективной дозы 0,2–0,5 мг/кг/сут однократно.

Вне зависимости от клинического течения остро протекающего ГН необходимо проведение антибактериальной терапии с учетом чувствительности стрептококковой флоры, выделенной у больного. В качестве стартового 2-недельного курса используют антибиотики пенициллинового ряда, которые ингибируют синтез клеточной стенки стрептококка: амоксициллин внутрь 30 мг/кг/сут в 2–3 приема; амоксициллин/клавулановая кислота внутрь 20–40 мг/кг/сут в 3 приема. Вторым 2-недельным курсом оптимально применять макролиды II–III поколений: джозамицин внутрь по 30–50 мг/кг/сут в 3 приема; мидекамицин внутрь 2 раза в день детям до 12 лет по 30–50 мг/кг/сут, детям > 12 лет по 400 мг 3 раза в сутки. Общая длительность антибактериальной терапии составляет, как правило, 4–6 нед. При наличии очага хронической инфекции нередко назначают бициллин-5 в/м детям дошкольного возраста по 600 000 ЕД 1 раз в 3 нед., детям с 8 лет по 1 200 000 ЕД 1 раз в 4 нед. в течение 4–5 мес.

При выраженной гиперкоагуляции с повышением уровня фибриногена крови более 4 г/л используют антиагреганты: дипиридамол внутрь по 5–7 мг/кг/сут в 3–4 приема, курс — 3 мес., а также антикоагулянты: гепарин 200–250 ЕД/кг/сут 4 раза в день п/к брюшной стенки или низкомолекулярные гепарины — фраксипарин (п/к 1 раз в сутки 171 МЕ/кг или 0,1 мл/10 кг курс — 3–4 нед.); фрагмин (п/к 1 раз в сутки 150–200 МЕ/кг, разовая доза не должна превышать 18 000 МЕ, курс — 3–4 нед.).

При торпидном течении ОПГН назначение стероидной терапии не показано. Исключение составляют больные с НС, сохраняющимся более 2 нед., которым показано назначение преднизолона внутрь в дозе 2 мг/кг/сут в течение 2–3 нед. Если за этот период времени не происходит снижения активности ОПГН с НС, восстановления функции почек, необходимо проведение нефробиопсии. При развитии положительной динамики на фоне стероидной терапии целесообразно продолжить лечение преднизолоном до 6–8 нед. с последующим переходом на альтернирующий курс.

Проведение тонзиллэктомии целесообразно только при установлении связи заболевания с обострением хронического тонзиллита или с ангиной, повышенного уровня антистрептолизина О и высева из зева гемолитического стрептококка группы А. Тонзиллэктомия проводится не ранее чем через 8–12 нед. от манифестации ОПГН под контролем антибиотиков и антигистаминных препаратов.

Прогноз. У 90–95% детей с ОПГН, протекающим с нефритическим синдромом, наблюдается последовательное уменьшение клинико-лабораторных проявлений заболевания с купированием отеочного синдрома в течение 5–10 дней, нормализацией АД, исчезновением макрогематурии и восстановлением функций почек в течение 2–4 нед. от манифестации заболевания. При длительном катамнестическом наблюдении за больными с ОПГН с клиническими проявлениями неблагоприятного прогноза (НС, протеинурия нефротической степени, снижение функций почек) было установлено, что у 20% пациентов в дальнейшем сохранялся персистирующий мочево́й синдром в виде протеинурии, отмечалась АГ и снижение СКФ [Rodriguez-Iturbe B. et al., 1998]. В нефрологический стационар обычно попадают дети с нетипично затянувшейся ОПГН, что в России встречается нередко.

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Хронический гломерулонефрит (ХГН) — гетерогенная группа заболеваний почек, характеризующихся преимущественным поражением капилляров клубочков, различных по этиологии, патогенезу, клинико-морфологической основе и исходу. В структуре ХПН у детей ХГН занимает важное место после дисплазий и обструктивных уropатий [Ardissino G., 2002].

Эпидемиология. Частота ХГН варьирует в зависимости от генетических и демографических особенностей популяции, а также от ряда социально-экономических факторов. Частота «идиопатического» НС, как правило связанного с ГН, у детей до 16-летнего возраста определяется как 1–2 случая на 1 млн [Hodson E.M. et al., 2000]. ГН с НСМИ составляет 77% в структуре НС у детей [ISKDS, 1978]. ГН со СРНС отмечается у 10% детей с идиопатическим НС [Niardet P. et al., 2004]. В последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты ГН с СРНС у детей (рис. 16.2), преимущественно за счет ФСГС [Chesney R. et al., 2004]. ФСГС у детей с НС встречается в 7–10% всех почечных биопсий, произведенных в связи с протеинурией. МН у детей выявляется достаточно редко — в 2–6% нефробиопсий, выполненных в связи с НС [Locard-Bisot S.

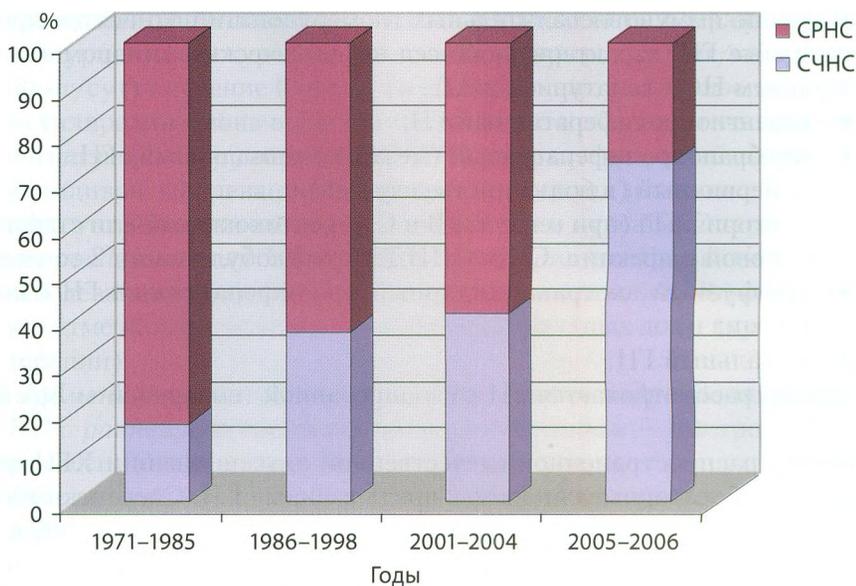


Рис. 16.2. Характер нефротического синдрома у детей (по данным отделения нефрологии ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий»)

et al., 1990]. В то время как у взрослых пациентов МН составляет в среднем 25–40% в структуре всех ХГН с НС [Glassock R.J. et al., 1991]. МБПГН (синоним — мезангиокапиллярный) достаточно редко встречается у детей, составляя 1–3% от всех биопсий [Corro R. et al., 1998].

IgA-нефропатия (болезнь Берже) — одна из наиболее часто наблюдаемых форм первичных гломерулопатий в мире, составляет до 50% в Азии [Yoshikawa N. et al., 2004]. Распространенность IgA-нефропатии в других географических регионах варьирует от 2–10% в Великобритании и США до 18–40% в Европе [Rees L. et al., 2007]. Вариабельность встречаемости IgA-нефропатии может быть связана с различными генетическими и приобретенными факторами, а также с ее своевременной выявляемостью в связи с многообразными скрининговыми программами по выявлению гематурии в разных странах.

Классификация. В настоящее время не разработана клиническая классификация ХГН, отражающая взгляд на ГН как на единую клинико-морфологическую нозологическую единицу. Международная классификация ХГН основана на иммуноморфологических изменениях почечной ткани, выявляемых при световой и ЭМ, а также при ИФ нефробиоптата. Согласно характеру выявленных иммуноморфологических изменений, принято выделять неиммунные гломерулопатии и иммунные ГН.

1. К группе неиммунных гломерулопатий относятся патологии почек, основным клиническим проявлением которых является НС:

- болезнь минимальных изменений;
- фокально-сегментарный гломерулосклероз;
- мембранозная нефропатия.

2. К группе иммуновоспалительных гломерулопатий относятся пролиферативные ГН, характеризующиеся нефритическим синдромом или сочетанием НС с гематурией и АГ:

- мезангиопролиферативный ГН;
- мембранопролиферативный (мезангиокапиллярный) ГН:
 - первичный (в большинстве случаев);
 - вторичный (при гепатите В и С, стрептококковой или стафилококковой инфекции, СКВ, СПИДе, криоглобулинемии 2-го типа).
- диффузный экстракапиллярный пролиферативный ГН с полудуниями;
- фокальный ГН.

Отдельно рассматривается ГН с изолированной гематурией — IgA-нефропатия.

В основе распространенной отечественной классификации ХГН заложены клинико-лабораторные синдромы, предложенные Г.Н. Сперанским и соавт. в 1966 г. и дополненные М.С. Игнатовой и Ю.Е. Вельгищевым в 1989 г. Соответственно данной классификации выделяют следующие формы ГН:

- гематурическая;
- нефротическая;
- смешанная (сочетание НС с АГ и гематурией).

В педиатрической нефрологии чрезвычайно важным является выделение различных типов НС, как связанного, так и не зависящего от ГН, что существенно влияет на терапевтическую тактику:

- *врожденный* НС — с манифестацией в первые 3 мес. жизни ребенка;
- *инфантильный* НС — с манифестацией между 3-м и 12-м месяцем жизни ребенка;
- *генетический* НС — чаще обусловленный мутациями в генах, ответственных за синтез белков, участвующих в формировании щелевой диафрагмы (подоцин и др.) — см. гл. 15;
- *первичный* НС — обусловленный первичным дефектом в гломерулах, представляющий собой самостоятельное заболевание с различными морфологическими вариантами ГН;
- *вторичный* НС — при другом установленном заболевании (системные заболевания соединительной ткани или сосудов);
- *идиопатический* НС — неуточненного происхождения;
- *семейный* НС — нередко с одинаковым гистологическим типом у двух и более членов семьи;
- *синдромный* НС — в составе ряда врожденных синдромов (nail-patella, Шимке, Пирсона и др.) — см. гл. 15.

В зависимости от чувствительности к ГКС выделяют следующие варианты НС:

- *стероидчувствительный* НС (СЧНС) характеризуется развитием полной клинико-лабораторной ремиссии заболевания при приеме преднизолона внутрь в дозе 2 мг/кг/сут (не более 60 мг/сут) в течение 6–8 нед.;

- *стероидрезистентный* НС (СРНС) проявляется сохраняющейся протеинурией после курса преднизолона внутрь в дозе 2 мг/кг/сут (не более 60 мг/сут) в течение 6–8 нед. (и последующих 3 внутривенных введений метилпреднизолона в дозе 20–30 мг/кг, но не более 1 г на введение);
- *часто рецидивирующий* НС (ЧРНС) характеризуется возникновением рецидивов заболевания более чем 4 раза в год или более 2 раз в 6 мес. (при условии проведения адекватных доз и курса ГКС терапии);
- *стероидзависимый* НС (СЗНС) характеризуется развитием рецидивов заболевания при снижении дозы преднизолона или в течение 2 нед. после его отмены (при условии проведения адекватных доз и курса стероидной терапии).

По времени ответа на терапию стероидами подразделяют НС:

- *НС с ранней чувствительностью к стероидам* — быстрое достижение ремиссии после начала терапии преднизолоном;
- *НС с поздней чувствительностью к стероидам* характеризуется исчезновением протеинурии после 4 нед. терапии ГКС или после первоначальной стероидной резистентности;
- *НС с первичной стероидной резистентностью* — сохранение протеинурии после первоначальной стандартной терапии преднизолоном в адекватной дозе и длительности курса;
- *НС с поздней стероидной резистентностью* — характеризуется развитием последующей резистентности к стероидам после предшествующей чувствительности.

Этиология. Этиологический фактор крайне редко удается установить у пациентов с ГН. Выделяют основные 4 группы этиологических факторов, инициирующих развитие ХГН:

1. Инфекционные факторы:
 - микробные (β -гемолитический стрептококк группы А, стафилококк, возбудители туберкулеза, сифилиса);
 - вирусные (вирусы гепатитов В и С, цитомегаловирус, вирус иммунодефицита человека и др.).
2. Механические и физические воздействия:
 - травма;
 - инсоляция;
 - переохлаждение.
3. Аллергические и токсические воздействия:
 - пищевые продукты (облигатные аллергены, глютен и др.);
 - химические вещества (соли тяжелых металлов);
 - лекарственные и наркотические средства (анальгетики, героин).
4. Вакцинации.

Патогенез. В зависимости от патогенетических механизмов развития ГН выделяют несколько форм:

- ГН, связанный с нарушением заряда гломерулярной базальной мембраны у детей с НСМИ;

- *иммунокомплексный* ГН, составляющий в структуре всех ГН до 80–90%, обусловленный повышенным образованием патогенных ЦИК, в том числе *in situ*;
- *антительная форма* ГН, обусловленная появлением антител к ГБМ (синдром Гудпасчера, варианты БПГН).

Впервые об участии иммунных механизмов в развитии поражения почек сообщил российский ученый В.К. Линдемман в 1900 г. Однако обычно создание экспериментальной модели нефротоксического нефрита связывают с именем М. Masugi (1933). С 60-х гг. прошлого века, когда стали проводиться нефробиоптические исследования, стало очевидно, что нефрит развивается либо в связи с отложением иммунных комплексов в клубочках, либо в связи с антительным повреждением ГБМ.

Для понимания развития различных вариантов ГН с НС много дали исследования системы гистосовместимости HLA. В монографии А.В. Папаяна и Н.Д. Савенковой (1997) суммированы данные отечественных и зарубежных ученых, представивших, какие варианты антигенов HLA-системы характерны для разных клинических форм ГН. В нее включены и исследования сотрудников нефрологической клиники ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий» О.Ю. Турпитко и В.А. Корнеевой, показавших, что для нефротической формы ГН характерны В₁₂ и DR5 варианты антигенов HLA-системы.

В понимании роли иммунных реакций в развитии ГН с НС большое значение имеют исследования аллергических реакций при этом состоянии. Появился даже термин «атопический НС». Исследования Е.С. Москалевой выявили, что в случае выраженных аллергических проявлений правильнее говорить о ГН с НС при наличии атопии. Данные последних десятилетий показали, что иммунные ответы на чужеродные и собственные антигены различны в зависимости от того, происходит ли при этом активизация Тх 1-го или 2-го типов [Holdworth S. et al., 1999]. По какому пути пойдет иммунная реакция в большой мере зависит от того, какие ИЛ преобладают в данный момент. В тех случаях когда главенствует ИЛ-4, иммунный ответ пойдет по закономерностям Тх2-реакции, т.е. разовьются процессы, свойственные гиперчувствительности немедленного типа, с проявлениями атопии, нередко эозинофилии, повышением ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10. В этих случаях приходится иметь дело с нефротической формой ГН. Неблагоприятным вариантом развития заболевания оказываются случаи, где иммунные реакции идут по типу Тх1, когда проявляется ГЗТ, выражена макрофагальная пролиферация с выходением фибрина. Морфологически при этом наблюдаются тяжелые формы ГН с полулуниями и фибропластическими изменениями в клубочках и канальцах. Хотя концепция развития ГН по варианту Тх1 или Тх2 привлекательна, однако она вряд ли может объяснить все многообразие внутритканевых реакций, которые происходят при развитии воспалительных изменений в гломерулах. Баланс между повреждающими факторами и механизмами защиты определяет начало и течение ГН с НС. Наблюдая за течением ГН с НС у детей, можно отметить, что первоначально при

СЧНС возможны два варианта развития болезни: благоприятный и неблагоприятный. При последнем формируется ФСГС, лечение которого представляет чрезвычайно сложную задачу для нефролога. Остается вопрос: всегда ли это связано с заведомо неблагоприятным течением иммунной реакции или имеет место врожденная недостаточность иммунных и неиммунных факторов защиты? Проводимые экспериментальные и клинические наблюдения показали, что ряд циркулирующих факторов, продуцируемых Т-лимфоцитами, в том числе сосудистый фактор проницаемости (VPF), способны нарушать проницаемость ГБМ с последующей индукцией протеинурии, тем самым играя патогенетическую роль в развитии ГН со СРНС.

Исследования в области молекулярной генетики установили ряд белков, участвующих в образовании структур и функционировании фильтрационного барьера, мутации в кодирующих их генах приводят к развитию СРНС, не связанного с ГН (табл. 16.1).

Таблица 16.1

Генетическая гетерогенность СРНС (сводные данные ОМIM)

Тип наследования	Тип НС	Манифестация НС	Локус (№ ОМIM)	Ген	Продукт гена	Авторы
Аутосомно-доминантный	ФСГС1	Взрослые	19q13 (№ 604638)	<i>ACTN4</i>	α -актинин-4	J.M. Kaplan, 2000
	ФСГС2	Взрослые	11q21-q22 (№ 603652)	<i>TRPC6</i>	–	M.P. Winn, 2005
	ФСГС3	Взрослые	6p12 (№ 604241)	<i>CD2AP</i>	CD2-ассоциированный протеин	J.M. Kim, 2003
Аутосомно-рецессивный	Врожденный НС финского типа	Врожденный	19q13 (№ 602716)	<i>NPHS1</i>	Нефрин	M. Kestila, 1998
	СРНС	Дети	1q25-31 (№ 604766)	<i>NPHS2</i>	Подоцин	N. Boute, 2000
	ФСГС/ДМС	Дети	10q23 (№ 610725)	<i>PLCE1</i>	Фосфолипаза С-эпсилон	V. Hinkes, 2006

Мутации в гене *NPHS2*, кодирующем белок щелевой диафрагмы – подоцин, идентифицированы в различных популяциях: до 30% пациентов со спорадическим несемейным СРНС и 46% больных с семейными случаями СРНС [Caridi G. et al., 2001; Weber S., 2004]. У российских детей со спорадическим СРНС выявлена низкая частота мутаций в гене *NPHS2*, составляющая 2% [Приходина Л.С. и др., 2007]. Возможными причинами низкой частоты мутаций в гене *NPHS2* могут быть генетическая гетерогенность СРНС, обусловленная вовлечением других белков щелевой диафрагмы. У 66,3% пациентов с ранней манифестацией семейного НС (врожденного и инфантильного) были идентифицированы мутации в одном из генов: нефрина (*NPHS1*), подоцина (*NPHS2*), супрессора опухоли Вильмса (*WT1*) и β_2 -ламнина (*LAMB2*) [Hin-

kes V.G. et al., 2007]. У всех детей с идентифицированными мутациями в этих генах установлено отсутствие эффекта от проводимой стероидной терапии, что подтверждает необходимость проведения молекулярно-генетического исследования до назначения стероидной терапии у детей с ранней манифестацией НС (см. главу 15).

Особую форму гематурического варианта ГН представляет *IgA-нефропатия*, при которой ряд генетических и приобретенных факторов, в том числе нарушения иммунорегуляции, приводит к нарушению гликозилирования молекул IgA с последующим отложением их в мезангиальном матриксе, что способствует развитию гломерулярного повреждения с активацией различных цитокинов, вазоактивных факторов и ряда хемокинов. Молекулярно-генетические исследования у больных с семейной формой IgA-нефропатии выявили ассоциацию заболевания у 60% больных с мутацией гена на 6-й хромосоме в регионе *6q22-23* [Gharavi A.G. et al., 2000]. Была также установлена связь развития IgA-нефропатии с мутациями генов на 4-й и 17-й хромосомах в локусах *4q26-31* и *17q12-22* [Bisceglia L. et al., 2006].

Клиническая картина. ГН чаще всего имеет первично хроническое течение, реже является следствием ОПГН. Для ХГН характерна триада синдромов: мочево́й, оте́чный (нефритического или нефротического типа) и АГ. В зависимости от наличия и сочетания этих трех основных синдромов выделяют: гематурическую, нефротическую и смешанную формы ГН. У некоторых больных заболевание протекает не столь манифестно и выражен, в основном, мочево́й синдром.

Особенности клинической картины и течения ГН с различными морфологическими вариантами. У большинства пациентов с ГН, протекающим с НСМИ, отмечается чувствительность к стероидной терапии, как правило, не выявляется АГ и гематурия. Заболевание нередко развивается после инфекции верхних дыхательных путей, аллергических реакций, сочетается с atopическими заболеваниями. У 30% детей в последующем отмечается часто рецидивирующий НС или развивается стероидная зависимость. Функции почек длительно остаются сохранными, у части больных с НСМИ процесс трансформируется в ФСГС.

Клиническая картина ФСГС, как правило, характеризуется развитием ГН со СРНС у большинства пациентов, отмечается высокая частота резистентности к проводимой ИСТ, прогрессирующее течение с формированием ХПН более чем у половины больных через 5 лет от манифестации заболевания. Стероидная резистентность наряду с персистирующей протеинурией и АГ являются доказанными факторами риска прогрессирования ФСГС в ХПН.

Основным клиническим проявлением *мембранозной нефропатии* у детей является НС с микрогематурией (70%), реже отмечается бессимптомная персистирующая протеинурия (30%). АГ выявляется у 20% пациентов с МН. Более 40% случаев МН у детей являются вторичными, обусловленными инфекционными заболеваниями (гепатит В, сифилис), системной патологией (СКВ 5-й класс, сахарный диабет, воспалительные заболевания кишечника), лекарственным воздействием (нестероидные противовоспалительные средства, каптоприл, пеницилламин), новообразованиями [Rees L. et al., 2007]. Однако необходи-

мо дифференцировать НС при опухолевом процессе и НС, который развился у ребенка, у которого в анамнезе была проведена операция по поводу опухоли.

МБПГН у детей, в отличие от взрослых пациентов, как правило, бывает первичным. Клинические проявления включают развитие НС при манифестации заболевания нередко с гематурией и АГ. Характерно снижение уровня С3- и С4-фракций комплемента в крови. Нередко наблюдается снижение почечных функций в дебюте заболевания.

МзПГН проявляется обычно персистирующей бессимптомной гематурией, усиливающейся до макрогематурии во время ОРВИ, и характеризуется медленно прогрессирующим течением. Значительно реже отмечается нефритический и НС.

Диагностика. Клинический диагноз ГН ставится на основании наличия: НС, нефритического синдрома, АГ, характера и выраженности мочевого синдрома (протеинурия, гематурия), данных лабораторных исследований, позволяющих установить активность ГН и оценить функциональное состояние почек. Морфологический вариант ГН устанавливается с помощью нефробиопсии, что существенно влияет на выбор терапевтической тактики и нередко определяет прогноз заболевания. Показания к проведению биопсии почек у детей с предполагаемым диагнозом ГН представлены в табл. 16.2.

Таблица 16.2

Показания к проведению биопсии почек у детей с ГН

Клинические синдромы или заболевания	Показания для нефробиопсии
НС	СРНС НС на 1-м году жизни Вторичный НС
Протеинурия	Персистирующая протеинурия более 1 г/сут Снижение функций почек Подозрение на системную или семейную патологию
Гематурия	Подозрение на наследственную патологию почек Длительная гломерулярная гематурия Гематурия в сочетании с протеинурией более 1 г/сут
Острый нефритический синдром	Прогрессирование заболевания через 6–8 нед. от манифестации (нарастание протеинурии, стойкая АГ, снижение функции почек)
Системные заболевания: васкулиты, люпус-нефрит	Определение генеза и прогноза патологии почек
БПГН	Во всех случаях
ХПН (ранняя фаза)	Определение характера поражения почек Уточнение прогноза заболевания после трансплантации почки

При НСМИ при световой микроскопии гломерулы выглядят, как правило, неизменными (рис. 16.3). Нередко наблюдается вакуолизация эпителиальных клеток, незначительное увеличение мезангиального матрикса, небольшая мезангиальная гиперклеточность. Морфологическим субстратом НСМИ являются выявляемые при ЭМ изменения структуры подоцитов в виде слияния

их малых отростков (рис. 16.4), что приводит к потере зарядной селективности ГБМ и к возникновению протеинурии. Степень ультраструктурных изменений подоцитов тесно взаимосвязана с выраженностью протеинурии. Депозитов иммуноглобулинов в гломерулах не определяется.

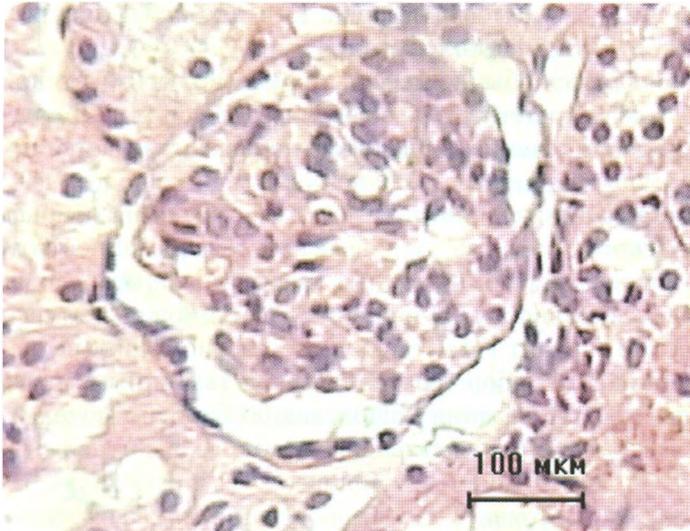


Рис. 16.3. Минимальный (подоцитарный) вариант (гематоксилин и эозин, $\times 40$)

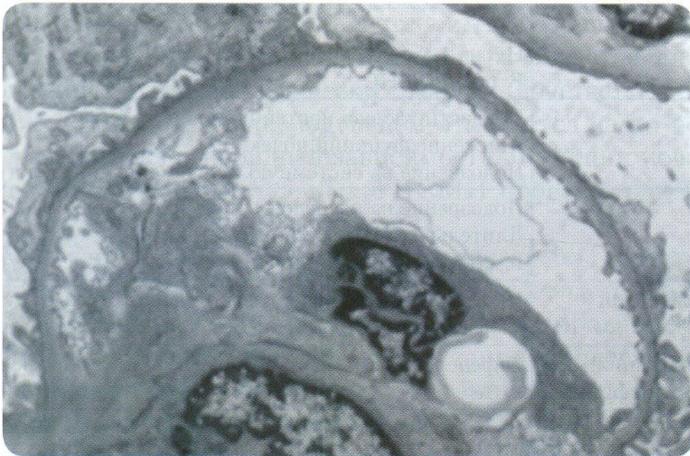


Рис. 16.4. Сглаживание малых ножек подоцитов при нефротическом синдроме с минимальными изменениями (ЭМ, $\times 10\,000$)

Морфологические характеристики ФСГС — выявляемые при световой микроскопии фокальные изменения в виде склероза отдельных клубочков и сегментарные — в виде склероза нескольких долей клубочка (спаянность капиллярных петель). В остальных петлях капилляров и несклерозированных

клубочках отмечаются либо минимальные изменения, либо мезангиальная пролиферация. Гипертрофия гломерул часто выявляется при ФСГС.

В настоящее время выделяют пять морфологических вариантов ФСГС в зависимости от локализации склеротического поражения гломерул [D'Agati V.D. et al., 2004]:

- сосудистый (в зоне сосудистой ножки);
- клеточный (ассоциируемый с гиперклеточностью в пространстве капилляров);
- верхушечный (вовлекающий часть гломерулы с канальцевой стороны);
- тиличный (неспецифический);
- коллапсирующий (с облитерацией гломерулярных капилляров).

Часто обнаруживаются тубулярная атрофия и интерстициальный фиброз, степень выраженности которых обычно пропорциональна степени гломерулярного повреждения. При ИФ в 40% случаев определяется свечение IgM сегментарного характера в пораженных гломерулах, нередко выявляется СЗ. При ЭМ обнаруживают парамезангиальные и субэндотелиальные осмиофильные депозиты с исчезновением или набуханием эндотелиальных клеток и увеличением мезангиального матрикса.

Характерная особенность МН — выявляемое при морфологическом исследовании нефробиоптата диффузное утолщение стенок капилляров клубочков, связанное с субэпителиальным отложением иммунных комплексов, расщеплением и удвоением ГБМ. В почечной ткани при МН отсутствуют пролиферативные изменения и клеточная инфильтрация (рис. 16.5).

МБПГН представляет собой иммунную гломерулопатию, для которой характерны пролиферация мезангиальных клеток и расширение мезангия, утолщение и расщепление (двуконтурность) стенок капилляров за счет интерпозиции в них мезангия.

При гистологическом исследовании с применением ЭМ выделяют три морфологических типа МБПГН.

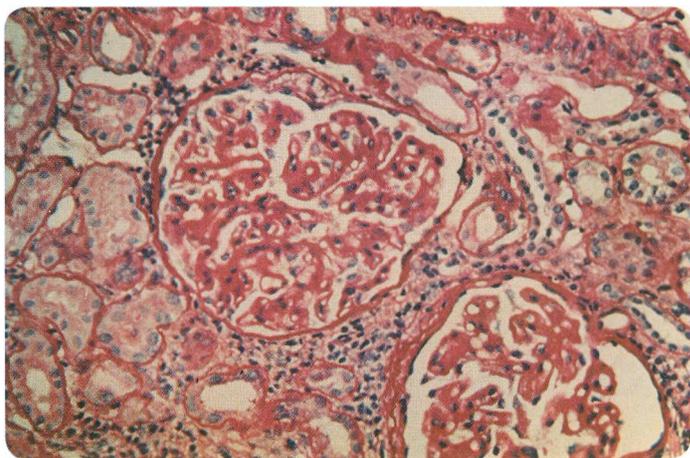


Рис. 16.5. Мембранозная нефропатия (эпи- и экстрамембранозная) (по Масону, $\times 20$)

I *тип* характеризуется неизменной *lamina densa* в ГБМ и преимущественным наличием субэндотелиальных депозитов ИК, приводящих к сужению капиллярных петель (рис. 16.6).

II *тип* (болезнь «плотных» депозитов) — представлен плотными гомогенными депозитами в ГБМ, замещающими *lamina densa*.

При *III* *типе* (при окраске серебром ультратонких срезов) — определяются разрывы *lamina densa* в ГБМ и накопление нового мембраноподобного вещества, расположенного слоями. Характерен смешанный характер депозитов, выявляемых субэндотелиально, субэпителиально и в мезангиуме.

МзПГН характеризуется пролиферацией мезангиальных клеток, расширением мезангия, отложением иммунных комплексов в мезангиуме и субэндотелии (рис. 16.7).

Дифференциальная диагностика. Проведение дифференциального диагноза между острым и хроническим ГН нередко сопряжено с рядом трудностей.

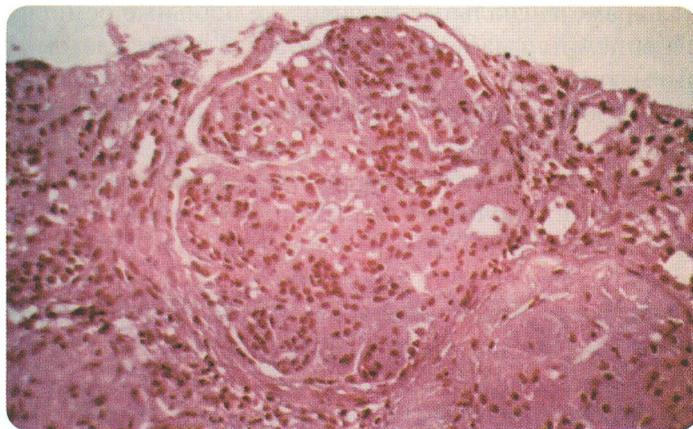


Рис. 16.6. Мембранопролиферативный гломерулонефрит (окраска RAS, ×40)

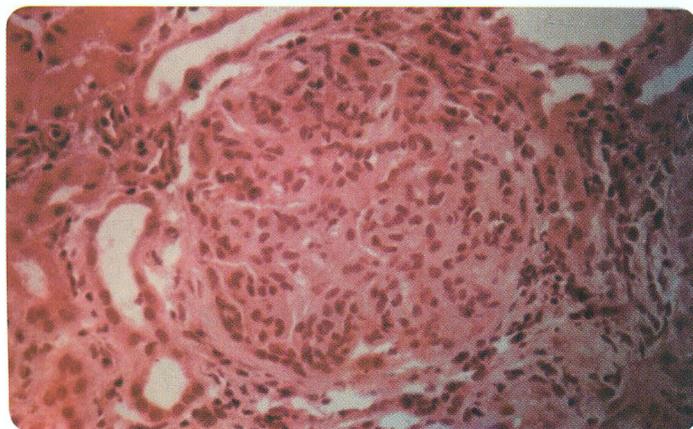


Рис. 16.7. Мезангиопролиферативный гломерулонефрит (окраска RAS, ×40)

Важное значение имеет уточнение срока от начала инфекционного заболевания до появления клинических проявлений ГН. При остром ГН этот период составляет 2–4 нед., а при ХГН — чаще всего не отмечается связи с перенесенными заболеваниями. Кроме того, для ранней стадии ОПГН характерно наличие низкого уровня С3 при нормальном уровне С4-фракций комплемента в крови.

Чаще всего возникает необходимость проведения сопоставлений клинических и гистологических данных среди различных морфологических вариантов ХГН.

ФСГС не является специфическим гистологическим поражением почек при ГН, подобные изменения обнаруживаются при ряде других состояний (гипертензии, ожирении, героин-ассоциированной нефропатии, поражении почек при ВИЧ-инфекции, в исходе РН, обструктивных уропатий, рецидивирующего ПиН). Поэтому требуется проведение клинико-лабораторного исследования в целях определения генеза патологии и оптимального выбора терапевтической тактики.

Течение МБПГН может напоминать в ряде случаев проявления IgA-нефропатии, но сопровождается, как правило, более выраженной протеинурией и АГ. Характерно снижение уровней не только С3, но и С4-фракций комплемента в крови. Диагноз подтверждается только при нефробиопсии.

Диагностика IgA-нефропатии возможна только на основании изучения биоптатов почек с проведением ИФ-исследования и выявлением преимущественно гранулярного отложения депозитов IgA в мезангии. Дифференциальный диагноз проводится с рядом заболеваний, характеризующихся торпидной гематурией. СА проявляется персистирующей гематурией различной степени выраженности (см. главу 14). При болезни тонких базальных мембран наряду с торпидной гематурией, часто семейного характера, при ЭМ почечной ткани отмечается диффузное равномерное истончение ГБМ. Для геморрагического васкулита Шенлейна–Геноха, в отличие от IgA-нефропатии, характерны экстраренальные клинические проявления (см. главу 19). Гистологические изменения в почечной ткани в виде фиксированных депозитов IgA в мезангии клубочков идентичны таковым при IgA-нефропатии. Манифестация ЛН может иметь сходную клиническую картину с первичным ГН.

Наличие системных экстраренальных клинических проявлений, повышение титра антител к ДНК в крови, снижение уровня фракций комплемента, обнаружение волчаночного антикоагулянта, антитела к кардиолипинам М и G, выявление LE-клеток позволяет поставить правильный диагноз (см. главу 17).

Лечение. Терапевтическая тактика при ГН у детей включает патогенетическое лечение с использованием ГКС и различных режимов ИСТ (по показаниям), а также проведение симптоматической терапии с применением диуретиков, гипотензивных средств, коррекцию осложнений заболевания.

При наличии нефритического синдрома или НС больные ХГН должны находиться на постельном режиме до нормализации АД, исчезновения или значительного уменьшения отеочного синдрома. При улучшении самочувствия, снижении АД и исчезновении отеков режим постепенно расширяется. Длительный постельный режим у пациентов с НС увеличивает риск развития тромбозов

в связи с выраженной гиперкоагуляцией и гиповолемией. На этот же период времени в диете ограничивается жидкость и поваренная соль в целях уменьшения отечного синдрома и АГ. Жидкость назначают по диурезу предыдущего дня с учетом экстрацеллюлярных потерь (примерно 500 мл для детей школьного возраста). С нормализацией АД и исчезновением отечного синдрома постепенно увеличивают потребление соли, начиная с 1,0 г/сут. У больных с признаками почечной недостаточности острого периода ограничивается также поступление белка животного происхождения (до 0,5 г/кг/сут) на период не более 2–4 нед. (до нормализации уровня креатинина и мочевины в крови). При малосимптомном течении ХГН и у детей с гематурической формой ХГН обычно не бывает необходимости в ограничении режима и диеты. Используется печеночный стол (диета № 5 по Певзнеру).

Аглютиновая диета с исключением продуктов, богатых злаковым белком глютенем (все виды хлеба, макаронные изделия, манная, овсяная, пшеничная, пшеничная крупы, сладости из пшеничной и ржаной муки), может применяться у больных с IgA-нефропатией при наличии антител к антигенам глиадинсодержащих продуктов. Однако не установлено положительного эффекта на функциональное состояние почек при соблюдении аглютиновой диеты.

Терапия ГН зависит от особенностей клинического течения, чувствительности к ГКС при наличии НС, морфологического варианта патологии и функционального состояния почек.

У детей с врожденным и инфантильным НС до применения стероидной и ИСТ целесообразно проведение молекулярно-генетического исследования в целях идентификации мутаций в генах, участвующих в формировании ОМС, в том числе кодирующих белки щелевой диафрагмы, а также необходимо выполнение нефробиопсии. По данным ряда исследований, у пациентов с генетически обусловленным ФСГС (мутации в гене подоцина) и синдромальным ФСГС (синдром Шимке) отсутствовал эффект от комбинированной ИСТ: ЦсА и ГКС [Ruf R.G. et al., 2004; Ehrich J.H.H. et al., 2007].

У детей с различными морфологическими вариантами ГН необходимо проведение посиндромной терапии в связи с развитием отечного синдрома и АГ. В целях коррекции отечного синдрома применяют лазикс внутрь, в/м, в/в в дозе 1–2 мг/кг 1–2 раза в сутки, при необходимости дозу увеличивают до 3–5 мг/кг. При рефрактерных к фуросемиду отеках у детей с НС назначают в/в капельно 20% раствор альбумина из расчета 0,5–1 г/кг (до 5 мл/кг) на 1 введение медленно в течение 2–4 ч. Используют также спиронолактон внутрь 1–3 мг/кг (до 10 мг/кг) 2 раза в сутки во второй половине дня (с 16 до 18 ч), появление диуретического эффекта отмечается не ранее чем на 5–7-й день терапии.

В качестве гипотензивной терапии у детей с ХГН с сохранными функциями почек и при отсутствии гиперкалиемии назначают иАПФ: эналаприл внутрь в стартовой дозе 0,1 мг/кг/сут с последующим индивидуальным подбором эффективной дозы 0,2–0,5 мг/кг/сут однократно. У подростков возможно использование БАТП (как монотерапии, так и в комбинации с иАПФ): лозартан внутрь по 25–50 мг 1 раз в сутки, валсартан внутрь по 40–80 мг 1 раз в сутки. При от-

сутствии гипотензивного эффекта возможна комбинация иАПФ (или БАПН у подростков) с блокаторами кальциевых каналов: нифедипин сублингвально первоначально 1–2 мг/кг/сут 2–4 раза в сутки с последующим возможным увеличением дозы до 3 мг/кг/сут (максимально 120 мг/сут); амлодипин внутрь однократно в дозе 1,25 мг у детей с массой тела 6–15 кг, 2,5 мг — при 15–25 кг и 5 мг при массе более 25 кг (максимально 10 мг/сут).

Назначение антикоагулянтов и антиагрегантов показано в целях профилактики тромбозов детям с ГН и НС при выраженной гипоальбуминемии (менее 20–15 г/л), повышенном уровне тромбоцитов (более 400×10^9 /л) и фибриногена (более 6 г/л) в крови. В качестве антиагрегантов, как правило, используют дипиридамол внутрь в дозе 5–7 мг/кг/сут в 3 приема в течение 2–3 мес. Назначают гепарин п/к в брюшную стенку из расчета 200–250 ЕД/кг/сут, разделенные на 4 введения, курс — 4–6 нед. Используют также низкомолекулярные гепарины — фраксипарин (п/к 1 раз в сутки 171 МЕ/кг или 0,1 мл/10 кг, курс — 3–4 нед.); фрагмин (п/к 1 раз в сутки 150–200 МЕ/кг, разовая доза не должна превышать 18 000 МЕ, курс — 3–4 нед.).

При **манифестации НС** (за исключением врожденного или инфантильного НС, а также НС, связанного с генетическими или хромосомными болезнями) назначается преднизолон внутрь в дозе 2 мг/кг/сут или 60 мг/м² (не более 60 мг/сут) ежедневно в 2–3 приема ($\frac{2}{3}$ дозы в утренние часы) в течение 6–8 нед., затем перевод на альтернирующий курс приема ГКС из расчета 1,5 мг/кг/48 ч на 6 нед. с последующим постепенным снижением дозы до полной отмены в течение 1–2 мес. (рис. 16.8). При уменьшении длительности лечения ГКС у большинства детей с манифестацией СЧНС отмечаются рецидивы заболевания в ближайшие 6 мес. после отмены ГКС, что указывает на высокую вероятность развития ЧРНС в последующие 3 года.

Иммunosupрессивное влияние ГКС проявляется прежде всего в снижении способности лимфоцитов индуцировать высвобождение цитокинов и медиаторов воспаления. Противовоспалительное действие ГКС в определенной мере связано с их нормализующим влиянием на капиллярную проницаемость. ГКС также препятствуют миграции нейтрофилов в очаг воспаления и накоплению в этом очаге моноцитов. Они подавляют продукцию фибробластов и гиалуроновой кислоты тучными клетками, что сказывается в совокупности на уменьшении процесса склерозирования почечной ткани.

Лечение редко рецидивирующего ГН со СЧНС во время рецидива заключается в назначении преднизолона внутрь в дозе 2 мг/кг/сут или 60 мг/м² (не более 60 мг/сут) ежедневно в 2–3 приема ($\frac{2}{3}$ дозы в утренние часы) до исчезновения протеинурии в 3 последовательных анализах мочи, затем перевод на альтернирующий курс приема преднизолона из расчета 1,5 мг/кг/48 ч в течение 4 нед. с последующим постепенным снижением дозы до полной отмены в течение 2–4 нед. (рис. 16.9).

Лечение детей с ГН, протекающим с ЧРНС и СЗНС. Больным с ЧРНС и СЗНС, имеющим в большинстве случаев выраженные стероидтоксические осложнения (задержка роста, остеопороз, катаракта, глюкозурия), назначают

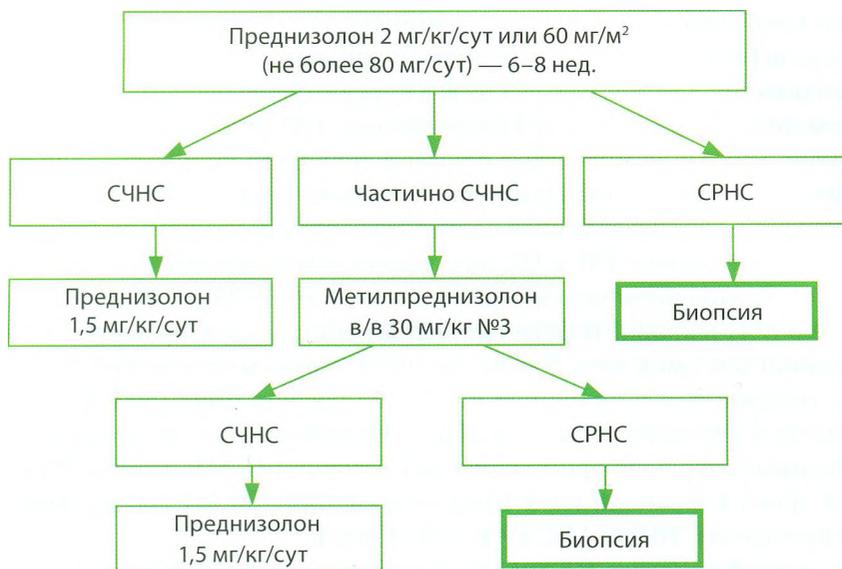


Рис. 16.8. Глюкокортикостероидная терапия при первом эпизоде нефротического синдрома (уровень доказательности А)



Рис. 16.9. Алгоритм патогенетической терапии рецидивов НС при стероидчувствительном нефротическом синдроме (уровень доказательности А)

ИСП, которые способствуют удлинению ремиссии заболевания и снижению выраженности осложнений стероидной терапии.

Механизм действия алкилирующих препаратов — ЦФ и хлорбутина — заключается в их связывании с пуриновыми основаниями и последующим ингибированием транскрипции ДНК. ЦФ был впервые использован для лечения СЧНС у детей в 70-х гг. XX столетия. При ЧРНС и СЗНС ЦФ назначают при достижении ремиссии от использования ГКС при НС в дозе 3 мг/кг/сут *per os* в течение 8 нед.

Применение хлорбутина, ЦФ и ЦсА у детей с ЧРНС и СЗНС одинаково эффективно в плане снижения риска развития рецидивов НС [Durkan A., Hodson E., 2003]. Решающие факторы в выборе ИСТ для лечения ЧРНС и СЗНС у детей — возраст пациента, состояние функций почек, характер и выраженность стероидтоксических осложнений. Необходимо также учитывать возможный спектр и частоту развития побочных явлений ИСТ. По данным метаанализа, у детей с ЧРНС по сравнению со СЗНС 1-й курс цитостатической терапии способствовал сохранению ремиссии в течение 2 лет у 72 и 40% больных, а в течение 5 лет — лишь у 36 и 24% пациентов [Latta K. et al., 2001].

Хлорбутин назначается при достижении ремиссии ЧРНС и СЗНС с использованием ГКС в дозе 0,2 мг/кг/сут в течение 8 нед. при альтернирующем курсе преднизолона с последующим снижением его дозы до полной отмены.

Алкилирующие препараты обладают рядом кратковременных побочных эффектов в виде миелосупрессии с развитием лейкопении, тромбоцитопении, алопеции, геморрагического цистита. Среди отдаленных побочных эффектов терапии алкилирующими препаратами отмечается повышенный риск азооспермии, связанный с кумулятивной дозой лекарственного средства. В связи с этим необходимо мониторировать клинический анализ крови пациентов во время терапии и строго регламентировать курсовую дозу цитостатических препаратов: предельно-допустимая кумулятивная доза хлорбутина составляет 10–11 мг/кг, ЦФ — до 200 мг/кг.

Препарат выбора у детей с ЧРНС и СЗНС — левамизол — антигельминтный препарат с иммуномодулирующей активностью в виде активации функций Т-лимфоцитов. Левамизол назначают в дозе 2,5 мг/кг/48 ч после достижения ремиссии при альтернирующем приеме преднизолона с последующим снижением дозы стероидов до полной отмены. При сохранении ремиссии заболевания курс терапии левамизолом может продолжаться до 2–3 лет. Применение левамизола позволяет снизить частоту рецидивов НС у детей. Кроме того, отмечено увеличение продолжительности ремиссии ЧРНС у детей при применении левамизола после отмены преднизолона [Папиж С.А. и др., 2004]. При проведении терапии левамизолом необходим регулярный контроль гемограммы в целях своевременного выявления нейтропении.

Первым ИСП селективного действия, используемым в клинической нефрологии, явился ЦсА, который начали использовать для лечения НС в конце 80-х гг. XX в. ЦсА подавляет передачу митогенного сигнала от рецепторов АГ на поверхности клеточной мембраны в ядро клетки, связываясь с соответствующими цитоплазматическими рецепторными белками. Комплексы ЦсА и рецепторных

белков связывают кальциневрин и ингибируют его фосфатазную активность, подавляя экспрессию генов, кодирующих цитокины (ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИФН- γ) и рецептор для ИЛ-2 (рис. 16.10) [Borel J.F. et al., 1991]. Кроме того, установлен ряд других механизмов ЦсА-индуцированного снижения протеинурии при НС: изменение свойств ГБМ в виде увеличения заряда и селективности, а также гемодинамически опосредованное снижение внутриволокнистого кровотока [Zietse R. et al., 1995]. В России ЦсА был впервые применен в 1996 г. детям с различными вариантами НС в многоцентровом исследовании под эгидой нефрологической клиники ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий» совместно с коллегами из Самары, Екатеринбургa, Новосибирска и Алма-Аты (Казахстан) [Игнатова М.С. и др., 2001; 2008]. Больным с ЧРНС и СЗНС ЦсА применяют внутрь из расчета 5–6 мг/кг/сут в 2 приема в течение 3 мес. при отмене преднизолона, при использовании которого была получена ремиссия под контролем концентрации ЦсА в крови. По данным большинства нефрологических центров, целевой уровень ЦсА (C_0 до приема) составляет 80–160 нг/мл, а через 2 ч после приема (C_2) — 800–1000 нг/мл. Через 3 мес. дозу ЦсА снижают до 2,5 мг/кг/сут и продолжают терапию до 9 мес. и более с постепенным снижением дозы препарата по 0,1 мг/кг в неделю до полной отмены. При отсутствии проявлений нефротоксичности и побочного действия препарата нередко применяют ЦсА в терапевтической дозе 5 мг/кг/сут в 2 приема в течение нескольких лет.

Согласно исследованиям К. Latta (2001), при лечении ЦсА у 85% детей со СЗНС удается сохранить ремиссию заболевания, однако остается высоким риск формирования циклоспориновой нефротоксичности и зависимости. По данным нефрологической клиники МНИИ П и ДХ, при лечении ЦсА у 28 пациентов со СЧНС была достигнута ремиссия заболевания. Однако у всех 12 больных со СЗНС отмечена циклоспориновая зависимость, что определяло необходимость последующей смены ИСТ [Обухова В.А. и др., 2008].

Терапия с использованием ЦсА может сопровождаться развитием ряда обратимых побочных эффектов: гипертрихоза, гингивальной гиперплазии, АГ, повышением уровня креатинина крови вследствие циклоспорин-опосредованной гломерулярной вазоконстрикции. Отдаленный побочный эффект ЦсА — хроническая нефротоксичность, выявляемая у 20% больных в виде гломерулосклероза и интерстициального фиброза после 2-летнего курса терапии [Meugier A. et al., 1994]. Целесообразно проведение повторной нефробиопсии у больных, получающих ЦсА в течение 18–24 мес., в целях определения гистологических признаков циклоспориновой нефротоксичности.

Имеются клинические данные об эффективности другого селективного ИСП антиметаболического типа — мофетила микофенолата (ММФ) при ГН с ЧРНС и СЗНС у детей. Активное начало ММФ — микофеноловая кислота, которая ингибирует инозин монофосфат дегидрогеназу и предупреждает синтез гуанозина и деоксигуанозина в лимфоцитах *de novo* (рис. 16.11). Основной иммунологический эффект от ММФ — его способность ингибировать пролиферацию В- и Т-лимфоцитов и, соответственно, продукцию антител и генера-

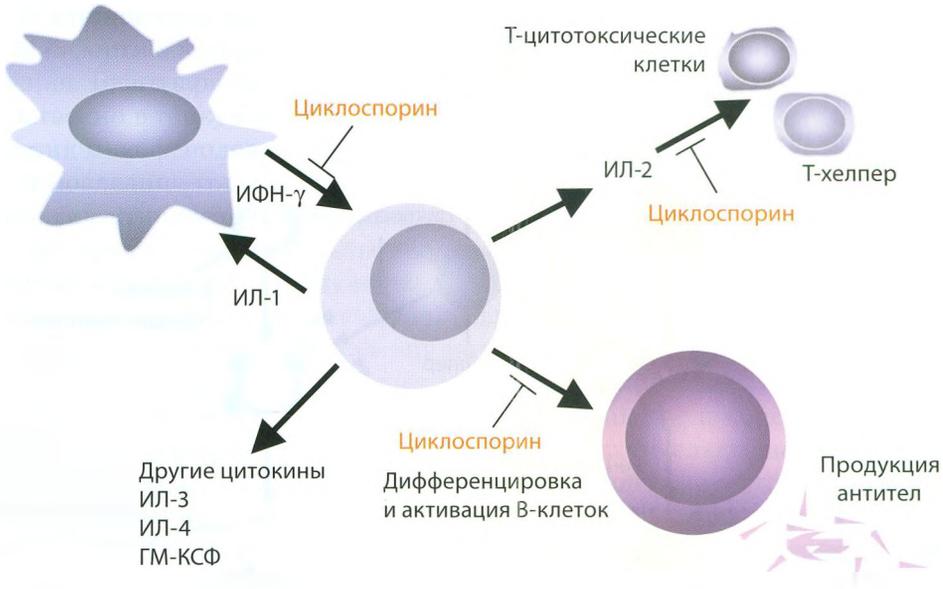


Рис. 16.10. Механизм действия циклоспорина А

цию цитотоксических Т-клеток, оказывая тем самым влияние на клеточный и гуморальный иммунитет [Eugui E.M. et al., 1991]. Так как клетки других типов, например нейтрофилы, могут синтезировать пурины альтернативным путем, их пролиферацию ММФ нарушает в минимальной степени, что определяет его достаточно высокую селективность.

В экспериментальных исследованиях установлено ренопротективное влияние ММФ в виде значительного снижения выраженности гломерулосклероза и интерстициального повреждения за счет подавления цитокин-индуцируемой продукции NO, ингибирования пролиферации мезангиальных клеток и снижения продукции гломерулярного и тубулоинтерстициального матрикса [Fujihara C.K. et al., 2001].

При ЧРНС и СЗНС у детей ММФ назначается внутрь из расчета 600–1200 мг/1,73 м²/сут (25–35 мг/кг/сут, не более 2 г/сут) в 2 приема при альтернирующем приеме преднизолона с последующим постепенным снижением дозы ГКС до полной отмены. Курс терапии ММФ составляет не менее 6 мес., при эффективности лечение продолжают до 12–18 мес. По данным А. Vagga и соавт. (2003), у детей с СЗНС при лечении ММФ число рецидивов уменьшилось более чем на 50%, при этом доза преднизолона была снижена в 2 раза. Юго-Западная Исследовательская группа педиатров-нефрологов США на основании проведенного мультицентрового проспективного исследования эффективности ММФ у детей со СЗНС и ЧРНС установила: ремиссия достигнута у 75% больных, при этом у 50% пациентов отмечены рецидивы НС после окончания курса ММФ [Hogg R. et al., 2003].

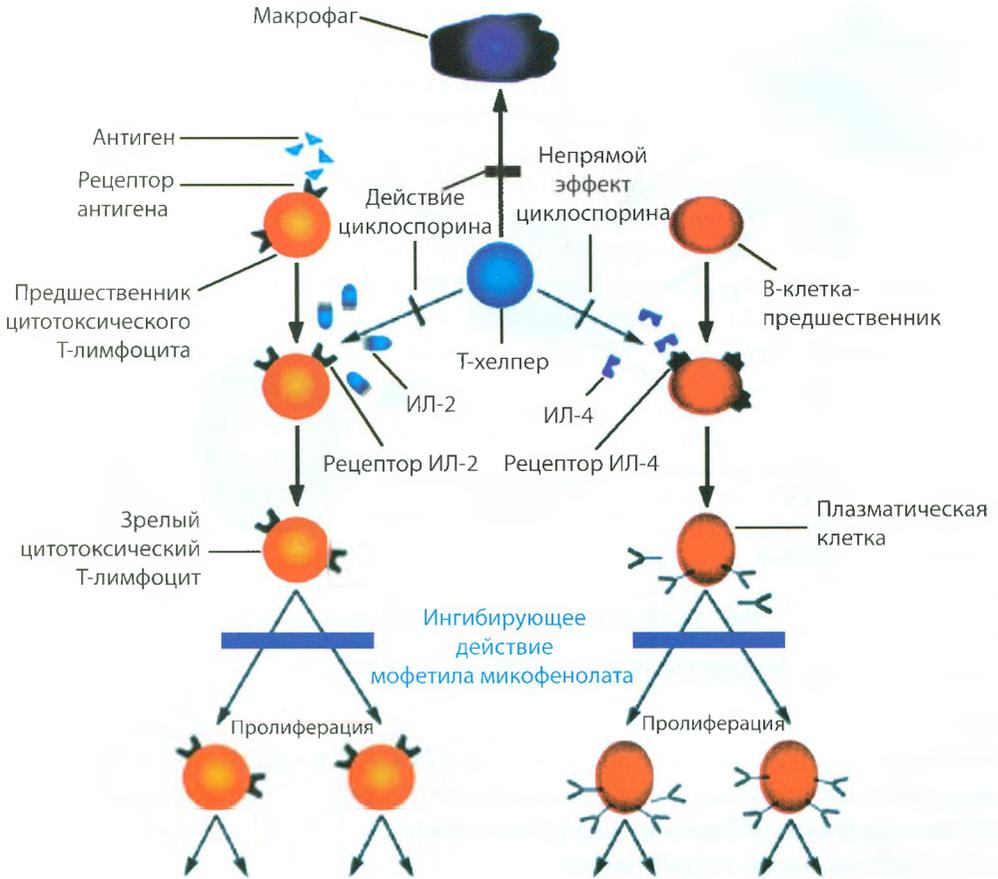


Рис. 16.11. Механизм действия мофетила микофенолата

В настоящее время накоплен клинический опыт, показывающий, что наибольший эффект терапии ММФ получен при НСМИ [Sepe V. et al., 2008]. В мультицентровом рандомизированном контролируемом исследовании при сравнительной оценке эффективности ММФ и ЦсА в лечении ЧРНС у детей с морфологически подтвержденным НС с минимальными изменениями было установлено, что в группе пациентов, леченных ММФ в течение 1 года, СКФ увеличилась на 6 мл/мин/1,73 м², в отличие от группы больных, получавших ЦсА, у которых отмечено снижение СКФ на 14 мл/мин/1,73 м² [Dorresteijn E.M. et al., 2008]. Однако количество рецидивов НС в год у пациентов, получавших ММФ, в сравнении с ЦсА было выше.

Спектр и частота побочных действий терапии ММФ по сравнению с другими ИСП, как правило, менее выражены и проявляются в виде транзиторной миелосупрессии в виде анемии или лейкопении, обратимых гастроинтестинальных расстройств и склонности к вирусным инфекциям; ММФ не индуцирует нефротоксичность [Gellerman J. et al., 2004].

В клинической практике имеется другой препарат микофеноловой кислоты Майфортик, который с меньшей частотой вызывает гастроинтестинальные явления. Благодаря кислотно-растворимой оболочке препарат попадает непосредственно в тонкую кишку, где происходит его всасывание. Результаты применения микофеноловой кислоты при ХГН с НС пока немногочисленны.

В последние годы появились первые клинические данные об использовании селективного ИСП такролимуса в лечении ЧРНС и СЗНС у детей. На молекулярном уровне эффекты такролимуса опосредованно взаимодействуют с цитозольным белком иммунофиллином (FKBP12), который специфически и конкурентно связывается с кальциневрином и ингибирует его активность, что приводит к кальцийзависимому ингибированию Т-клеточной транскрипции гена, ответственного за синтез ИЛ-2 и (в последующем) других цитокинов (рис. 16.12). Экспериментальные исследования продемонстрировали, что иммуносупрессивная активность такролимуса значительно выше, чем у ЦсА [Denton M.D. et al., 1999]. Кроме того, такролимус ингибирует цитотоксическую клеточную пролиферацию и подавляет активацию NO-синтазы и В-лимфоцитов *in vitro*, а также обладает стероидпотенцирующим эффектом, при этом не повышает уровень ТФР- β — эндогенного промотора фиброгенеза. Частота нефротоксичности при использовании такролимуса отмечается значительно реже по сравнению с ЦсА.

При использовании такролимуса в лечении СЗНС у детей установлено значительное снижение частоты рецидивов НС в год по сравнению с периодом до и после терапии [Massella L. et al., 2008]. В сравнительном исследовании

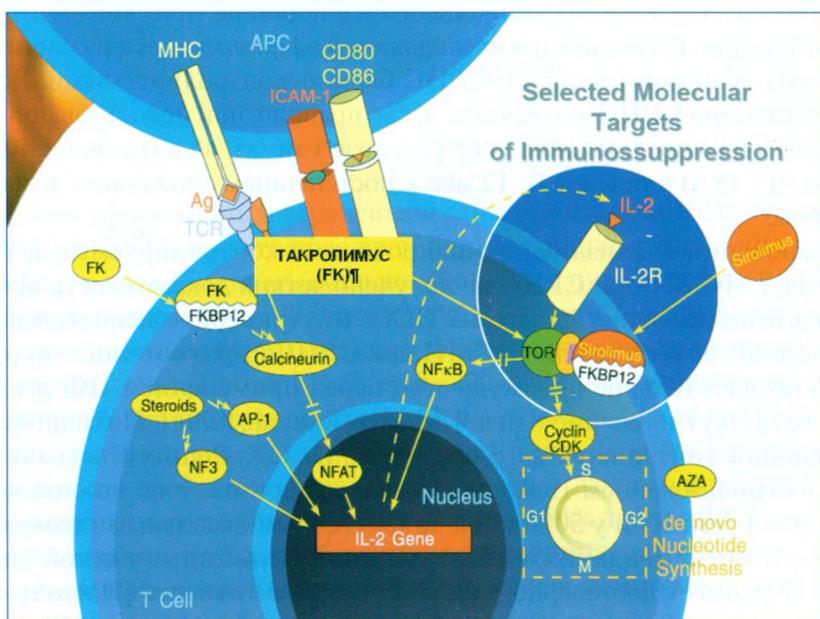


Рис. 16.12. Механизм действия такролимуса

M.D. Sinha и соавт. (2006) не выявлено достоверных преимуществ терапии такролимусом по сравнению с ЦсА у детей с ЧРНС: частота рецидивов в год, кумулятивная доза стероидов и уровень снижения СКФ не отличались в обеих группах пациентов.

Среди побочных явлений терапии такролимусом у пациентов с ГН выделяют: развитие АГ, анемии, гастроинтестинальных проявлений, частота нефротоксического эффекта остается неуточненной [Loeffler K. et al., 2004; Bhimma R. et al., 2006].

В литературе появились сообщения о первых результатах использования нового иммуносупрессанта ритуксимаба в терапии СЗНС и ЧРНС у детей. Ритуксимаб представляет собой химерное моноклональное антитело, специфически связывающееся с антигеном CD20 на поверхности В-лимфоцитов, который способствует В-клеточной пролиферации и дифференциации. Ритуксимаб снижает число циркулирующих В-лимфоцитов за счет нескольких механизмов: комплемент-зависимой цитотоксичности, антитело-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности и индукции апоптоза. Препарат также вызывает блокаду взаимоотношения В- и Т-клеток, что приводит к уменьшению продукции антител. При использовании ритуксимаба в терапии СЗНС у детей в дозе 375 мг/1,73 м² внутривенно 1 раз в неделю в течение 2–4 нед. у всех пациентов отмечено стойкое снижение CD20 и отсутствие рецидивов заболевания в течение 8–20 мес. [Brochard K. et al., 2008]. Сотрудники нашей клиники пока не располагают опытом использования ритуксимаба.

Лечение ГН со СРНС. Выбор ИСТ у пациентов с ГН со СРНС зависит как от морфологического варианта ГН, так и от функционального состояния почек, выраженности тубулоинтерстициального и фибропластического компонентов в почечной ткани. Большинство исследований эффективности различных терапевтических режимов у детей со СРНС были неконтролируемыми. Все ИСП, используемые при СРНС, назначаются, как правило, при использовании альтернирующего курса преднизолона внутрь в дозе 1 мг/кг/48 ч (не более 40 мг/48 ч или 40 мг/м²/48 ч) в течение 6–12 мес. с постепенным снижением дозы до полной отмены.

На основании анализа рандомизированных контролируемых исследований у детей с НСМИ при СРНС не получено четких доказательств преимущественного использования одного из ИСП. Внутривенное использование ЦФ в сверхвысоких дозах у детей с НСМИ при СРНС (1 раз в месяц – курс 6 мес.) выявило незначительное преимущество перед применением ЦФ *per os* в дозе 2–2,5 мг/кг/сут в течение 8 нед. [Elhence R. et al., 1994]. По данным рандомизированного контролируемого исследования С.Е. Ponticelli и соавт. (1993), терапия с использованием ЦсА способствовала достижению полной клинико-лабораторной ремиссии у 50% детей со СРНС с минимальными изменениями.

Согласно рекомендациям доказательной медицины, у детей со СРНС и ФСГС ЦсА имеет достоверно доказанную эффективность [Nabashy D. et al., 2003]. ЦсА используется внутрь в индукционной дозе 5 мг/кг/сут (150 мг/м²/сут) в 2 приема под контролем концентрации препарата в крови (целевой уровень

в точке C_0 80–160 нг/мл) в течение 6 мес. одновременно с альтернирующим приемом преднизолона, затем 2,5 мг/кг/сут в течение 6–12 мес. и более с постепенным снижением дозы препарата по 0,1 мг/кг в неделю до полной отмены или доза 2,5 мг/кг/сут применяется длительно. При отсутствии проявлений нефротоксичности и побочного действия препарата нередко применяют ЦсА в терапевтической дозе 5 мг/кг/сут в 2 приема в течение 1–2 лет с последующим проведением повторной нефробиопсии в целях исключения морфологических признаков циклоспориновой нефротоксичности. По данным нашей нефрологической клиники, при лечении 26 детей со СРНС с использованием ЦсА полная и частичная ремиссия заболевания достигнута у 38,5% больных [Обухова В.А. и др., 2008].

ЦсА назначается как в виде монотерапии, так и в комбинации с пероральным приемом преднизолона или в сочетании с пульс-терапией МП (табл. 16.3).

Физиологическое действие сверхвысоких доз метилпреднизолона заключается в ингибировании синтеза лимфокинов и комплемента, факторов активации тромбоцитов, образования ИК, снижении проницаемости капилляров за счет модификации химического состава ГБМ с последующим снижением проницаемости для белка. МП вводится в/в капельно в 5% растворе глюкозы в течение 20–40 мин (максимальная доза на введение не должна превышать 1000 мг или 1 г/1,73 м²).

Таблица 16.3

Пульс-терапия метилпреднизолоном по схеме F.V. Waldo (1998)

Неделя	Метилпреднизолон 30 мг/кг в/в	Преднизолон	Циклоспорин А
1–2-я	3 раз в неделю	–	–
3–8-я	1 раз в неделю	2 мг/кг/48 ч	6 мг/кг/сут
9–29-я	–	1 мг/кг/48 ч	3 мг/кг/сут
30–54-я	–	0,5 мг/кг/48 ч	3 мг/кг/сут

Наиболее эффективным терапевтическим режимом при гломерулонефрите со СРНС и ФСГС в настоящее время является применение индукционной терапии ЦсА в дозе 150 мг/м²/сут в комбинации с пульс-терапией метилпреднизолоном из расчета 300–1000 мг/м²/сут в течение 3–8 дней и пероральным приемом преднизолона (40 мг/м²/сут в дни перерыва внутривенного введения метилпреднизолона) [Ehrich J.H.H. et al., 2007]. В последующем преднизолон применяется в альтернирующем режиме в дозе 40 мг/м²/48 ч с постепенным снижением дозы и отменой стероидов через 6 мес. Полная клинико-лабораторная ремиссия заболевания при использовании данного комбинированного иммуносупрессивного режима была достигнута у 84% детей с ФСГС при СРНС. При использовании ЦсА в комбинации с альтернирующим курсом перорального преднизолона полная клинико-лабораторная ремиссия развилась у 64% пациентов. Алкилирующие агенты оказывают незначительный терапевтический эффект у пациентов со СРНС с ФСГС. Согласно результатам рандомизирован-

ного контролируемого исследования, проведенного ISKDS в 1996 г., у детей со СРНС с ФСГС при использовании ЦФ *per os* в дозе 2,5 мг/кг/сут в течение 12 нед. частота ремиссии была такой же, как при изолированном применении стероидов (25 и 28% соответственно). По данным R. Martinelli и соавт. (2004), у 27% детей со СРНС, леченных с использованием перорального ЦФ, достигнута полная ремиссия, что не отличалось от частоты ремиссий у детей с использованием монотерапии стероидами.

При СРНС с ФСГС возможно также комбинированное использование пульс-терапии МП в сочетании с пероральным приемом преднизолона и ЦФ (табл. 16.4).

Применение изолированной пульс-терапии МП без цитотоксических препаратов способствовало развитию полной ремиссии у 50% пациентов и частичной ремиссии заболевания у 20% детей со СРНС и ФСГС [Lee J.S. et al., 2008]. При внутривенном применении ЦФ у 57% детей с ФСГС при СРНС отмечена полная клинико-лабораторная ремиссия заболевания [Vajrai A. et al., 2003]. ЦФ вводится в/в в индукционной дозе 500–750 мг/м² (максимально 1 г) 1 раз в месяц в течение 6 мес. или 10–12 мг/кг (максимально 1 г) 1 раз в 2 нед. (повторять двукратно), затем 15 мг/кг 1 раз в 3–4 нед. в течение 6–12 мес. до достижения кумулятивной дозы 200 мг/кг. Результаты рандомизированного контролируемого мультицентрового исследования, сравнивающего эффективность использования ЦсА и в/в ЦФ у детей со СРНС, показали, что частота полной ремиссии не различалась в исследуемых группах больных, но частичная ремиссия была достигнута достоверно чаще при применении ЦсА, чем в/в ЦФ [Plank C. et al., 2008].

Таблица 16.4

Пульс-терапия метилпреднизолоном по схеме S.A. Mendoza (1990)

Неделя	Метилпреднизолон (30 мг/кг в/в)	Число введений	Преднизолон (2 мг/кг/48 ч)	Циклофосфан (2–2,5 мг/кг/сут <i>per os</i>)
1–2-я	Через день (3 раза в неделю)	6	Не назначается	–
3–10-я	1 раз в неделю	8	+	–
11–18-я	1 раз в 2 нед.	4	+	+
19–50-я	1 раз в 1 мес.	8	Медленное снижение	–
51–82-я	1 раз в 2 мес.	4	Медленное снижение	–

Согласно данным, ММФ способствовал индукции полной клинико-лабораторной ремиссии у 46% детей со СРНС, у 54% наблюдалась частичная ремиссия заболевания [Montane B. et al., 2001]. ММФ назначается внутрь из расчета 600–1200 мг/1,73 м²/сут (не превышая 1–2 г/сут в зависимости от возраста ребенка) в 2 приема на фоне альтернирующего приема преднизолона с постепенным снижением дозы до полной отмены в течение 12–16 нед. Терапевтический курс с использованием ММФ при СРНС составляет 1 год. По данным нефрологической клиники ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий», при

лечении ММФ 6 детей со СРНС при ГН отмечен выраженный антипротеинурический эффект на 3-м месяце применения препарата, составляющий 77% от исходного уровня (рис. 16.13) [Приходина Л.С. и др., 2006].

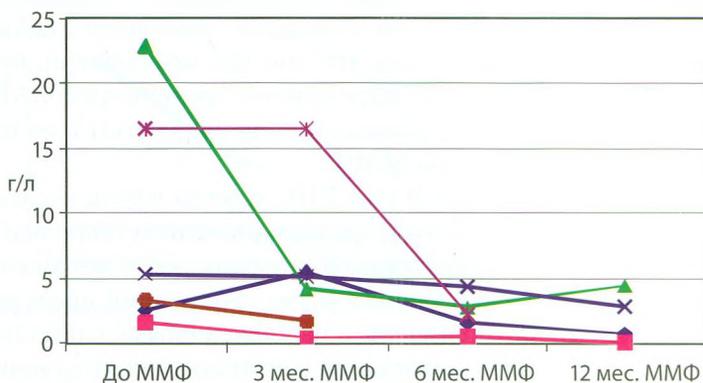


Рис. 16.13. Динамика протеинурии на фоне терапии ММФ СРНС у детей

У 1-го пациента со СРНС и ФСГС была достигнута частичная клинико-лабораторная ремиссия заболевания с купированием отеочного синдрома на 8-й неделе приема терапевтической дозы ММФ. У всех детей во время приема ММФ отмечено снижение СОЭ, при этом уровень СКФ оставался стабильным в пределах возрастной нормы. Средний уровень АД, по данным СМАД, не изменялся у больных во время приема ММФ.

В литературе имеются сведения о целесообразности перевода больных с терапии ЦсА в случае развития нефротоксичности на ММФ, что сопровождается улучшением почечных функций [Ulinski T. et al., 2003].

Под нашим наблюдением с 5-летнего возраста находилась пациентка М. с отягощенной наследственностью по АДПКБ в трех поколениях и манифестацией СРНС в возрасте 4 лет. При морфологическом исследовании нефробиоптата выявлен МзПГН и незначительный кистоз проксимальных канальцев и собирательных трубочек. Проводимая ИСТ с использованием внутривенного ЦФ не привела к положительному эффекту. В возрасте 10 лет назначен ЦсА в терапевтической дозе 6 мг/кг/сут, при использовании которого получена полная ремиссия заболевания. Через год применения полной терапевтической дозы ЦсА осуществлен перевод на поддерживающую дозу — 3 мг/кг/сут, которая использовалась в течение последующих 5 лет. Попытка отменить препарат пациентке в возрасте 16 лет выявила циклоспориновую зависимость. При повторной нефробиопсии не обнаружено нефросклеротических изменений в почечной паренхиме и признаков ЦсА-токсичности. СКФ и креатинин крови оставались в пределах возрастной нормы. Повторное назначение ЦсА в терапевтической дозе 5 мг/кг/сут не привело к развитию ремиссии заболевания, т.е. развилась циклоспориновая резистентность. В возрасте 17 лет пациентке на поддерживающей дозе ЦсА был применен ММФ. Через 6 мес. терапии ММФ достигнута частичная ремиссия СРНС с нормализацией биохимических параметров крови, СКФ составляла 96 мл/мин/1,73 м².

Единичные наблюдения использования ММФ у больных с IgA-нефропатией выявляют противоречивые результаты относительно эффективности препарата при этой патологии. Ряд исследователей отметил достоверно значимый эффект ММФ по сравнению с преднизолоном в плане достижения ремиссии заболевания и снижения протеинурии у взрослых пациентов с IgA-нефропатией. Другие исследователи установили, что при IgA-нефропатии, протекающей со снижением почечных функций, выраженной протеинурией, АГ, наличием склеротических изменений в нефробиоптатах, не было получено положительного эффекта от 3-летнего лечения ММФ.

В последние годы в лечении ГН со СРНС у детей в ряде исследований сообщается о применении нового блокатора кальциневрина такролимуса, обладающего повышенной иммуносупрессивной активностью и меньшей нефротоксичностью по сравнению с ЦсА. Большинство публикаций представлены единичными наблюдениями или проведены в малочисленных группах больных и не являются достаточными для рекомендаций с позиций доказательной медицины в настоящее время [Длин В.В., Приходина Л.С., 2006]. Такролимус применяется внутрь в дозе 0,1 мг/кг/сут с последующей коррекцией дозы под контролем концентрации препарата в крови (целевой уровень составляет 5–10 нг/мл) на фоне альтернирующего курса преднизолона (1 мг/кг/48 ч, не более 40 мг/48 ч с постепенным снижением дозы до полной отмены в течение 16 нед.). В исследовании R. Whimma и соавт. (2006) при использовании такролимуса в сочетании с низкими дозами ГКС в течение 12 мес. у 40% детей с ФСГС при СРНС отмечено развитие полной ремиссии заболевания и у 45% — частичной. В гистологически гетерогенной группе детей со СРНС применение такролимуса привело к достижению полной ремиссии у 76%, частичной — у 11% [Gulati S. et al., 2008].

ИСТ такролимусом в индукционной дозе 0,1 мг/кг/сут у 7 детей со СРНС при ГН способствовала развитию полной ремиссии заболевания у 3 пациентов с ФСГС, МБПГН и МзПГН [Prikhodina L., 2010]. У всех пациентов отмечено выраженное снижение протеинурии, составляющее 63% от исходного уровня к 3-му месяцу терапии такролимусом (рис. 16.14).

Под нашим наблюдением находилась пациентка И., с манифестацией ГН со СРНС, АГ и гематурией в возрасте 8 лет. При морфологическом исследовании нефробиоптата, проведенном через 1,5 года от начала заболевания, установлен ФСГС. В возрасте 9,5 лет назначена терапия ЦсА в индукционной дозе 5 мг/кг/сут в комбинации с преднизолоном 20 мг/48 ч. Однако по месту жительства девочка получала ИСТ непостоянно, без контроля концентрации ЦсА в крови, не проводилось мониторинг функционального состояния почек. При последующей госпитализации в нашу нефрологическую клинику — в возрасте 15 лет, выявлена изолированная протеинурия 5,8 г/сут, без изменений биохимических параметров в крови, СКФ = 84 мл/мин/1,73 м². При повторной нефробиопсии в возрасте 15,5 лет, при длительности заболевания более 7 лет, подтвержден ФСГС без гистологических признаков циклоспориновой токсичности. Пациентке начата ИСТ с использованием такролимуса в дозе 5 мг/сут в сочетании с преднизолоном из расчета 1 мг/кг/24–48 ч и иАПФ — эналапом

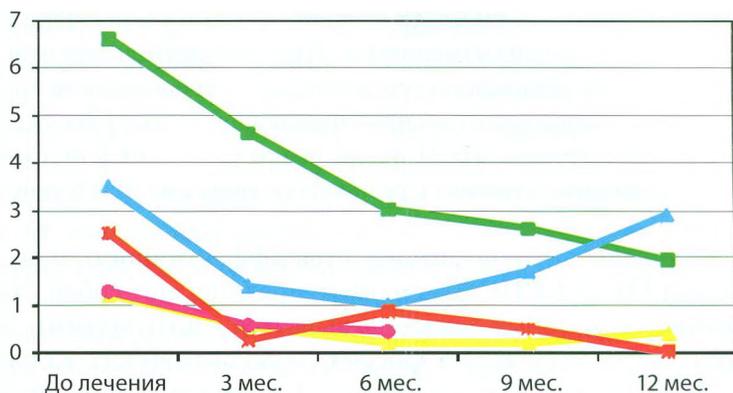


Рис. 16.14. Динамика протеинурии при лечении такролимусом ГН со СРНС у детей

в дозе 12,5 мг/сут. При мониторинговании концентрация такролимуса в крови не превышала пределов терапевтических значений (5–10 нг/мл). Через 3 мес. терапии такролимусом достигнута частичная ремиссия СРНС с нормализацией СОЭ, протеинурия составляла менее 0,5 г/сут. При последующей госпитализации через 12 мес. от начала терапии такролимусом установлена полная клинико-лабораторная ремиссия СРНС. СКФ = 78 мл/мин/1,73 м².

Появились сообщения о первых результатах использования нового иммуносупрессанта ритуксимаба в терапии СРНС у детей. В работе А. Bagga и соавт. (2007) сообщается об успешном применении ритуксимаба в лечении детей со СРНС в дозе 375 мг/1,73 м² внутривенно 1 раз в неделю в течение 4 нед. в сочетании с альтернирующим курсом стероидов. Полная клинико-лабораторная ремиссия заболевания была достигнута у 4 и частичная — у 2 из 6 пациентов.

В настоящее время отсутствуют достоверно эффективные терапевтические режимы МзПГН, МбПГН и МН у детей, основанные на принципах доказательной медицины.

При МН вторичного генеза необходимо проведение патогенетической терапии основного заболевания, что часто приводит к снижению протеинурии без назначения ИСП. У пациентов с МН с изолированной протеинурией (1–2 г/сут) без признаков НС и нарушения функционального состояния почек возможна выжидательная тактика в течение 6 мес. в отношении ИСП в связи с высокой частотой развития спонтанной ремиссии заболевания. В этот период целесообразно назначение иАПФ. При МН с НС и/или нарушением функции почек целесообразно назначение ИСТ. Увеличивает частоту ремиссии МН комбинированное применение пульс-терапии МП с пероральным приемом преднизолона и хлорбутина по схеме С. Ponticelli (1992). Для лечения МН с НС может быть также использован ЦсА в комбинации с ГКС в течение 6–12 мес., что приводит к снижению протеинурии и сохранению функции почек.

До настоящего времени отсутствуют эффективные терапевтические режимы, основанные с позиций доказательной медицины, у детей с различными типами МбПГН. При лечении МбПГН I и III типов назначают преднизолон

в дозе 1 мг/кг/48 ч (не более 60 мг/48 ч) на протяжении 6 мес. При сохранении активности МБПГН стероиды отменяются. При положительном ответе на 6-месячный курс стероидов рекомендуется длительное продолжение альтернирующего приема преднизолона в постепенно снижающейся дозе [Rees L. et al., 2007]. При МБПГН II типа лечение ИСП очень редко приводит к положительному результату, что, очевидно, связано с ролью генетических факторов в развитии этой патологии.

В последние годы активно исследуется эффективность и безопасность новых ИСП при ГН со СРНС. Сиролимус представляет собой структурный аналог такролимуса, который также связывается с цитозольным белком иммунофилином, но не ингибирует фосфатазную активность кальциневрина. Сиролимус блокирует цитокин-зависимую Т-клеточную пролиферацию, оказывая менее выраженный нефротоксичный эффект по сравнению с блокаторами кальциневрина — ЦсА и такролимусом [Meugier A. et al., 2003]. Первые неконтролируемые исследования использования сиролимуса в клинической нефрологии показали противоречивые результаты. По данным J.A. Tumlin и соавт. (2006), применение сиролимуса у больных способствовало развитию полной и частичной ремиссии заболевания у 57% больных и выраженному снижению протеинурии на 51% от исходного уровня. При этом отмечалось повышение уровня креатинина в крови на 10% у ответивших на терапию больных и более чем в 2 раза у сиролимус-резистентных пациентов. Однако у 83% больных с ФСГС при лечении сиролимусом отмечен выраженный нефротоксический эффект с быстрым снижением СКФ более чем в 2 раза и увеличением протеинурии [Cho M.E. et al., 2007]. Побочные эффекты сиролимуса отмечены у значительного количества пациентов с ФСГС при СРНС: анемия, гиперлипидемия, гастроинтестинальные явления, быстрое снижение СКФ [Tumlin J.A. et al., 2006]. Сотрудники нашего нефрологического стационара опытом использования сиролимуса не располагают.

При неэффективности ИСТ у пациентов с ГН с нефропротективной целью длительно назначают иАПФ (эналаприл внутрь в стартовой дозе 0,1 мг/кг/сут с последующим индивидуальным подбором эффективной дозы 0,2–0,5 мг/кг/сут однократно) в виде монотерапии или в комбинации с блокаторами рецепторов ангиотензина II у детей старшего возраста и подростков — лозартан внутрь по 25–50 мг 1 раз в сутки, валсартан внутрь по 40–80 мг 1 раз в сутки. Ренопротективный эффект иАПФ осуществляется за счет снижения почечной вазоконстрикции и внутригломерулярной гипертензии, что приводит к уменьшению выраженности протеинурии

В рандомизированных контролируемых исследованиях было продемонстрировано значительное снижение протеинурии при использовании иАПФ у детей со СРНС [Bagga A. et al., 2004; Yi Z. et al., 2006]. По результатам двойного слепого мультицентрового исследования эффективности иАПФ у детей и молодых взрослых пациентов с IgA-нефропатией с выраженной протеинурией установлен достоверный ренопротективный эффект иАПФ в виде выраженного снижения протеинурии ($< 0,5 \text{ г}/1,73 \text{ м}^2/\text{сут}$) более чем у половины леченных

больных [Peruzzi L. et al., 2008]. В настоящее время в нашей клинике накапливается опыт использования иАПФ и БАП II у детей со СРНС, связанным с ГН.

Прогноз. У детей с ГН прогноз зависит от клинической формы заболевания, морфологического варианта патологии, функционального состояния почек и эффективности проводимой патогенетической терапии. У детей с ГН с изолированной гематурией в виде МзПГН или со СЧНС без нарушения функции почек и без АГ прогноз благоприятный.

IgA-нефропатия характеризуется медленно прогрессирующим течением заболевания: через 5 лет от начала заболевания ХПН развивается у 5% детей. Неблагоприятными прогностическими факторами являются АГ, выраженная протеинурия, семейный характер заболевания и снижение функций почек при первых проявлениях заболевания. К морфологическим признакам неблагоприятного течения IgA-нефропатии относятся: тубулоинтерстициальный фиброз, гломерулосклероз, гиалиновый артериолосклероз, клеточные полулуния. После трансплантации почки рецидивы IgA-нефропатии отмечаются у 30–60% взрослых реципиентов; при этом потеря трансплантата отмечается более чем у 15% пациентов.

ГН со СРНС характеризуется прогрессирующим течением заболевания с развитием ХПН в течение 5–10 лет более чем у половины больных. Отсутствие эффекта от проводимой ИСТ у пациентов со СРНС является достоверным предиктором неблагоприятного прогноза течения заболевания со снижением функций почек [Cattran D.C. et al., 1998; Abeyagunawardena A.S. et al., 2007]. Возврат ФСГС после трансплантации почки отмечен у 3–8% больных детей с гомозиготными или гетерозиготными мутациями в гене *NPHS2* [Weber S. et al., 2004]. У больных с ФСГС средний период времени от появления протеинурии до развития ХПН составляет 6–8 лет. Предикторами прогностически неблагоприятного течения заболевания являются СРНС или выраженная протеинурия, повышение уровня креатинина в крови при манифестации заболевания, наличие интерстициального фиброза в почечной ткани (более 20%) [Schwartz M.M. et al., 1995]. Факторами риска возврата ФСГС являются: детский возраст, небольшая длительность заболевания с быстрым формированием ХПН, рецидив ФСГС в предыдущем трансплантате (последующий риск составляет 75–100%), наличие мезангиальной пролиферации при первоначальной нефробиопсии.

В течение 10 лет риск прогрессирующего течения МбПГН с развитием ХПН у детей достигает 50%. Среди факторов неблагоприятного прогноза МбПГН выделяют: НС при манифестации заболевания, снижение СКФ при длительности заболевания 1 год, выраженные гистологические изменения в нефробиоптате в виде интерстициального фиброза, гломерулосклероза и тубулярной атрофии, а также МбПГН II типа. После трансплантации почки в детском возрасте наблюдается до 30% случаев возврата МбПГН I типа у взрослых в виде постепенно увеличивающейся протеинурии. При МбПГН II типа возврат заболевания отмечается почти у всех пациентов после почечной трансплантации.

Прогноз мембранозного ГН относительно благоприятный, возможны спонтанные ремиссии заболевания у детей.

Таким образом, ГН занимает большое место в нозологической характеристике патологии почек у детей. Однако многие вопросы этиологии и патогенеза ГН остаются неясными или недостаточно изученными. С этим связано и многоплановое лечение ИСП, которые используются во всем мире. Появление вслед за общими селективных ИСП привело к уменьшению многих побочных реакций, но не решило проблему лечения, так как остается вопрос участия генетических механизмов в развитии различных вариантов ГН. Сохраняется методика индивидуального подхода к лечению больных с ГН, что в ряде случаев дает хороший результат, в других — неблагоприятный. Ренопротективная терапия при ГН очевидно оказывает желаемое действие во многих случаях ГН, но будущее за препаратами моноантител к патологическим субстанциям, которые появляются в организме по мере развития ГН.

Глава 17

ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ ПРИ СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ. ЛЮПУСНЫЙ НЕФРИТ

М.К. Соболева

Для системных заболеваний соединительной ткани характерно поражение почек. Склеродермия и дерматомиозит чаще проявляются в возрасте 30–60 лет, хотя могут развиваться и в более молодом возрасте. Однако поражение почек при дерматомиозите наблюдается не чаще 1,5% случаев. Более часто почечное поражение может быть при ревматоидном артрите (РА). У людей, страдающих длительное время этим заболеванием, развивается амилоидоз с поражением почек. Клиническая картина и характер амилоида близок тому, что выявляется при периодической болезни (см. главу 15).

В детском возрасте среди системных болезней соединительной ткани наиболее часто встречается СКВ, для которой типичен волчаночный или люпусный нефрит (ЛН). В данном руководстве дается описание ЛН, тем более что он часто мимикрирует длительное время под первичный ГН.

Терминология. СКВ — системное аутоиммунное заболевание неустановленной этиологии, в основе которого лежит генетически детерминированное нарушение механизмов регуляции иммунной системы, сопровождающееся утратой иммунологической толерантности к собственным антигенам и развитием аутоиммунного ответа с продукцией широкого спектра антител, в первую очередь к хроматину (нуклеосоме) и его отдельным компонентам, нативной ДНК и гистонам, вызывающее развитие иммунного воспаления в тканях различных органов [Подчерняева Н.С. и др., 2006; Morfensen E.S. et al., 2008].

В последние годы достигнут значительный прогресс в области диагностики и терапии СКВ, тем не менее во многих случаях это заболевание имеет неуклонно прогрессирующее, нередко катастрофическое течение и неблагоприятный исход [Vertasias G. et al., 2008]. СКВ рассматривается как аутоиммунное заболевание, при котором вырабатываются аутоантитела к компонентам клеточного ядра, цитоплазмы и мембран с развитием иммунокомплексного воспаления.

СКВ — заболевание, способное поразить любой орган, однако наиболее ярким проявлением болезни, определяющим ее прогноз, наряду с поражением центральной нервной системы (ЦНС), легочных сосудов и АФС, является вовлечение в воспалительный процесс почек. ЛН встречается гораздо чаще других проявлений СКВ, характеризуется наибольшей рефрактерностью к терапии, хроническим прогрессирующим течением и становится важнейшей причиной инвалидизации и смерти при СКВ [McCurdy D.K. et al., 1992; Подчерняева Н.С., 2004].

Эпидемиология СКВ. Заболеваемость СКВ составляет 40–50:100 000 населения (от 4 до 250 случаев в год). Болезнь наиболее часто поражает девушек и молодых женщин во втором и третьем десятилетии жизни, однако в последние годы отмечается рост СКВ с началом в детском возрасте [McCurdy D.K. et al., 1992]. Распространенность СКВ у детей более низкая, чем у взрослых, и составляет примерно $\frac{1}{4}$ всех пациентов, страдающих этим заболеванием. Пик дебюта приходится на подростковый возраст. Около 20% пациентов заболевают в возрасте до 16 лет, при этом частота СКВ составляет 1:100 000 с явным доминированием лиц женского пола (3–4,5:1) [Подчерняева Н.С. и др., 2006; Morfensen E.S. et al., 2008].

Патогенез развития люпус-нефрита. Развитие нефрита, как и многих других клинических проявлений СКВ, связано с повреждением тканей, вызванным прямо или опосредованно с образованием антител и формированием ИК [Подчерняева Н.С., 2006]. Патогенный потенциал последних в отношении повреждения почек различен, он тесно связан с такими их характеристиками, как специфичность, аффинность, заряд, возможность активировать комплемент и другие медиаторы воспаления, способность ИК растворяться и связываться с рецепторами клеток. При почечном поражении ИК содержат нуклеарные антигены, отличаются высокой аффинностью и способностью к образованию комплемент-связывающих антинуклеарных антител к соответствующим фрагментам IgG (IgG1, IgG3), а также к ДНК [Oki E. et al., 2007; Shifter L. et al., 2008]. Образование ИК происходит в сосудистом русле, откуда они недостаточно элиминируются. ИК могут формироваться *in situ*, где антитела соединяются с ядерными антигенами, связанными с компонентами клубочков, или нативными гломерулярными антигенами [Suzuki W. et al., 2008].

Образовав депозиты в мезангии или субэндотелиальном слое БМ, ИК активируют систему комплемента, что приводит к генерации хемотаксических факторов и миграции лейкоцитов и мононуклеаров. Эти клетки фагоцитируют ИК и высвобождают медиаторы воспаления и активаторы коагуляционного каскада, что поддерживает гломерулярное воспаление. Хронический воспалительный процесс приводит к развитию нефросклероза и снижению почечных функций. При МН депозиты формируются в субэпителиальном слое и комплемент активируется в области, отдельной от циркулирующих в крови клеток эпителия.

В последние годы достигнут консенсус по поводу того, что именно антитела к двуспиральной ДНК и нуклеосоме тесно связаны с ЛН. В то же время нет определенного мнения относительно того, на какие гломерулярные структуры воздействуют те или иные антинуклеосомные антитела. Существующее пред-

ставление о патогенезе ЛН упускает, как и под влиянием каких антител развивается воспаление, а такие важные понятия, как «нефритогенность, критичность, специфичность», до сих пор четко не определены [Morfensen E.S. et al., 2008].

Попытки определить маркеры тяжелого поражения почек, прогнозирования ответа на терапию позволили считать нарастающую гиперцитокинемию (рост концентраций С-протеина, ферритина, растворимых рецепторов ИЛ-2) предикторами неэффективности терапии ЛН, а рост концентраций С3 и С4-компонентов комплемента — маркерами ответа на ИСТ [Оки Е. et al., 2007]. Обнаружено, что уровень липокалина-2, синтез которого начинается активированными почечными макрофагами задолго до клинических проявлений повреждения почек при волчанке, может быть как предиктором ремиссии, так и рецидива ЛН [Shifter L. et al., 2008]. Недавно предложена гипотеза о том, что нейтрофил-желатиназа-ассоциированный липокалин (NCAL) может быть ранним маркером повреждения почек именно у детей при СКВ, причем определение NCAL в моче оказывается очень ценным для определения активности нефрита [Suzuki W. et al., 2008].

Известно, что, кроме перечисленных механизмов повреждения почек, в развитии как самого ЛН, так и некоторых других проявлений СКВ могут играть определенную роль антитела к различным антигенам на поверхности клеток крови, а также антифосфолипидные антитела [Bertasias G. et al., 2008; McCurdy D.K. et al., 1992].

Нередко ЛН при СКВ сочетается с АФС-нефропатией и определяет самое тяжелое течение почечного процесса [Подчерняева Н.С., 2004; Daugas E. et al., 2002].

Классификация СКВ. В России применяют классификацию В.А. Насоновой, в которой при постановке диагноза должны учитываться степень активности и варианты течения болезни. Эта классификация в настоящее время применяется и в детской ревматологии [Подчерняева Н.С., 2006]. Различают течение:

- *Острое:* внезапное начало, быстрая генерализация с формированием полиорганной недостаточности, включающей тяжелое поражение почек и/или поражение ЦНС. При таком варианте возможен неблагоприятный исход СКВ, особенно при отсроченной или недостаточной терапии.
- *Подострое:* характеризуется постепенным началом, более поздним развитием органной недостаточности, волнообразным течением с возможностью ремиссии, при этом варианте наблюдается более благоприятный прогноз.
- *Первично-хроническое:* для этого варианта характерно, как правило, моносиндромное начало, поздняя и клинически маловыраженная генерализация процесса и относительно благоприятный прогноз.

Под наблюдением в отделе нефрологии ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий» на протяжении нескольких лет находится большая Э. Семейный анамнез отягощен по ПиН, АГ, бронхиальной астме. Девочка от беременности, протекавшей с тяжелым токсикозом в I триместре

и развитием нефропатии. Роды срочные, раннее развитие без особенностей. Дебют заболевания связывают с ОРВИ в 9-летнем возрасте, после чего развился НС, по поводу которого в больнице по месту жительства получила традиционный курс преднизолона. Выявлена стероидрезистентность, что стало причиной перевода в нефрологическую клинику Института, где проведена пульс-терапия МП, лечение антикоагулянтами. Состояние нормализовалось, отеки исчезли, протеинурия уменьшилась. От нефробиопсии отказались. Девочка выписана домой, где в течение 8 мес. получала преднизолон 45 мг/48 ч с последующей отменой. Протеинурия сохранялась в пределах 1 г/сут. В возрасте 12 лет диагностирована в местном стационаре бронхиальная астма, ГКС не лечилась. Так как появились отеки и микрогематурия, а протеинурия достигла 15 г/сут, повторно поступила в нефрологическую клинику Института. Нефробиопсия выявила наличие МзПГН с фибропластическим и тубулоинтерстициальным компонентами. Снижение протеинурии до 1,6 г/сут и исчезновение отечного синдрома произошло при использовании симптоматической терапии. По просьбе родителей была выписана домой на терапии капотеном. На протяжении последующих 3 лет состояние оставалось удовлетворительным, протеинурия не превышала 0,6‰ в разовых порциях. В 15 лет отдыхала на море, получила солнечные ожоги. Вскоре появились отеки, увеличилась протеинурия до 20 г/сут, СОЭ до 45 мм/ч, отмечалась выраженная гипоальбуминемия — 9 г/л. В местном стационаре лечение стероидами не проводилось, ограничились симптоматической терапией. При выраженном асците появились боли в животе, повысилась температура до 40 °С, что было расценено как проявление асцита-перитонита и потребовало дренажа брюшной полости с удалением гнойно-асцитической жидкости. Стероидная терапия не оказывала эффекта, и девочка вновь поступила в нефрологическую клинику ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий». При поступлении состояние тяжелое, анасарка, петехиальные высыпания с некрозами на коже голеней, распространенное сетчатое ливедо, артромиалгии, АД — 145/100 мм рт. ст. Определялась массивная протеинурия, цилиндрурия, абактериальная лейкоцитурия. Выявлены гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия, гиперкоагуляция, повышение ЦИК, снижение IgG, IgA. Выявлено наличие серозного перикардита. Впервые обнаружено повышение антинуклеарного фактора и волчаночного антикоагулянта (при исследовании на маркеры системной патологии в 9 и 12 лет результат отрицательный). На основании данных: развитие СРНС с гематурией и АГ в предпубертатный период у девочки после гиперинсоляции, наличие сетчатого ливедо, геморрагической сыпи с некрозами как проявление рецидивирующих тромбозов поверхностных сосудов голеней, артромиалгии, серозного перикардита, обнаружения антинуклеарного фактора и волчаночного антикоагулянта был поставлен диагноз: системная красная волчанка, люпусный нефрит (МзПГН — IV морфологический тип), СРНС, волнообразное течение, активность 3-й степени, серозный перикардит, вторичный АФС.

Таким образом, у девочки первым проявлением СКВ было поражение почек, однако на протяжении 5 лет типичных для волчанки клинических проявлений и лабораторных данных не было, что предполагало самостоятельное существование НС как первичного заболевания, связанного с МзПГН. Однако появление клинических симптомов СКВ и лабораторных данных, характерных для данного заболевания, позволило на 6-й год болезни установить правильный диагноз. Это потребовало и изменения терапевтической тактики (рис. 17.1).

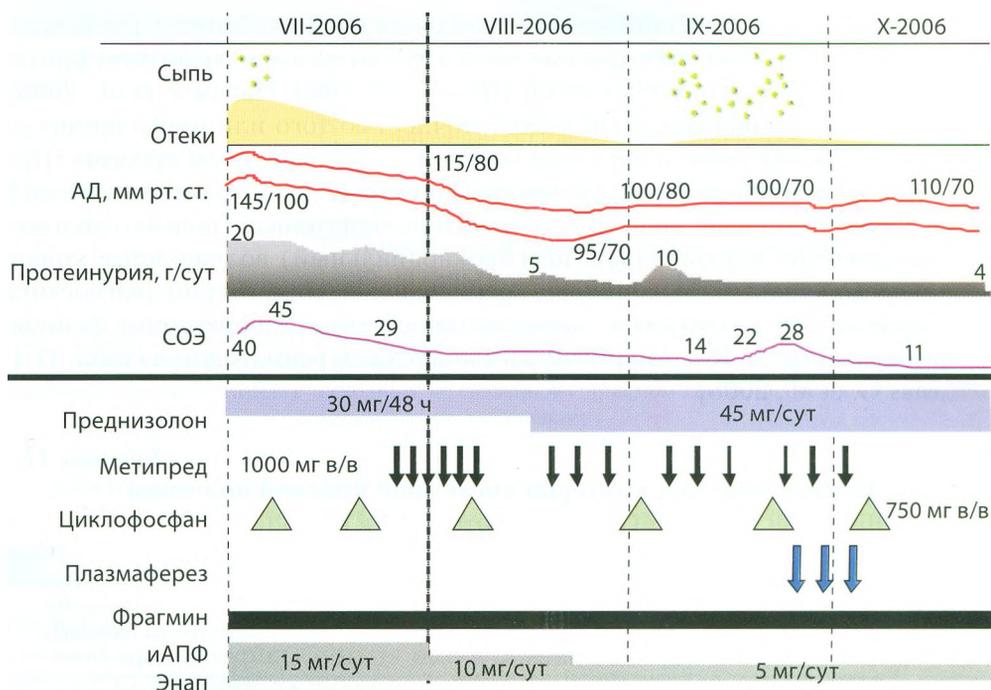


Рис. 17.1. Динамика заболевания больной Э., 17 лет. Диагноз: люпус-нефрит, СКВ

При проведении указанного лечения у Э. отмечалось улучшение состояния. Однако появилось побочное действие — у девочки с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью развился эзофагит, обострение хронического гастродуоденита, который впервые был диагностирован на 2-м году болезни. Проводилась симптоматическая терапия, а так как НС имел склонность к рецидивированию, то проведен курс ПА с заменой 1 ОЦЛ за сеанс, синхронизированного с использованием 1000 мг МП. Эта массивная терапия привела к исчезновению отеков, кожно-геморрагической сыпи, уменьшению протеинурии, нормализации АД, улучшению самочувствия. Девочка была выписана домой с рекомендацией продолжать 1 раз в 3 нед. внутривенное введение ЦФ в дозе 750 мг, использовать антикоагулянты и антиагреганты. В качестве гипотензивного и ренопротективного препарата она получает энап. Девочка находится под наблюдением нефролога.

Таким образом, установление диагноза НС как проявления СКВ потребовало изменения терапевтической тактики: применение МП, ЦФ, ПА. В связи с наличием АФС активно проводилась антикоагулянтная терапия.

Для детей, по данным литературы, характерно подострое течение СКВ. По нашим наблюдениям, у каждого второго пациента старше 13 лет наблюдалось острое течение болезни с высокой степенью активности. Обычно при высокой степени активности СКВ ЛН развивается в ранние сроки болезни [McSurdy D.K. et al., 1992; Подчерняева Н.С., 2006; Соболева М.К., 2003].

Диагностика СКВ. Клинические проявления СКВ, особенно у детей, чрезвычайно разнообразны, заболевание может дебютировать развитием критических или близких к ним состояний [Niaudet P., 2000; Hafeez F. et al., 2008], обусловленных функциональной недостаточностью того или иного органа на фоне чрезмерно высокой активности болезни — «волчаночным кризом». При этом выделяют моноорганные (почечный, церебральный, гематологический, кардиальный, легочный, абдоминальный) и полиорганные (почечно-абдоминальный, почечно-кардиальный, cerebroкардиальный) волчаночные кризы. В клинической практике в настоящее время используют критерии диагностики СКВ, включающие клинические проявления болезни и лабораторные феномены, предложенные ACR — Американским колледжем ревматологов (табл. 17.1) [Bertiasias G. et al., 2008].

Таблица 17.1

**Диагностические критерии системной красной волчанки
(ACR, пересмотр 1997 г.)**

Критерии	Определение
1. Высыпания в скуловой области	Фиксированная эритема плоская или приподнимающаяся на скуловых дугах с тенденцией к распространению на назолабальные складки
2. Дiskoидные высыпания	Эритематозные приподнимающиеся бляшки с кератотическим нарушением и фолликулярными пробками; на старых очагах могут встречаться атрофические рубчики
3. Фотосенсибилизация	Кожные высыпания как результат необычной реакции на инсоляцию по данным анамнеза или наблюдениям врача
4. Язвы полости рта	Язвы во рту или носоглоточной области, обычно безболезненные, наблюдаемые врачом
5. Артрит	Неэрозивный артрит двух или более периферических суставов, характеризующийся болезненностью, припухлостью или выпотом
6. Серозит	А. Плеврит (плевральные боли в анамнезе, шум трения плевры при аускультации, плевральный выпот) <i>и/или</i> Б. Перикардит (шум трения перикарда, выпот в перикарде, ЭКГ-признаки)
7. Поражения почек	А. Стойкая протеинурия более 0,5 г/сут <i>или</i> Б. Цилиндрурия: эритроцитарные, гемоглобиновые, зернистые, смешанные цилиндры
8. Неврологические нарушения	Судороги или психоз, не связанные с приемом лекарств или метаболическими нарушениями вследствие уремии, кетоацидоза, электролитного дисбаланса
9. Гематологические нарушения	А. Гемолитическая анемия с ретикулоцитозом. Б. Лейкопения (менее $4 \times 10^9/\text{л}$) при двух или более определениях. В. Лимфопения (менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$) при двух или более исследованиях. Г. Тромбоцитопения (менее $100 \times 10^9/\text{л}$), не связанная с приемом лекарств

Критерии	Определение
10. Иммунные нарушения	А. Антитела к нативной ДНК в повышенных титрах. Б. Наличие антител к Sm-антигену. В. Наличие АФЛ (антифосфолипидов): 1. Повышенный титр антикардиолипидовых антител (IgM и IgG). 2. Выявление волчаночного антикоагулянта стандартным методом. 3. Ложноположительная реакция Вассермана в течение не менее 6 мес. при отсутствии сифилиса, подтвержденного с помощью реакции иммобилизации бледной трепонемы или в тесте абсорбции флуоресцирующих антитрепонемных антител
11. Антиядерный фактор (антиядерные антитела)	Повышение титра в тесте иммунофлуоресценции или в другом сходном, не связанное с приемом лекарств, способных вызвать лекарственную волчанку

Критерии диагноза СКВ: при наличии у пациента 4 или более признаков в любом сочетании диагноз СКВ считается «достоверным», при наличии 3 признаков — «вероятным».

Диагностика ЛН. В соответствии с рекомендациями ACR 1997 г. пересмотра сделать заключение о наличии у больного ГН с СКВ можно при наличии стойкой протеинурии (потеря белка более 0,5 г/сут) или цилиндрурии (см. табл. 17.1). По данным литературы, примерно у трети больных СКВ клинические проявления ЛН наблюдаются уже в дебюте заболевания, причем у каждого второго из них почечный синдром является ведущим и доминирующим. У большинства остальных ЛН развивается в течение второго или третьего полугодий с момента начала СКВ и лишь в отдельных наблюдениях позднее [McCurdy D.K. et al., 1992; Cameron J.S., 1994]. Риск возникновения нефрита у больных спустя 5 и более лет после дебюта СКВ относительно невелик, однако возможен.

По результатам морфологических исследований, при СКВ частота поражения почек приближается к 100%, но клинически выраженный ЛН возникает примерно в 50–80% случаев, причем в 30% это тяжелые формы ЛН [Hafeez F. et al., 2008]. По нашим данным, ЛН встречается уже в дебюте заболевания существенно чаще — в 60% случаев и, как правило, возникает одновременно с экстраренальными поражениями СКВ [Соболева М.К., 2003].

Наибольшие сложности вызывает диагностика ЛН в тех случаях, когда СКВ дебютирует нефритом, а другие ее проявления отсутствуют, т.е. при дебюте СКВ «нефритической маской». Именно в этих случаях полезно подтвердить диагноз ЛН при помощи морфологических исследований нефробиоптатов.

Специфическими для ЛН являются следующие морфологические изменения: феномен «проволочной петли»: утолщение и гомогенизация БМ капилляров (см. рис. 17.9) клубочков за счет массивного субэндотелиального отложения ИК, компонентов комплемента и иммуноглобулинов, и внутриэндотелиальные вирусоподобные включения в капиллярах клубочков [Подчерняева Н.С., 2006].

Клиническая классификация ЛН. По нашему мнению, следует придерживаться клинической классификации И.Е. Тареевой (2000), так как эта классификация наиболее полно отражает многообразие форм ЛН и более четко ориентирует клинициста на прогноз, тем более что у детей встречаются все клинические варианты ЛН.

Согласно этой классификации выделяют 4 формы ЛН:

- 1) медленно прогрессирующий ЛН с НС;
- 2) активный ЛН с мочевым синдромом;
- 3) быстро прогрессирующий (подострый, злокачественный, экстракапиллярный) ЛН;
- 4) нефрит с минимальным мочевым синдромом.

В отечественной ревматологии рекомендуют использовать разработанную В.И. Карташевой (1999) классификацию ЛН для детей с выделением трех форм:

- 1) нефрит выраженной формы с НС;
- 2) нефрит выраженной формы без НС;
- 3) нефрит латентной формы.

В комментариях к этой классификации и ее автор, и ведущие специалисты в области ЛН обращают внимание на «быстро прогрессирующий волчаночный нефрит» (отсутствующий тем не менее в классификации), акцентируя внимание на его характеристиках и тяжелом прогнозе.

Важным положением является следующее: почечный синдром при СКВ может быть обусловлен ИН [Тареева И.Е., 2000], поражением сосудов почек в рамках АФС (табл. 17.2) и, по нашим данным, персистирующей инфекцией ОМС у значительной части пациентов [Подчерняева Н.С., 2006; Daugas E. et al., 2002].

Таблица 17.2

Варианты поражения почек при антифосфолипидном синдроме

Локализация тромбоза	Клиническая картина
<i>Вены</i>	Тромбоз почечных вен, ОПН
<i>Артерии</i> Ствол почечной артерии — окклюзия или стеноз Ветви почечной артерии Внутрипочечные артерии, артериолы, гломерулярные капилляры	Реноваскулярная гипертония, ОПН Инфаркт почки Почечная тромботическая микроангиопатия

Диагностика вариантов ЛН на основании нефробиопсии. Поскольку программа лечения ЛН должна строиться с учетом клинико-морфологического типа нефрита, стадии заболевания, то особое значение приобретает оценка результатов нефробиопсии. Формулирование диагноза СКВ с уточнением органных поражений и указанием на ЛН информирует только о вовлечении почек в патологический процесс. Следующий этап — это попытка классифицировать ЛН с учетом имеющихся клинических классификаций И.В. Тареевой или В.И. Карташевой. Но и этого не достаточно для полного представления

о характере поражения почек. Целесообразно дифференцировать ЛН на основании имеющейся классификации ВОЗ (табл. 17.3) или, что рекомендуется экспертами Европейского общества ревматических болезней [Bertasia G. et al., 2008], на основании последней классификации ЛН (табл. 17.4). Нефробиопсия может и должна по показаниям проводиться несколько раз в течение наблюдения, причем необходимо иметь в виду, что возможна трансформация одного типа или класса ЛН в другой под влиянием терапии (из более неблагоприятного в менее благоприятный), и наоборот (из более благоприятного в неблагоприятный), при резистентности к проводимой терапии.

Таблица 17.3

Классификация поражения почек при СКВ (ВОЗ)

Тип	Описание	Клинико-лабораторные проявления
I тип	Отсутствие изменений по данным световой, иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии	Отсутствуют
II тип А	Мезангиальный гломерулонефрит с минимальными изменениями (отсутствие светооптических изменений в биоптате при наличии отложений иммунных комплексов в мезангиуме по данным иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии)	Отсутствуют
II тип В	Мезангиальный гломерулонефрит	Протеинурия < 1 г/сут Эритроциты 5–15 в п/зр
III тип	Очаговый пролиферативный гломерулонефрит	Протеинурия < 2 г/сут Эритроциты 5–15 в п/зр
IV тип	Диффузный пролиферативный гломерулонефрит	Протеинурия > 2 г/сут Эритроциты > 20 в п/зр Артериальная гипертензия Почечная недостаточность
V тип	Мембранозный гломерулонефрит	Протеинурия > 3,5 г/сут Скудный мочевого осадок
VI тип	Хронический гломерулонефрит	Артериальная гипертензия Почечная недостаточность

Терапия ЛН. Лечение ЛН — весьма трудная задача: требуется длительная, практически пожизненная ИСТ. На начальном этапе диагностики эта терапия должна быть весьма активной, даже агрессивной [Niaudet P., 2000; Cameron J.S., 1994]. Эта терапия включает использование ГКС и широкого круга цитотоксических средств иногда в сверхвысоких дозах, что, безусловно, сопряжено с высоким риском развития тяжелых побочных реакций. Нефрит, связанный с СКВ, — хроническое заболевание, при котором полного излечения добиться невозможно.

Наибольшие трудности связаны с лечением подростков, не поддающихся контролю в плане регулярности приема ИСП, обусловленного проблемами побочных эффектов (ожирение, гипертрихоз и др.), комплаенса и т.д.

Таблица 17.4

Классификация люпус-нефрита [Международное нефрологическое общество, ISN/RPS, 2003]

Класс ЛН	Клинические и гистологические признаки	
Класс I Минимальный ЛН Мезангиальный ЛН	Обнаружения в световой микроскопии	Отсутствие патологических изменений
	Иммунофлуоресцентная микроскопия	Мезангиальные иммунные отложения
	Клинические проявления	Протеинурия, гематурия
Класс II Мезангиальный пролиферативный ЛН	В световой микроскопии (рис. 17.2)	Только насыщенные клеточные или мезангиально межклеточные отложения
	Иммунофлуоресцентная микроскопия	Мезангиальные иммунные отложения; немного иммунных отложений в субэпителиальной области
	Клинические проявления	Бессимптомная гематурия, протеинурия, нет специальных указаний для терапии
Класс III Очаговый ЛН Класс III (А). Активное повреждение: очаговый пролиферативный ЛН Класс III (А/С). Активные и хронические повреждения: очаговый пролиферативный и склерозирующий ЛН Класс III (С). Хронические вялые повреждения: очаговый пролиферативный и склерозирующий ЛН	В световой микроскопии (рис. 17.3)	Активные или неактивные очаговые, сегментарные или глобальные изменения в клубочках
	Иммунофлуоресцентная микроскопия (рис. 17.4)	Субэпителиальные и мезангиальные иммунные отложения
	Клинические проявления	Активная генерализованная форма СКВ или более мягкая форма болезни с гематурией и умеренной протеинурией; с минимальными ухудшениями почечных функций и прогрессированием в IV класс ЛН
Класс IV Диффузный ЛН Класс IV-S (А). Активное повреждение: распространенный сегментарный пролиферативный ЛН Класс IV-G (А). Активное повреждение: распространенный глобальный пролиферативный ЛН Класс IV-S (А/С). Активное и хроническое повреждение: распространенный пролиферативный и склерозирующий ЛН	В световой микроскопии (рис. 17.5, 17.6, 17.7)	Активно или неактивно распространенные, частичные или глобальные изменения в клубочках; подразделяются на распространенные сегменты (класс IV-S) когда > 5% клубочков сегментарно поражены (включая распространение меньше, чем на половину клубочков); (класс IV-G) когда > 50%, включая общее поражение клубочков
	Иммунофлуоресцентная микроскопия	Субэпителиальные иммунные отложения

Класс ЛН	Клинические и гистологические признаки	
Класс IV-S (C). Хронические вялые повреждения: распространенный очаговый склерозирующий ЛН Класс IV-G (C). Хронические вялые повреждения: распространенный глобальный склерозирующий ЛН	Клинические проявления	Такие больные представлены с ясной клинической симптоматикой, характерной для почечной гипертензии, отеками, мочевым осадком, ухудшением почечных функций
Класс V Мембранозный ЛН	В световой микроскопии (рис. 17.8, 17.9)	Распространенное утолщение в клубочках БМ без воспалительных инфильтратов; вероятность субэпителиальных отложений
	Иммунофлюоресцентная микроскопия	Субэпителиальные и интрамембранозные иммунные отложения, субэндотелиальные представлены только как связанный пролиферативный компонент
	Клинические проявления	Клинико-лабораторные показатели НС
Класс VI Развитый склерозирующий ЛН	В световой микроскопии (рис. 17.10)	Развитый гломерулярный склероз включает поражение > 90% клубочков, интерстициальная тубулярная атрофия; все морфологические проявления необратимого почечного синдрома
	Клинические проявления	Конечная стадия болезни – ответ на терапию маловероятен

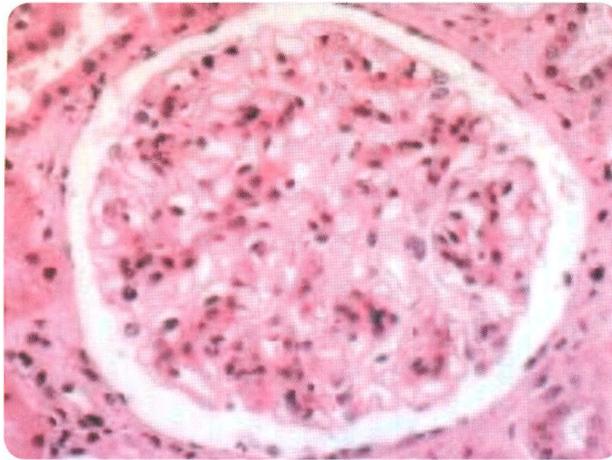


Рис. 17.2. Мезангиопролиферативный ЛН с умеренной гиперклеточностью (класс II)*

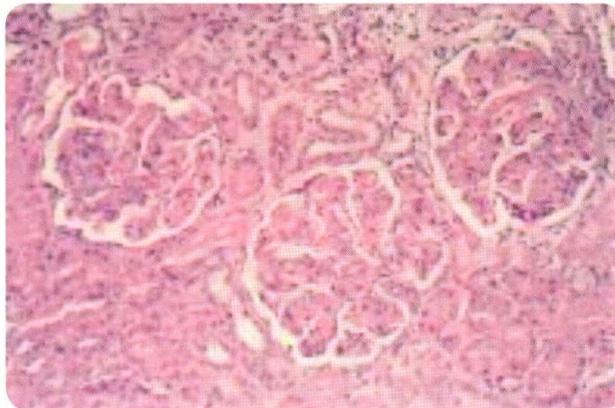


Рис. 17.3. Фокальный ЛН (класс III)

Цель лечения ЛН — подавление/снижение активности патологического процесса, сохранение и восстановление функциональных возможностей почек, индукции и поддержание клинко-лабораторной ремиссии, предупреждение рецидивов болезни, обеспечение достаточно высокого качества жизни больных [Rose B.D. et al., 2004].

Поскольку этиология СКВ неизвестна, задачи терапии ЛН — снижение активности синтеза аутоантител, подавление иммунного воспаления, коррекция нарушений в системе гемостаза.

Наряду с ИСТ в лечении ЛН используют гипотензивные средства (иАПФ, у подростков антагонисты рецепторов АТII), блокаторы кальциевых каналов,

* Материалы Международного общества патологов и патологов-нефрологов (ISN/RPS, 2003) представлены как иллюстрация к новой морфологической классификации люпус-нефрита (см. рис. 17.2–17.10).

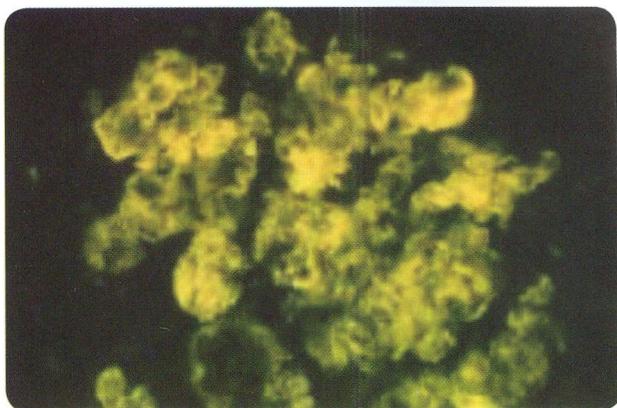


Рис. 17.4. ИФА нефробиоптата при фокальном ЛН (класс III)

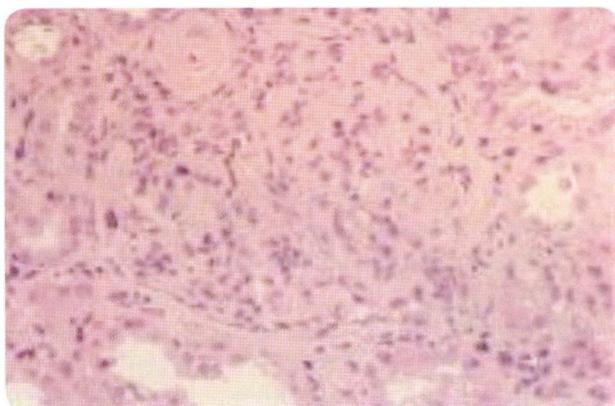


Рис. 17.5. Диффузный ЛН с выраженными изменениями сосудов вследствие АГ

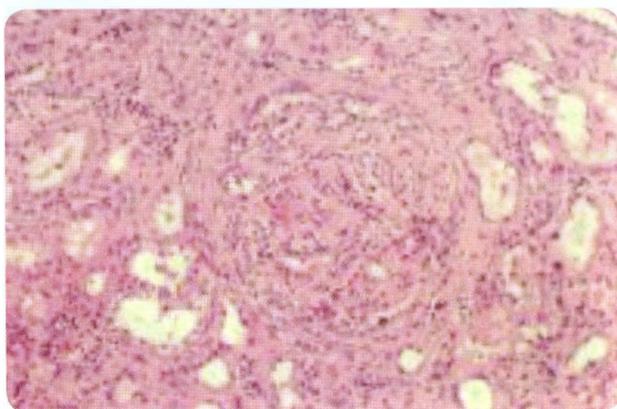


Рис. 17.6. Диффузный ЛН с только формирующимися полулуниями (класс IV)

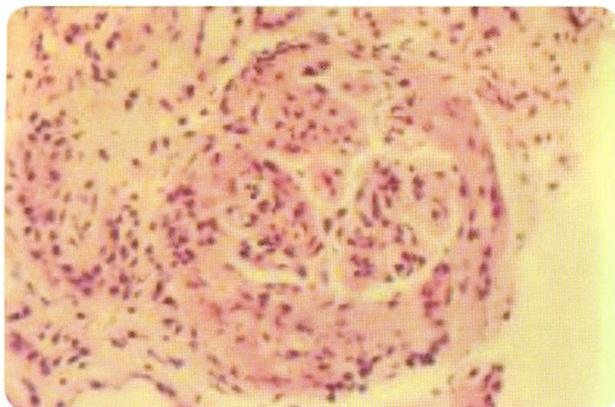


Рис. 17.7. Диффузный ЛН с обширными полулуниями, быстро прогрессирующий ЛН (класс IV)

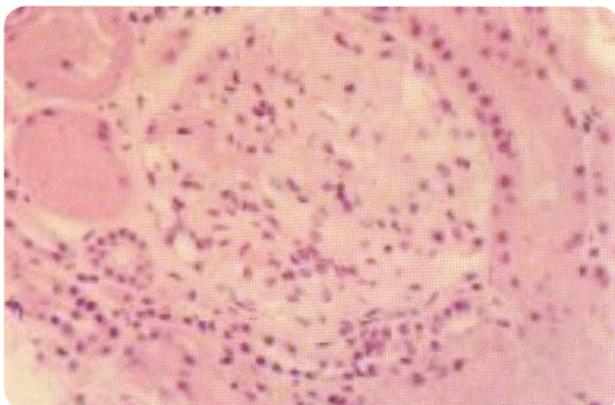


Рис. 17.8. Мембранозный ЛН (класс V)

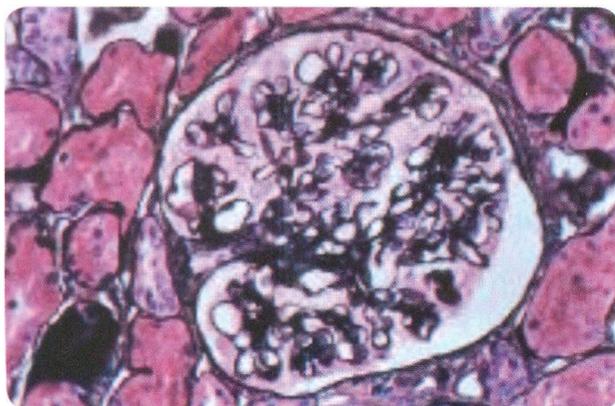


Рис. 17.9. Мембранозный ЛН с выраженным повреждением БМ гломерул (класс V)
(окраска серебром)

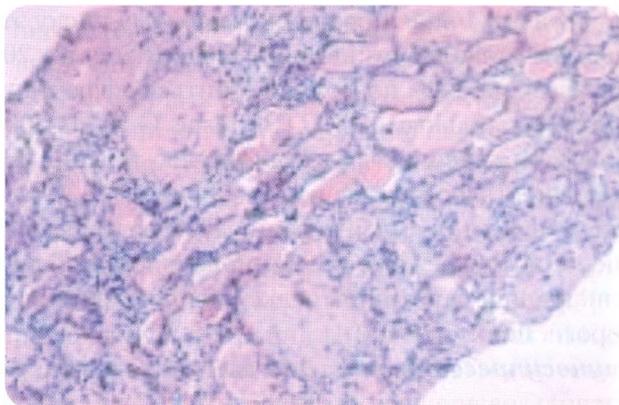


Рис. 17.10. Развитый склерозирующий ЛН (класс VI)

антикоагулянты (предпочтение сейчас отдается низкомолекулярным гепаринам), антиагреганты (дипиридамол, пентоксифиллин, клопидогрел) и другие препараты.

Терапия глюкокортикостероидами. ГКС — препараты первого ряда в лечении СКВ, в том числе ЛН. Используют ГКС короткого действия, рекомендуются именно преднизолон (метилпреднизолон менее эффективен). Доза преднизолона обычно 1–1,5 мг/кг (в зависимости от тяжести состояния, активности и варианта ЛН). При ЛН с НС используют принципы ГКС-терапии НС. В этих случаях доза преднизолона может составлять 2 мг/кг/сут (не более 70 мг/сут).

Лечение максимальной подавляющей дозой ГКС осуществляется в течение 6–8 нед. Более короткие курсы способствуют ранним рецидивам ЛН. После 6–8 нед. терапии начинается медленное снижение дозы преднизолона на 5–10% каждые 7–10–14–30 дней. Минимальная доза преднизолона 0,2–0,3 мг/кг/сут, обычно ее удается достичь к 6–12 мес. от начала терапии [Rose B.D. et al., 2004; Shur P.H., 2002].

К немедленным побочным эффектам терапии ГКС в подавляющих дозах относится АГ, постепенно развиваются системный остеопороз, экзогенный гиперкортицизм, снижение толерантности к глюкозе, нарушение роста и полового созревания, инфекционные осложнения. У части пациентов происходит формирование выраженных, иногда обезображивающих стрий.

Пульс-терапия глюкокортикостероидами предполагает внутривенное введение сверхвысоких доз метилпреднизолона в течение трех последующих дней, иногда через день. У детей дозу рассчитывают с учетом массы тела ребенка, и она составляет 10–30 мг/кг/сут. Использование предельно высоких доз (25–30 мг/кг) метилпреднизолона сопряжено с высоким риском тяжелой, труднокупируемой АГ [Mavragani C.P., 2003; Weisman M.H., 2001], психозами, судорогами, асептическим менингитом. Кроме того, использование предельно высоких доз ГКС «в пульсах» сопровождается более высоким риском развития инфекционных осложнений, которые в подавляющем большинстве случаев возникают в тече-

ние первого месяца жизни, причем особенно высокому риску этих осложнений подвержены больные с гипоальбуминемией [Flanc R.S. et al., 2005].

Внутривенное введение ГКС позволяет добиться эффекта у больных, резистентных к лечению пероральными ГКС [Bertiasias G. et al., 2008; Тареева И.Е., Краснова Т.Н., 2000]. Противопоказания для пульс-терапии ГКС: АГ, уремия, сердечная недостаточность, острый психоз.

Среди побочных эффектов пульс-терапии ГКС наиболее часто отмечаются тахикардия и гиперемия лица, реже — эмоциональное возбуждение, эйфория, бессонница, брадикардия и гипотония, редко — гипогликемия, сердечная недостаточность, судороги, психоз.

Терапия иммуносупрессантами. Для адекватного контроля за течением ЛН необходимо использование цитостатических средств, обладающих иммуносупрессивной активностью [Niaudet P., 2000; Hafeez F. et al., 2008].

Циклофосфамид — препарат выбора среди цитостатических средств, особенно если речь идет об активном ЛН, а также при СКВ с поражением ЦНС. Препарат относится к алкилирующим цитостатикам, оказывает иммуносупрессивное действие, снижает активность воспаления, подавляет пролиферацию фибробластов и тем самым тормозит развитие фиброза и склероза в почечной паренхиме.

ЦФ применяют при ЛН в сочетании с ГКС, преимущества комбинированной терапии ГКС и ЦФ доказаны для диффузного пролиферативного ЛН (IV класс, ВОЗ) в сравнении с монотерапией ГКС, а также при мембранозном ЛН (V класс ВОЗ) [Flanc R.S. et al., 2005]. Комбинация ГКС с ЦФ, способствуя поддержанию более стойкой и длительной ремиссии, позволяет максимально снизить дозу ГКС, принимаемых перорально (стероид-сберегающий эффект).

В клинической практике используют два различных режима введения циклофосфамида:

1. Пульс-терапия ЦФ — периодическое в/в введение сверхвысоких доз препарата. Распространенная схема — введение ЦФ 1 раз в 10 дней в течение первых 2 мес. в дозе 0,5–1,0 г/м², с последующим урежением введения препарата до 1 раза в месяц в течение как минимум 6 мес. (обычно до достижения ремиссии). Необходимость в таком введении, как правило, сохраняется в течение первого года после постановки диагноза (доза 0,5–1,0 г/м²), постепенно возможно перейти на введение ЦФ 1 раз в 3 мес. на протяжении 1,5–2 лет для поддержания ремиссии.
2. Ежедневный прием внутрь в дозе 1,0–2,5 мг/кг/сут до достижения снижения числа лейкоцитов в периферической крови в пределах $(3,5–4,0) \times 10^9/\text{л}$, но не ниже $3,0 \times 10^9/\text{л}$ в течение нескольких месяцев, с последующим снижением дозы на 30%.

При внутривенном пути введения ЦФ во время пульс-терапии необходимо уменьшение дозы препарата при параметрах скорости клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин. Если на 10–14-й день после введения ЦФ количество лейко-

цитов в крови становится менее $4,0 \times 10^9/\text{л}$, необходимо уменьшить дозу ЦФ при следующем введении на 25%.

Ранее полагали, что при сопоставимой эффективности в отношении ЛН и возможности контролировать экстраренальные поражения при СКВ ежедневный пероральный прием ЦФ (в педиатрической практике препарат хлорамбуцила) сопряжен с более частыми инфекционными осложнениями. Но, по данным метаанализа, статистически значимые различия в эффективности и частоте развития осложнений при пульс-терапии ЦФ и приемом внутрь отсутствовали [Денисов И.Н., 2004; Opastirakul S. et al., 2005].

Интермиттирующая пульс-терапия ЦФ в сочетании с ГКС является «стандартом лечения» диффузного пролиферативного ЛН (IV класс, ВОЗ), причем терапевтические схемы этой комбинации различны. Так, возможен и весьма эффективен более короткий (в течение 6 мес.) курс пульс-терапии ЦФ в дозе $0,5\text{--}1,0 \text{ г/м}^2$ в сочетании с пероральным приемом ГКС с дальнейшей заменой ЦФ на ММФ ($0,5\text{--}3,0 \text{ г/сут}$) или азатиоприн ($1\text{--}3 \text{ мг/кг/сут}$), при этом лечение ГКС продолжается. Пульс-терапия ЦФ позволяет преодолеть резистентность к традиционной ГКС-терапии, а также может быть использована в качестве альтернативного метода при необходимости проведения более активной терапии больным с уже имеющимися осложнениями ГКС, когда их дозу уже невозможно увеличить.

Высокодозная терапия ЦФ (50 мг/кг) с последующей трансплантацией костного мозга или без нее изучается как метод лечения наиболее тяжелых пациентов СКВ, резистентных к комбинированной терапии ГКС и цитостатическими средствами. Риск развития побочных эффектов ЦФ зависит от суммарной курсовой дозы препарата: при дозе, не превышающей 200 мг/кг , вероятность тяжелых побочных эффектов мала; при кумулятивной дозе выше 700 мг/кг риск побочных эффектов достоверно выше.

Среди побочных реакций ЦФ часто наблюдаются: тошнота, рвота, алоpecia, лейкопения, вторичная инфекция, редко — геморрагический цистит, анемия, недостаточность гонад, новообразования.

Лейкопения и нейтропения, развивающаяся во время терапии ЦФ, особенно в сверхвысоких дозах, требуют использования антибактериальных препаратов резерва, внутривенных иммуноглобулинов и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) для купирования нейтропении и профилактики фатальных инфекционных осложнений [Bertasias G. et al., 2008; Mavragani C.P. et al., 2003; Weisman M.H. et al., 2005].

«Синхронная» терапия — сочетание ПА и пульс-терапии ГКС — по мнению ряда исследователей позволяет в более короткие сроки значительно улучшить состояние больных быстро прогрессирующим ЛН, резистентным к комбинированной терапии ГКС и цитостатиками, а также обеспечить более быстрое развитие ремиссии у большинства больных с диффузным пролиферативным ЛН.

С другой стороны, рандомизированные исследования отдаленных результатов лечения (общей и почечной выживаемости) не выявили существенных

преимуществ включения ПА в схему лечения пациентов с ЦФ при лечении ЛН III и IV классов [Денисов И.Н., 2004].

Показаниями к «синхронной» терапии при ЛН считаются:

- высокоактивный нефрит (в особенности быстро прогрессирующий ЛН);
- отсутствие эффекта от комбинированной пульс-терапии ГКС и цитостатических средств;
- криоглобулинемия;
- наличие АФС, резистентного к стандартной терапии.

В пользу использования ПА (в последние годы применяется только мембранный ПА) свидетельствуют его доказанные эффекты удаления из крови ЦИК, снижение в сыворотке уровня IgG, медиаторов воспаления, восстановление фагоцитарной активности, повышение естественного клиренса патологических макромолекул, восстановление чувствительности рецепторов клеток к ИСП (при резистентности к ним).

Критики ПА в то же время говорят о том, что перечисленные выше эффекты могут быть кратковременными, и вслед за некоторым улучшением после ПА развивается феномен «рикошета» — повышенный синтез антител и образование ЦИК с подъемом их уровня выше исходного не только в русле, но и в почках, ввиду чего ПА следует обязательно сочетать с пульс-терапией ЦФ и ГКС (метилпреднизолон).

Побочные эффекты «синхронной» терапии: тяжелая гипотензия, аллергические реакции на плазмозамещающие жидкости, гипогаммаглобулинемия, развитие цитопенических реакций и инфекционных осложнений.

Азатиоприн относится к классу антиметаболитов, обладает цитостатической активностью, в настоящее время его назначают для поддержания индуцированной ЦФ ремиссии ЛН, что способствует уменьшению числа рецидивов заболевания и позволяет уменьшить потребность больных в ГКС. Азатиоприн в сочетании с ГКС можно применять в качестве стартовой терапии мембранозного ЛН, такие стандарты используются во взрослой клинике [Niaudet P., 2000; Денисов И.Н., 2004]. Терапевтическая доза азатиоприна составляет 1,0–3,0 мг/кг/сут (число лейкоцитов в крови не должно быть ниже $5,0 \times 10^9/\text{л}$). Эффект лечения развивается медленно и отчетливо проявляется через 5–12 мес. В настоящее время положения, основанные на данных метаанализа, свидетельствующие о меньшей (в сравнении с ЦФ) эффективности азатиоприна в отношении почечной выживаемости и способности поддерживать ремиссию ЛН, начали подвергаться ревизии. Оказалось (и подтверждено результатами многоцентровых исследований), что пульс-терапия ЦФ в низких дозах (6 сеансов пульс-терапии ЦФ в дозе 500 мг на введение) с последующим переходом на азатиоприн сопоставима по эффективности с высокодозной пульс-терапией ЦФ с последующим переходом на его ежеквартальный прием. Эти результаты заставляют серьезно задуматься о ревизии имеющихся стандартов лечения ЛН [Подчерняева Н.С., 2006; Денисов И.Н., 2004].

Побочные эффекты азатиоприна включают лейкопению, диспепсические проявления, недостаточность яичников, повреждения печени, развитие вторичных инфекционных осложнений.

Циклоспорин А является селективным ИСП, преимущественно влияющим на Т-клеточный иммунитет. Эффективность этого препарата при гломерулонефрите в многоцентровых исследованиях у детей детально изучена и все еще продолжает изучаться [Lehman T.J.A. et al., 2000]. Начальная доза ЦсА составляет 3,0–3,5 мг/кг/сут, при ее хорошей переносимости рекомендуется увеличить дозу ЦсА до 4,5 мг/кг/сут. При этом необходим мониторинг ЦсА в крови: концентрация препарата C_0 не должна превышать 150 нг/мл. Клинический эффект обычно отмечается в конце 5–6-й недели лечения, при достижении ремиссии дозу ЦсА постепенно уменьшают до поддерживающей: 2,5 мг/кг/сут. Препарат используется в комбинации с преднизолоном и подключается к терапии сразу после проведения пульс-терапии ЦФ или на этапе ежемесячного введения ЦФ: переход с ЦФ на ЦсА. Показанием к назначению ЦсА при ЛН считают наличие СРНС или рецидивирующего СЗНС, в первую очередь обусловленного мембранозным ЛН. ЦсА используют и в качестве альтернативного препарата в случае неэффективности традиционных алкилирующих лекарственных средств [Тареева И.Е., Краснова Т.Н., 2000] и антиметаболитов или при невозможности их использования (из-за цитопении, например), особенно у больных с выраженными побочными эффектами ГКС.

Комбинация ЦсА с ГКС сопоставима по эффективности с комбинацией перорального ЦФ с ГКС в лечении ЛН III и IV типов (ВОЗ). По нашим данным, ЦсА позволяет снизить дозу преднизолона, что особенно важно для лиц с побочными эффектами ГКС.

Под влиянием ЦсА у взрослых пациентов с ЛН отмечались длительные ремиссии, уменьшение протеинурии, снижение класса морфологических изменений с IV на III, однако были получены весьмастораживающие данные о том, что несмотря на достоверное уменьшение признаков активности нефрита по данным биопсий, индекс склерозирования почечной паренхимы увеличивался. Поэтому ЦсА рекомендуется при медленно прогрессирующих формах ЛН, протекающих без тяжелой АГ и без изначально выраженных признаках склероза почечной ткани.

ЦсА в сочетании с ГКС существенно уменьшает уровень протеинурии, но потенциально нефротоксичен (способствует повышению уровня креатинина сыворотки крови, гиперкалиемии и АГ). Как правило, АГ во время приема ЦсА развивается у лиц, уже имевших ее ранее, и в качестве мер профилактики этого синдрома и в целях защиты почечной артериолы пациенты должны получать блокаторы кальциевых каналов, желателно II поколения [Игнатова М.С., Курбанова Э.Г., 2000; Игнатова М.С. и др., 2003]. При уменьшении дозы или отмене препарата возможны рецидивы, т.е. развитие «циклоспориновой зависимости», в этих случаях возможно провести пульс-терапию ЦФ после отмены ЦсА или назначить азатиоприн.

Побочные эффекты ЦсА хорошо изучены: это нефротоксичность, анорексия, тошнота, рвота, тремор, парестезии, головные боли, депрессия и сонливость, иногда гипертрихоз, гипертрофия десен, нарушения толерантности к глюкозе, увеличение уровня пролактина и снижение тестостерона в крови, гинекомастия, артериальные и венозные тромбозы, жировой гепатоз. На самом деле, как свиде-

тельствует наш опыт применения ЦсА у пациентов с ЛН, развитие перечисленных побочных эффектов ЦсА встречается не столь часто, как ожидалось.

Метотрексат относится к группе антиметаболитов, обладает дозозависимым иммуносупрессивным и противовоспалительным эффектами. В нефрологии, особенно детской, использование препарата является пока редкостью. В то же время в литературе появились результаты пилотных исследований, свидетельствующие об эффективности метотрексата в лечении ЛН у детей [Lehman T.J.A. et al., 2000; 2004]. Комбинированная внутривенная пульс-терапия ЦФ (750–1000 мг) и метотрексатом (50–300 мг/м²/мес.), вводимых в один день ежемесячно в течение 9 мес., позволила добиться ремиссии диффузного пролиферативного ЛН, резистентного или рецидивирующего при использовании пульс-терапии ЦФ.

Побочные эффекты метотрексата включают диспепсию, гепатотоксичность, стоматит, лейкопению, тромбоцитопению, мегалобластную анемию. Достоверное снижение частоты и выраженности побочных реакций отмечается при назначении фолиевой кислоты.

Микофенолата мофетил — снижает пролиферацию В- и Т-лимфоцитов и, соответственно, продукцию антител и генерацию цитотоксических клеток. ММФ нарушает структуру молекул адгезии, играющих роль в патогенезе воспаления, и уменьшает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, предупреждая развитие фиброза. ММФ влияет на пролиферацию нейтрофилов в меньшей степени, что определяет высокую селективность действия препарата и его меньшую токсичность в сравнении с другими ИСП. ММФ может быть использован как для индукции, так и для поддержания ремиссии ЛН. Его назначают внутрь, терапевтическая доза у взрослых составляет 2–3 г/сут с учетом переносимости препарата (в два приема с интервалом в 12 ч), поддерживающая доза составляет 1,0 г/сут. Рекомендуемые дозы для детей колеблются в диапазоне 24–32 мг/кг/сут [Schur P.H., 2002]. Гистологические исследования почечной ткани показали, что 6-месячный курс лечения ММФ способствует более отчетливому снижению выраженности гломерулосклероза, уменьшению гломерулярных иммунных депозитов и микротромбозов по сравнению с пациентами, получавшими ЦФ [Lenz O. et al., 2005].

В целом, по данным ряда исследований, ММФ не уступает классическим методам терапии ЛН по частоте достижения ремиссии и сохранности функции почек и может быть использован в случаях резистентности к ЦФ в качестве альтернативного препарата во время индукционной терапии ЛН [Ginzler E.M. et al., 2005; Chan T.M. et al., 2005; Lenz O. et al., 2005]. Кроме того, препарат может быть назначен при невозможности проводить лечение ЦФ из-за развития его тяжелых побочных эффектов.

ММФ может быть использован и для поддержания ремиссии нефрита после завершения 6-месячного курса лечения ЦФ. Показано, что короткий курс пульс-терапии ЦФ с последующим применением азатиоприна или ММФ имеет преимущества над длительной пульс-терапией ЦФ в снижении риска развития ХПН, летального исхода и отличается меньшей частотой развития тяжелых инфекционных осложнений и аменореи [Hu W. et al., 2002].

ММФ в сочетании с ГКС обладает сходным с ЦФ в сочетании с ГКС влиянием на уровень протеинурии, способствует снижению уровня сывороточного креатинина и может быть так же эффективен, как пульс-терапия ЦФ, в лечении очагового диффузного пролиферативного ЛН (III и IV класс, по классификации ВОЗ, соответственно) при меньшей токсичности и сходной частоте развития инфекционных осложнений [Ginzler E.M. et al., 2005]. Сведения о применении ММФ у детей с СКВ очень немногочисленны. В литературе имеются результаты пилотных исследований, свидетельствующие об успешном применении ММФ в лечении тяжелого нефрита у детей с СКВ, в том числе у части пациентов, резистентных к комбинированной терапии ГКС в сочетании с ЦФ, азатиоприном или ЦсА [Lenz O. et al., 2005; Paredes A., 2007]. Побочные эффекты ММФ включают диспепсические расстройства, цитопению, развитие вторичной инфекции.

Внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) — препараты нормального полиспецифического Ig, полученного из пула сывороток нескольких тысяч доноров. Применение ВВИГ при СКВ основано на следующих механизмах его действия: обратимой блокаде Fc-рецепторов клеток ретикулоэндотелиальной системы; Fc-зависимой обратной ингибиции синтеза аутоантител В-лимфоцитами; модуляции супрессорной и хелперной активности Т-лимфоцитов; интерференции с комплементзависимым повреждением ткани; модуляции синтеза и функциональной активности провоспалительных цитокинов и адгезивных молекул, возможности изменять структуру и растворимость ЦИК, дезагрегации тромбоцитов, подавлении развития аутоиммунных и токсических реакций, вызванных суперантигенами некоторых микроорганизмов [Подчерняева Н.С., 2006].

Методики применения ВВИГ не стандартизированы. Курсовая доза препаратов составляет 0,8–2,0 г/кг, ее вводят обычно в/в в 2–3 приема в течение 2–3 дней. Возможно введение через день для профилактики и лечения оппортунистической инфекции при СКВ, протекающей с умеренной активностью, достаточно дозы 0,4–0,5 г/кг.

ВВИГ позволяет снизить дозу пероральных ГКС, необходимую для достижения и поддержания ремиссии [Cameron S.J., 1999; Perez C. et al., 2002].

ВВИГ при СКВ активно применяют для лечения и профилактики инфекционных осложнений, особенно при лейко- и нейтропении. В этом случае наиболее эффективен пентаглобин (единственный из ВВИГ, обогащенный IgM) против широкого спектра возбудителей грампозитивных и негативных возбудителей.

При доказанной цитомегаловирусной инфекции используют специфический внутривенный иммуноглобулин — цитотект.

В литературе имеются данные об эффективности ВВИГ в комплексном лечении пролиферативного ЛН, в том числе у пациентов, резистентных к традиционному лечению, в последующем эффективность ВВИГ в данной ситуации была подвергнута сомнению.

Побочные эффекты ВВИГ: озноб, головная боль, тошнота, повышение температуры тела, аллергические реакции, боли в спине, редко спазмы АД, в единичных случаях анафилактический шок.

Такролимус — относительно новый селективный ИСП, как ЦсА и ММФ. Такролимус — препарат с доказанной эффективностью в трансплантологии. В России зарегистрирован препарат «Програф». Препарат является ингибитором кальциневрина, обладает эффектом снижать синтез Т-клетками ИЛ-2 и γ -ИФН. Имеются данные об эффективности такролимуса при идиопатическом нефротическом синдроме, резистентном к ГКС и ЦсА, при СЗНС, а также при нефротическом синдроме у детей с гломерулонефритом и ФСГС или НСМИ [Pennesi M. et al., 2003; Loeffler K. et al., 2004] (см. главу 16). Терапевтические дозы такролимуса 0,1 мг/кг/сут, обычно препарат принимают 2 раза в день. Сравнительно недавно появились сообщения о высокой эффективности такролимуса при мембранозном ЛН с НС при СКВ (класс V). Кроме того, такролимус продемонстрировал свою эффективность в качестве инициальной терапии диффузного пролиферативного ЛН [Miyayama M. et al., 2006; Miao I. et al., 2006]. Побочные эффекты и осложнения терапии такролимусом продолжают изучаться.

Лечение СКВ с антифосфолипидным синдромом. Обязательные средства для лечения этой патологии — антикоагулянты, антиагреганты (дипиридамол, низкие дозы аскорбиновой кислоты). Устраняя тромбозы в системе микроциркуляции почек, эти препараты восстанавливают почечный кровоток, способствуя тем самым полному или частичному восстановлению функции почек.

В лечении СКВ с эпизодами тромбозов используют как прямые антикоагулянты (гепарин, низкомолекулярные гепарины: кливарин, фраксипарин, надропарин кальция), инактивирующие факторы свертывания крови, так и непрямые (варфарин) [Bertiasias G. et al., 2008; Подчерняева Н.С. и др., 2006].

Трансплантация почки у пациентов с ЛН. В терминальной стадии ХПН у пациентов с ЛН проводят трансплантацию почки, в США этой операции в конечном итоге подвергаются около 6% взрослых пациентов с СКВ. Результаты трансплантации сопоставимы с таковыми при других ГН, однако отмечают, что при АФС высок риск тромбозов, отторжения трансплантата, при появлении экстраренальных поражений необходима активная иммуносупрессивная терапия СКВ [Bertiasias G. et al., 2008].

Новые методы лечения ЛН возможно будут включать применение препаратов, используемых в трансплантологии: флюдарабина, кладрибина. Появляются сообщения о применении ретуксимаба при рефрактерном к стандартной терапии ЛН у детей. Результаты применения этого относительно нового препарата обнадеживающие [Fargue S., 2007; Nwobi O. et al., 2008; Podolskaja A. et al., 2008]. Поиск новых схем и препаратов для лечения ЛН у детей сейчас связан не только с решением задач эффективности терапии, преодоления резистентности, но и направлен на снижение токсичности ИСТ.

Прогноз. В течение последних десятилетий прогноз при СКВ существенно улучшился, что изменило представление о СКВ как о фатальном заболевании. В настоящее время при адекватном лечении показатели 5-летней выживаемости больных СКВ с поражением и без поражения почек достигают 90–100% [Bertiasias G. et al., 2008; Соболева М.К., 2003].

Таким образом, среди вторичных ГН особое место занимает ЛН. Прежде всего это связано с наибольшей распространенностью среди системных заболеваний соединительной ткани у детей именно СКВ. При этом у детей развитие СКВ, как правило, протекает с ЛН. Люпус-нефрит нередко является первым манифестирующим синдромом при СКВ у детей и может длительно восприниматься как первичный ГН, так как отсутствуют экстраренальные синдромы заболевания. Важно и то, что СКВ и ЛН «молодеет» и нередко развивается у детей предпубертатного периода. И наконец, несомненно существенно, что современная терапия ЛН у детей оказывается результативной, что проявляется увеличением продолжительности жизни пациентов и возможностью своевременного проведения заместительной терапии.

Глава 18

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТАХ

М.К. Соболева

Васкулиты — гетерогенная группа заболеваний, патогенетическую сущность которых составляет воспаление и некроз сосудистой стенки, приводящий к ишемическим изменениям органов и тканей. Поскольку при васкулитах поражаются сосуды любого типа, калибра и локализации, а в основе патогенеза самого воспаления могут лежать самые разнообразные патогенетические механизмы, спектр клинических проявлений и характер поражения того или иного органа, включая почки, может быть разнообразным. Неоднородны и сосудистые поражения почек при системных васкулитах (СВ). Но если развивается ГН, то он является вторичным по отношению к системной патологии сосудов, поэтому носит название вторичного ГН в сравнении с первичным, являющимся единственным и основным проявлением патологического процесса. СВ относятся к числу наиболее тяжелых форм хронической патологии человека [Насонов Е.Л. и др., 1999].

Одно из первых клинических и морфологических описаний СВ, проявляющегося воспалением и утолщением артериальной стенки с образованием узлов и аневризм, названного «узелковым полиартериитом» (УП), принадлежит А. Kussmaul и R. Maier (1866). К середине XX в. были описаны практически все известные сейчас нозологические формы СВ и стало понятно, что клинкоморфологические изменения при них отличны от УП. Васкулиты могут быть локальными (поражающими один орган) и системными (генерализованными), вызывающими тяжелое (иногда фатальное) повреждение нескольких органов. Стало очевидным, что васкулиты могут быть первичными, т.е. возникающими в отсутствие сопутствующей патологии, и вторичными, являясь проявлением других заболеваний, в первую очередь ревматических, аутоиммунных, а также при инфекционной и онкологической патологии [Jenette J.C. et al., 1994].

Классификация. В основу современной классификации СВ у взрослых (эта классификация принята и взята за основу педиатрами) положено их разделе-

ние по калибру пораженных сосудов (табл. 18.1). Кроме того, при определении нозологической формы СВ должны учитываться классификационные признаки, данные международной группой экспертов по разработке номенклатуры СВ [Chapel Hill Consensus Conference, 1993]. Поскольку СВ характеризуются чрезвычайным разнообразием клинических проявлений, а типичные нарушения нередко отсутствуют, в большинстве случаев наличие СВ и его форма устанавливаются при гистологическом исследовании. Описано несколько основных гистологических типов СВ с преимущественным поражением сосудов определенного калибра (табл. 18.2). Однако морфологическое исследование биоптатов тканей не всегда позволяет выявить наличие самого васкулита и установить его форму. Следует помнить о возможности локального повреждения сосудов и о том, что характер воспалительного инфильтрата не всегда ассоциируется с определенным калибром пораженного сосуда и во многих случаях выявляются смешанно-клеточные инфильтраты.

Таблица 18.1

Классификация системных васкулитов (по J.C. Jannette et al., 1994)

Васкулиты крупных сосудов	Васкулиты сосудов среднего калибра	Васкулиты сосудов мелкого калибра
Гигантоклеточный (височный) артериит Артериит Такаясу	Узелковый полиартериит (классический) Болезнь Kawasaki	Гранулематоз Вегенера Синдром Черджа–Стросса Микроскопический полиангиит (полиартериит) Болезнь Шенлейна–Геноха Эссенциальный криоглобулинемический васкулит Кожный лейкоцитокластический васкулит

Таблица 18.2

Классификация системных васкулитов (по J.T. Lie, 1994)

Первичные васкулиты	Вторичные васкулиты	Васкулопатии (псевдоваскулиты)
<p><i>I. Васкулиты с преимущественным поражением сосудов крупного, среднего и мелкого калибра</i></p> <ol style="list-style-type: none"> Артериит Такаясу Гигантоклеточный (височный) артериит Изолированный ангиит центральной нервной системы <p><i>II. Васкулиты с преимущественным поражением сосудов среднего и мелкого калибра</i></p> <ol style="list-style-type: none"> Узелковый полиартериит Синдром Черджа–Стросса Гранулематоз Вегенера 	<ol style="list-style-type: none"> Инфекционные ангииты Васкулиты при ревматических болезнях Лекарственный васкулит Васкулиты при смешанной криоглобулинемии Васкулит, ассоциирующийся с опухолями Гипокомлементемический уртикарный васкулит Васкулиты при пересадке органов 	<ol style="list-style-type: none"> Поражение сосудов при миксеме Поражение сосудов при эндокардите Синдром Снедона

Продолжение ↗

Окончание табл. 18.2

Первичные васкулиты	Вторичные васкулиты	Васкулопатии (псевдоваскулиты)
<p><i>III. Васкулиты с преимущественным поражением сосудов мелкого калибра</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Микроскопический полиангиит 2. Болезнь Шенлейна–Геноха 3. Кожный лейкокластический васкулит <p><i>IV. Смешанные состояния</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера) 2. Синдром Когана 3. Болезнь Kawasaki 		

Из группы СВ в детском возрасте наиболее часто встречается болезнь Шенлейна–Геноха, которая поэтому описывается отдельно. В детском возрасте может развиться УП (классический и ювенильный), полиартериит с поражением легких (синдром Черджа–Стросса), микроскопический полиартериит (МПА), слизисто-кожный лимфонулярный синдром (Kawasaki), гранулематоз Вегенера, болезнь (синдром) Бехчета, неспецифический аортоартериит Такаясу [Лыскина Г.А., 2004; Hirsch R., 2008].

Этиология и вопросы патогенеза. Этиология большинства первичных СВ неизвестна, в то же время совершенно ясно, что СВ развиваются у детей с измененной реактивностью. Предполагается, что практически любые инфекционные агенты способны вызвать воспалительные реакции в сосудах различного калибра [Mandell V., Calabrese L., 1998]. Несмотря на естественную резистентность сосудистой стенки к проникновению в нее микроорганизмов, в определенных ситуациях возможна ее колонизация микробами. Происходит инфицирование из сосудистого русла или близлежащих тканей, которое сопровождается иммунологически опосредованным или токсическим повреждением клеток эндотелия и других структур сосудов. Среди факторов, способствующих развитию СВ, для детей представляются наиболее значимыми частые острые инфекционные болезни, очаги хронической инфекции, лекарственная аллергия, наследственная предрасположенность к сосудистым или ревматическим заболеваниям. Наиболее частой формой СВ, связанных с инфекциями, является васкулит мелких сосудов кожи (обычно лейкоцитокластический кожный васкулит), включая геморрагический васкулит, реже развивается доброкачественный уртикарный васкулит. Предполагают, что в развитии СВ принимают участие различные антигены: бактериальные (чаще грамположительные), вирусные (гепатит В, С, парвовирус В19, цитомегаловирус, ВИЧ и др.), паразитарные (аскаридоз, стронгилоидоз). Вирус гепатита С рассматривается как возможный этиологический фактор криоглобулинемической пурпуры, узловатая эритема ассоциируется со стрептококковой, иерсиниозной, туберкулезной инфекцией, рядом грибковых заболеваний. При гранулематозе Вегенера развитию заболевания или его обо-

стрению часто способствует *St. aureus*. В различных этнических группах частота обнаружения поверхностного антигена вируса гепатита В колеблется от 6 до 75%, причем у трети больных с СВ выявляются антитела к этому возбудителю [Лыскина Г.А., 1994].

Роли аллергии и инфекции в патогенезе СВ обсуждаются в литературе с различными акцентами. Значение генетических факторов также велико и особенно серьезные доказательства генетической предрасположенности получены при гигантоклеточном артериите, который ассоциируется с носительством HLA DR4. Данные, касающиеся иммуногенетических маркеров СВ, суммированы в табл. 18.3 [Насонов Е.Л. и др., 1999]. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в изучении СВ, патогенетические механизмы, лежащие в их основе, расшифрованы не до конца. Считается, что при СВ в развитии повреждения сосудов одновременно участвуют несколько иммунных, а возможно, и неиммунных механизмов (табл. 18.4) [Csrnok H., Gross W., 2003; Avcin T., 2008].

Таблица 18.3

Иммуногенетические маркеры васкулитов

Нозологическая форма	HLA
Узелковый полиартериит	–
Синдром Черджа–Стросса	–
Геморрагический васкулит	HLA-A10, B18, Bw35
Гранулематоз Вегенера	HLA-B7, B8, DR2
Болезнь Кавасаки	HLA-Bw22 (в Японии); HLA-Bw51 (в США)
Болезнь Бехчета	HLA-B51, DRw52
Облитерирующий тромбангиит	HLA-A9, B5; HLA-DR4
Гигантоклеточный артериит	Основные (HLA-DRB1*04); Второстепенные (HLA-DRB*03; DRB1*08; DRB1*13)
Болезнь Такаясу	Япония: HLA-Bw52, HLA-DRB1*1502; DRB5*0102; DQA1*0103; DQB1*0601; DPB1*0901 (положительная связь); HLA-DRB1*0405 (отрицательная связь) Северная Америка: положительная связь – отсутствует; HLA-DR1 (отрицательная связь)
Болезнь Бехчета	HLA-B51 (в Японии и Израиле)

Таблица 18.4

Основные иммунные механизмы развития системных васкулитов (по В. Наунес, 1992)

Васкулиты, ассоциирующиеся с иммунными комплексами	Болезнь Шенлейна–Геноха Васкулит при СКВ и РА Инфекционные васкулиты Болезнь Бехчета Криоглобулинемический васкулит Сывороточная болезнь Паранеопластический васкулит
---	---

Продолжение ⇨

Окончание табл. 18.4

Васкулиты, ассоциирующиеся с органоспецифическими антителами	Синдром Гудпасчера (антитела к БМ клубочков почек и легких) Болезнь Kawasaki (антитела к эндотелию)
Васкулиты, ассоциирующиеся с АНЦА	Гранулематоз Вегенера Микроскопический полиартериит Синдром Черджа–Стросса Классический узелковый полиартериит (редко) Некоторые лекарственные васкулиты
Клеточно-опосредованные	Болезнь Хортона Болезнь Такаюсу Гранулематоз Вегенера

Вероятность вовлечения почек при СВ как у взрослых, так и у детей чрезвычайно высока. Следует иметь в виду, что именно поражение почек является классификационным признаком подавляющего большинства СВ. Для того чтобы понимать характер поражения внутренних органов, в том числе почек, при СВ весьма полезно в практической деятельности ориентироваться на знания о типах васкулитов в зависимости от калибра пораженных сосудов (табл. 18.5).

Таблица 18.5

Гистологические типы васкулитов в зависимости от калибра пораженных сосудов (по J. Lie, 1991)

Гистологические данные	Прототип	Калибр пораженных сосудов			
		крупные артерии	средние артерии	мелкие артерии и артериолы	вены и венулы
Гранулематозный ангиит	Вторичный артериит, артериит Такаюсу	+++	+++	+	+
Облитерирующий тромбангиит	Болезнь Бюргера	+	+++	+++	+++
Некротизирующие васкулиты	Узелковый полиартериит	–	+++	+++	+
Эозинофильный васкулит	Синдром Черджа–Стросса	+	++	+++	++
Лейкоцитокластический васкулит	Уртикарный васкулит	–	–	+++	+++
Лимфоцитарный васкулит	Узловая эритема	–	++	+++	++

Узелковый полиартериит. Поражение почек встречается у 60–80% больных узелковым полиартериитом, причем при классическом УП преобладает сосудистый тип почечной патологии, воспалительные изменения затрагивают междольковые артерии и реже артериолы. Полагают, что развитие ГН нехарактерно при УП, а быстрое нарастание почечной недостаточности связано с множественными

инфарктами почек [Семенкова Е.Н., 2000]. Характерные изменения мочевого осадка при УП — микрогематурия и не превышающая 3 г/л протеинурия. У большинства пациентов наблюдается не связанная с мочевой инфекцией лейкоцитурия. АГ у детей с УП считается непременным атрибутом болезни и входит в его классификационные критерии, причем на ранних (в течение первых месяцев от дебюта) стадиях болезни развитие АГ связано с васкулитом или инфарктом почки, на поздних стадиях — с вторичным поражением клубочков. По данным ультразвуковой доплерографии, изменения в артериях почек выявляются у 60% больных, при этом в половине случаев они представлены стенозами сосудов [Rapitone N., Salvarani C., 2006; Hirsch R., 2008]. Быстро прогрессирующий вариант ГН при УП развивается редко, у взрослых в 3% случаев, еще реже (1%) у взрослых встречается разрыв аневризмы почечных сосудов с образованием околопочечной гематомы. У пациентов с УП, связанным с инфекцией вирусом гепатита В, само заболевание может протекать более агрессивно, АГ более выражена и чаще, чем при классическом УП, встречаются инфаркты почек.

Микроскопический полиангиит. Поражение почек при МПА встречается в 100% случаев и ГН входит в число классификационных критериев болезни. Наиболее часто при МПА поражаются легкие, почки и кожа. В патогенезе данного заболевания особую роль отводят пАНЦА (АНЦА с перинуклеарным свечением), в отличие от гранулематоза Вегенера, где патогенетическая роль отводится антителам к протеиназе 3, которые вызывают цитоплазматическое свечение (цАНЦА) [Насонова В.А., Бунчук Н.В., 1997]. Особенность поражения почек при МПА — высокая частота развития БПГН, НС встречается только у 35% взрослых, причем АГ (в отличие от УП) не бывает выраженной [Wilfner S. et al., 2004; Peco-Antic A. et al., 2008]. Результаты нефробиопсии свидетельствуют о развитии гломерулита с массивной инфильтрацией сегментоядерными лейкоцитами, некротизирующего ГН. Попытки внедрения неинвазивных методов исследования показали, что при МПА может оказаться полезным исследование матриксных металлопротеиназ в моче, так как их уровень соответствует степени инфильтрации паренхимы почек АНЦА [Sanders J. et al., 2007]. БПГН встречается при МПА более чем у половины больных (чаще, чем при других СВ), причем отмечают более быстрое развитие уремии и гематурии в сравнении с проявлениями НС у таких больных. Сведений о 5-летней почечной выживаемости у детей в литературе нам не встретилось, у взрослых с МПА этот показатель колеблется от 55 до 26%. Заболевание нередко имеет маску БПГН, с чем пришлось столкнуться в нефрологическом отделении МНИИ П и ДХ.

Маша З., 13 лет, поступила под наблюдение клиники через полгода от начала заболевания. При диспансеризации в январе 2004 г. выявлена гематурия и потеря белка с мочой в количестве 0,099 г/л. Госпитализирована в местную больницу в связи с явлениями риносинусита. Белок в моче — 1 г/л. Выявлена гипергаммаглобулинемия и креатинин крови — 90 мкмоль/л. При дальнейшем наблюдении отмечалось повышение потери белка с мочой до 1,5 г/л, что явилось основанием для госпитализации в нефрологическую клинику Института. При поступлении: самочувствие удовлетворительное, отеков нет, АД 160/110 мм рт. ст., креатинин крови 235 мкмоль/л, мочевина 9 ммоль/л, СКФ

по Шварцу — 24,9 мл/мин. Потеря белка с мочой возрасла до 5,2 г/л. Отмечены лейкоцитоз, нейтрофилез, лимфопения, анемия, повышение СОЭ, гиперкоагуляция. При УЗИ выявлена плохая дифференцировка паренхимы почек на корковый и медуллярный слои, экзогенность паренхимы почек выше экзогенности печени. Повышены циркулирующие иммунные комплексы крови, определен ревмофактор, незначительное повышение антител к ds-ДНК. Одновременно у девочки выявлен аутоиммунный тиреодит и хронический папагастрит с эрозивным дуоденитом.

Применение посиндромной терапии не сопровождалось улучшением состояния. Потеря белка с мочой увеличилась до 10 г/сут, уровень креатинина крови возрос до 529 мкмоль/л, снизилась СКФ до 14 мл/мин. Появилась и нарастала анемия, выявились симптомы альвеолита, присоединились носовые кровотечения. Развился отечный синдром нефротического типа. Повторное иммунологическое обследование выявило пАНЦА в титре 1:160. Поставлен предположительный диагноз: быстропрогрессирующий ГН, ХПН 2-й ст., системный васкулит.

При нефробиопсии: ГН с полудуниями, диффузная зернистая и гиалиново-капельная дистрофия канальцевого эпителия (рис. 18.1). Очаговая инфильтрация интерстиция мононуклеарными клетками при световой микроскопии. При иммунофлюоресценции: линейное свечение С3, IgG, IgM. При ЭМ: ГБМ слегка утолщена, капилляры спавшиеся, пролиферация эпителиальных клеток, фокальное расширение субэндотелия.

Заключение: экстракапиллярный ГН как осложнение анти-ГБМ нефрита. Таким образом, на основании клинических данных, говорящих о быстропрогрессирующем ГН, наличии альвеолита, геморрагического синдрома, лабораторных признаков в виде высокого титра пАНЦА и коагулопатии потребления, а также экстракапиллярного ГН поставлен диагноз: микроскопический полиангиит, быстропрогрессирующий ГН, ХПН. Установление диагноза было возможно лишь при сопоставлении клинико-морфологических данных. Девочка находилась на постоянном перитонеальном диализе, получала ренопротекторы и готовилась к почечной трансплантации [Агапов Е.Г. и др., 2007].

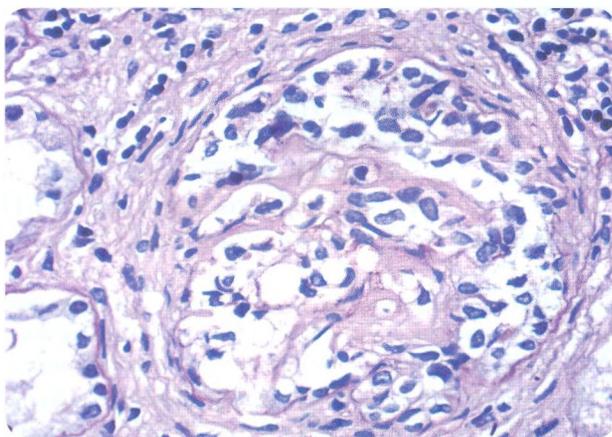


Рис. 18.1. Данные нефробиопсии больной М. Диагноз: Микроскопический полиангиит, быстропрогрессирующий гломерулонефрит (морфологически экстракапиллярный гломерулонефрит), хроническая почечная недостаточность (гематоксилин и эозин, $\times 40$)

Гранулематоз Вегенера. У детей казуистически редкое заболевание. При этом виде СВ, как и при МПА, развивается АНЦА-ассоциированный ГН, причем последний представляет одно из трех (помимо обязательного васкулита верхних дыхательных путей и легких) типичных проявлений гранулематоза Вегенера [Ном Ch., 2008]. Обычно тяжесть ГН соответствует тяжести поражения дыхательных путей или не превосходит таковую, но в некоторых случаях поражение дыхательной системы может быть не столь манифестно, как ГН. Для диагноза данного вида СВ важно обнаружение в сыворотке крови и лаважной жидкости АНЦА к протеиназе 3, которые в активную фазу болезни выявляются более чем у 90% больных. Важно знать, что типичную для гранулематоза Вегенера гранулему в почках можно и не обнаружить, тогда как при гистологическом исследовании слизистой оболочки носа, носоглотки, легкого, как правило, обнаруживаются типичные для данного вида СВ некротизирующий васкулит с гранулематозом [Valentini P. et al., 1998].

Поражение почек проявляет себя более или менее выраженным мочевым синдромом, в котором гематурия (иногда макрогематурия) отражает активность процесса, встречается и протеинурия, иногда превышающая 3 г/л [Семенкова Е.Н., 2000].

Некротизирующий васкулит мелких и средних артерий с быстро развивающимся фибриноидным некрозом, деструкцией, массивными полиморфноклеточными инфильтратами (в их составе Т-клетки), отложениями депозитов Ig часто линейного характера определяются при ИФ [Jennette J. et al., 1994]. Важнейшая роль в повреждении БМ отводится ферментам, высвобождающимся при дегрануляции нейтрофилов, которые инфильтрируют клубочек. Некротические повреждения почек могут носить характер сегментарных или фокальных, при биопсии может быть выражен и пролиферативный характер воспаления, локализующийся в интерстициальной ткани. По опыту отечественных авторов, наблюдавших взрослых с гранулематозом Вегенера, БПГН развивается с несколько меньшей, чем при МПА, частотой, его проявлением бывает НС, олигурия и, в отличие от УП, мягкая АГ.

Наибольшие трудности представляет дифференциация гранулематоза Вегенера от синдрома Гудпасчера. При последнем, так же как и при гранулематозе Вегенера, обнаруживают депозиты Ig, откладывающиеся линейно. Обнаружение депозитов IgG в гломерулах и антител к базальной мембране клубочков — типично для синдрома Гудпасчера. По сравнению с ГН, характерным для синдрома Гудпасчера, гломерулит при гранулематозе Вегенера является «малоиммунным» [Patel A., Lehman Th., 2008].

Синдром Черджа–Стросса (Churg–Strauss Syndrome). В последние годы развитие данного синдрома представляется не столь редким, как считалось ранее. В настоящее время считается, что поражение почек отмечается у детей не более чем в 10% случаев [Boyer D. et al., 2006]. Определение синдрома Черджа–Стросса после 1994 г. практически не изменилось, настоящее заболевание представляет собой эозинофильное, гранулематозное воспаление респираторного тракта и некротизирующий васкулит, поражающий сосуды мелкого и среднего калибра, часто сочетающийся с астмой и эозинофилией. Под последней понимают коли-

чество эозинофилов в мазке периферической крови 10% и более [Wang S. et al., 2000]. В то же время отсутствие эозинофилии не исключает диагноза болезни Черджа–Стросса, некоторые клиницисты наблюдали пациентов без нее, но с выраженной эозинофильной инфильтрацией тканей. Отмечается корреляция с тяжестью поражения сосудов и эозинофилии, но не с уровнем IgE, которые могут быть повышенными у части больных. У подавляющего числа пациентов детского возраста с данным СВ обнаруживают пАНЦА, реагирующие с миелопероксидазой. О синдроме Черджа–Стросса можно думать, когда у больного с бронхиальной астмой, аллергическим ринитом и эозинофилией диагностируют лихорадку и такие системные проявления, как кардиомиопатия, моно- или полинейропатия, легочные инфильтраты. Считается, что этот признак у детей, в отличие от взрослых, более выражен, часто отмечаются довольно сильные боли в грудной клетке. Имеются сообщения о развитии при данном СВ у детей кровохарканья, инфарктов легких, мучительных болей в животе, болезненных ощущений в орбите и расстройств зрения, обусловленных окклюзией артерии сетчатки [Boyer D. et al., 2006].

ГН протекает при синдроме Черджа–Стросса менее злокачественно, чем при узелковом полиартериите или гранулематозе Вегенера. В отличие от последнего, как и при УП, при данном виде СВ отмечается АГ. У взрослых с пАНЦА, как правило, развивается очаговый некротизирующий ГН. У детей пАНЦА встречаются гораздо чаще, чем у взрослых. Тем не менее ГН является редким и весьма отрывочно описанным проявлением болезни. Под нашим наблюдением был только один пациент, где диагностика и терапия заболевания свидетельствовали о вовлечении в процесс почек практически одновременно с поражением легких, лихорадкой, эозинофилией (более 25%). Гематурия (максимально до 30 эритроцитов в поле зрения) сочеталась у пациента с абактериальной лейкоцитурей и умеренной (до 1 г/л) протеинурией. В настоящее время можно говорить о 10-летней почечной выживаемости у данного пациента и персистировании гематурии, совпадающей с обострением болезни. Нам не встретилось описаний морфологических исследований почек при данном виде васкулита у детей.

Неспецифический аортоартериит Такааясу. Развитие этого заболевания, которым страдают преимущественно женщины в возрасте до 50 лет, возможно и в детском возрасте, при этом у подавляющего числа пациентов развитие заболевания приходится на возраст старше 8 лет. В различных географических зонах соотношение между пациентами мужского и женского пола колеблется от 1:24 (в Японии) до 1:1,1 (в Индии). У детей старше 8 лет в России это соотношение между мальчиками и девочками составляет 1:7,5, но в более раннем возрасте различия между ними нивелируются и это соотношение составляет 1:1,5 [Насонова В.А., Бунчик Р.В., 1997]. Диагностика данного вида СВ основана на выявлении синдрома асимметрии или отсутствия пульса в среднем к концу второго года болезни, хотя наблюдения показывают возможность более ранней диагностики при условии ориентации в поиске локального дефицита циркуляции, что отмечено у девочки-подростка с повышенной СОЭ неустановленной этиологии. Весьма полезны для диагностики доплерография, дуплексное

сканирование, МРТ, аортография, которые позволяют выявить деформацию сосудистого русла, артериальную окклюзию [Лыскина Г.А., 1994].

Поражение почек при данном заболевании возможно как в острую, так и в хроническую стадию заболевания, их поражение связано в основном с тромбозом почечных артерий. Считается, что развитие АГ — довольно яркий и чувствительный маркер этого состояния. У 24–60% взрослых с данным заболеванием наблюдается поражение артерий почек (причем больше левой, чем правой), возможно поражение обеих почечных артерий [Valentini R. et al., 1998]. У каждого третьего взрослого пациента с неспецифическим аортоартериитом Такаюсу обнаруживают изменения в анализах мочи, причем чаще наблюдается протеинурия, а гематурия и цилиндрурия выявляются очень редко (2–9%). У взрослых, помимо тромбоза почечных артерий, описано развитие IgA-нефропатии, почечного амилоидоза, быстро прогрессирующего (пАНЦА-позитивного) ГН с «полулуниями», который прогрессирует в ХПН.

Общие принципы терапии СВ. Можно с уверенностью заключить, что в терапии ГН при СВ соблюдаются все принципы лечения, используемые при ЛН с некоторым смещением акцентов в сторону ЦФ (ежемесячное введение его в виде в/в пульсов) с приемом ГКС [Rabinovich E., 2008]. При развитии АНЦА-позитивных ГН в терапии должен использоваться ПА. Получены доказательства об эффективности ПА и плазмасорбции при аортоартериите Такаюсу. Отечественные педиатры сообщают о высокой эффективности внутривенных Ig в терапии СВ вообще, особенно при выявлении антигенов персистирующих вирусных и бактериальных инфекций. Получены доказательства об эффективности применения ЦсА, антагонистов ФНО- α (этанарцента, ретуксимаба), а также внутривенных Ig при ГН, связанных с СВ [Flossman O. et al., 2006; Patel A. et al., 2008]. При болезни Бехчета препаратом патогенетической терапии, предотвращающим амилоидоз, является колхицин. Из ИСП предпочтение в ряде случаев отдается азатиоприну, в других — хлорамбуцилу и ЦсА (особенно при ретинальном васкулите). При поражении почек у больных с неспецифическим аортоартериитом Такаюсу и АГ необходимо помнить о чрезвычайно большой осторожности при применении иАПФ [Семенкова Е.Н., 2000]. При наличии изолированного сужения почечной артерии при аортоартериите Такаюсу проводят транслюминальную ангиопластику, ее эффективность составляет 50–80%, однако вероятность рестенозов чрезвычайно высока. В некоторых случаях тяжелая злокачественная АГ заставляла прибегать к нефрэктомии с последующей трансплантацией почки.

Болезнь Бехчета и болезнь Kawasaki (слизисто-кожный нодулярный синдром)*. В последних обзорах литературы [Алекберова З.С. и др., 2006; Kari J. et al., 2001; Konk-Paul I. et al., 2002] нет указаний на поражение почек при болезни Бехчета. J. Newburger и соавт. (2004), суммировавшие литературные сведения, приходят к аналогичному выводу и при болезни Kawasaki. Упоминается о возможности развития уретрита при болезни Kawasaki [Yeung R., 2005]. R. Cabot (1998) обсуждал причину неясного миокардита с дилатацией коронар-

* Написано совместно с М.С. Игнатовой.

ных артерий и пришел к выводу, что у 11-летней девочки была болезнь Кавасаки. Нефробиопсия не проводилась.

Болезнь Кавасаки имеет региональную распространенность. Сообщается об этнической предрасположенности к болезни Кавасаки, особенно это касается жителей Японии или японцев, проживающих в других странах мира [Brogan P.A. et al., 2002]. Большое внимание обращается на сезонный фактор развития заболевания — чаще болезнь Кавасаки возникает зимой или в первые месяцы весны [Shulman S.T. et al., 2004]. Имеют значение генетические факторы предрасположения, так как не редкость — возникновение болезни у близких родственников [Brogan P., 2007]. В центральной России болезнь Кавасаки встречается редко. Это заболевание имеет и несколько иные подходы к терапии, чем другие СВ, поэтому ее описание дается после принципов терапии всех вышеописанных СВ. Возможно, что диагностика этого вида СВ мало известна. В 2004 г. Т.Г. Кондратьева из Иркутска представила описание поражения ОМС у 60 детей с болезнью Кавасаки. Дети белой расы составляли большинство — 57 (95%), монголоидной — 3 (5%). В одной семье было две сестры, страдающие этим заболеванием. Заболевание квалифицируется по стадиям: ранняя (острая и подострая) — до 1,5 мес. от начала заболевания, стадия реконвалесценции — от 1,5 до 3 мес. и хроническая — при сохранении симптомов более 3 мес. В клинической картине у 98% больных превалировал кардиоваскулярный синдром, а патология ОМС отмечалась у 62% пациентов. В самом начальном периоде болезни для детей характерен длительный лихорадочный период, наличие катарального конъюнктивита, диффузная гиперемия глотки, малиновый язык, эритема и сухие трещины губ, эритема или отек кистей и стоп с последующей десквамацией кожи, негнойный шейный лимфаденит. На ранних стадиях заболевания преобладали клинические проявления острого ТИН, причем у четверти из них были проявления ОПН, значительно реже имелось сочетание ТИН с циститом и уретритом. Яркая клиническая картина ОГН была отмечена одновременно с кардиоваскулярными изменениями у 5 детей, ГН имел циклическое течение. Неблагоприятный прогноз ТИН зависел от наличия рецидивов болезни Кавасаки, от поздно начатой терапии и выраженного сердечного поражения. Прогноз у больных был в большой мере связан со степенью поражения почек. При проведении почечной биопсии было выявлено поражение артерий среднего калибра, что характерно для болезни Кавасаки. Существующие в литературе данные говорят о не редкости ТИН при болезни Кавасаки [Veiga P.A. et al., 1992]. В качестве лечения используется в/в Ig, аспирин в дозах до 100 мг/кг/сут и пентоксифиллин с хорошим эффектом при раннем назначении.

Специальное обследование функции почек было проведено группой тайваньских педиатров, которые наблюдали за развитием поражения почек на основании повторной нефросцинтиграфии [Wang J.-N. et al., 2007]. Оказалось, что при первичном обследовании 50 детей с болезнью Кавасаки участки воспаления в почках выявлены у 26 пациентов (52%). Необходимо подчеркнуть, что обследованию и наблюдению подлежали больные, у которых до развития болезни Кавасаки не было никаких проблем с ОМС. Клинически во время ак-

тивной стадии болезни Kawasaki со стороны почек отмечались: протеннурия, лейкоцитурия, умеренная эритроцитурия. У большинства детей выявлялось поражение коронарных артерий. Дети оставались под наблюдением нефрологов после того, как клинические и лабораторные признаки нефропатии исчезли. Проведенное повторное радионуклидное исследование почек показало, что в 46% случаев изменения в почках сохранялись и определялись локусы склероза. Это позволило авторам сделать вывод, что дети с болезнью Kawasaki подлежат длительному лечению и наблюдению в связи с возможностью формирования нефросклероза.

Таким образом, СВ нередко протекают с поражением почек, чаще это ГН с разной морфологической картиной при биопсии. Современные терапевтические подходы могут настраивать на благоприятный нефрологический прогноз при СВ, но оптимизм возможен только при некоторых формах ГН при СВ.

Глава 19

НЕФРИТ ПРИ БОЛЕЗНИ ШЕНЛЕЙНА–ГЕНОХА

М.С. Игнатова

Геморрагический васкулит (ГВ), или **болезнь Шенлейна–Геноха**, относится по существующим классификациям к болезням сосудов мелкого калибра. Частота геморрагического васкулита и почечное вовлечение в процесс при этом заболевании превосходят все вышеперечисленные системные васкулиты в несколько раз, поэтому ГВ описывается отдельно и достаточно подробно.

Терминология, эпидемиология. Нефрит, развивающийся при геморрагическом васкулите (болезни Шенлейна–Геноха), — иммунная нефропатия, относящаяся к системным заболеваниям сосудов, проявляющаяся гематурией, протенурией и/или НС, нередко связанная со стрептококковой инфекцией, примерно с равной частотой имеющая циклическое или прогрессирующее течение.

Среди системных васопатий ГВ относится к наиболее распространенным у детей. Частота ГВ, по данным А.А. Ильина (1984), составляет 23–26 на 100 000 детской популяции. Данные монгольских исследователей говорят о значительно большем распространении ГВ в детской популяции, что связывают с частым инфицированием детей β-гемолитическим стрептококком. Но не только повышенное распространение стрептококковой инфекции имеет значение. На это указывают данные, полученные в Прибайкалье. Достоверно чаще среди жителей Прибайкалья развивался ГВ с почечным вовлечением у представителей бурятской этнической группы, чем среди русских и представителей других национальностей [Егорова Т.В., Орлова Г.М., 2006]. Можно предполагать генетические особенности лиц, болеющих ГВ. В этом отношении важны результаты исследователей из Китая, которые проанализировали характер аллелей ТФР-β-509 у заболевших. Оказалось, что достоверно чаще у больных с геморрагическим васкулитом выявлялся по сравнению с контролем ТТ фенотип ТФР-β-509. Причем у этих пациентов отмечалось и более тяжелое в прогно-

стическом отношении течение почечного синдрома, чем при наличии аллелей ТС + СС [Yang Y. et al., 2004]. Привлекает к себе внимание ГВ прежде всего возможностью развития при нем нефрита, включающего как гломерулярный, так и тубулоинтерстициальный компоненты.

Патогенез. ГВ — это системная васопатия, обусловленная тромбоваскулитом иммунокомплексного генеза. В иммунных комплексах присутствует IgA, причем, в отличие от здоровых, у которых IgA — в 98% случаев мономерный, у больных ГВ IgA — полимерный. Именно полимерность IgA, по мнению R. Kauffmann и соавт. (1981), определяет образование повреждающих сосудистую стенку иммунных комплексов. Отложение иммунных комплексов может быть обнаружено в различных органах и тканях, но наиболее типично их присутствие в коже и сосудах почек, причем кроме клубочков они обнаруживаются и в других сосудах, обеспечивающих кровоснабжение почечной ткани. В процессе изучения патогенеза заболевания обращается внимание на проявления оксидативного стресса. Именно неуровновешенность между оксидативными и антиоксидантными системами лежит в основе развития ГВ [Ese A., Kalekci S., Nekimoglu A. et al., 2007]. Поражение почек определяет обычно прогноз заболевания. Важно иметь в виду, что при нефрите, развивающемся при ГВ, имеют место как гломерулярное, так и тубулоинтерстициальное поражения. Необходимо помнить и возможность вовлечения в патологический процесс ЦНС, что нередко определяет прогноз заболевания [Chang W. et al., 2005].

Клиническая характеристика, диагностика. Клинически для ГВ характерны: кожно-геморрагический, суставной, абдоминальный и почечный синдромы. До сравнительно недавнего времени считалось, что при ГВ может отсутствовать любой из перечисленных выше синдромов, кроме кожно-геморрагического. Именно наличие этого синдрома с типичной, симметрично расположенной, преимущественно на конечностях, в области суставов, геморрагически-аллергической сыпью определяло установление диагноза. Однако появились достаточно убедительные данные, говорящие о том, что IgA-нефропатия (болезнь Берже) — моносиндром ГВ [Conleym et al., 1980]. В пользу этой точки зрения говорят иммунологические исследования, обнаруживающие наличие типичных IgA-комплексов в мелких сосудах различных органов при ГВ даже без клинически выраженного почечного синдрома, что обнаруживается и при болезни Берже [Jones et al., 1990]. Эта точка зрения не всеми разделяется. В частности, работа J. Zhou и соавт. (2003), основанная на клинико-анатомических особенностях нефропатий при ГВ и болезни Берже, подчеркивает различия этих заболеваний, хотя имеют они близкий иммуногенез. Отличает эти заболевания прежде всего то, что ГВ, как правило, начинается остро и может иметь циклическое течение, болезнь Берже — это, по своей сущности, хроническое прогрессирующее заболевание. В последние годы при описании болезни Берже ее связь с ГВ, как правило, не обсуждается [Coppo R., Nagy J., 2002].

При анализе 23 серий исследований, включающих более 2000 случаев ГВ, определено, что частота почечного синдрома у наблюдавшихся больных колеблется от 12 до 92% [Hauck G., 1997]. По данным А.А. Ильина (1984), у четверти больных почечное поражение носит прогрессирующее течение.

В 1972 г. S. Meadow и соавт. была предложена классификация ГВ в зависимости от степени вовлечения в процесс почек. Выделены группы: А — у детей, у которых не было клинических проявлений нефрита; В и С, когда имелись симптомы нефрита, в основном в виде гематурии с нарастающей степенью протеинурии соответственно и нормальной функцией почек; D — когда у больных отмечались признаки почечной недостаточности. Морфологически при почечной биопсии могут выявляться различные изменения со стороны гломерул — от минимальных до МзПГН. Типичным является фокальный и сегментарный процесс мезангиопролиферативного характера. По данным В. Guathier (1993), приблизительно у 30% детей с нефритом при ГВ имеет место при гистологическом исследовании нефробиоптатов наличие полулуний в гломерулах. Характер и степень выраженности морфологических изменений классифицируется на 4 степени [Международное изучение заболеваний почек у детей. ISKDC, 1977]. По нашим данным [Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е., 1989], у детей с нефритом, связанным с ГВ, как правило, выявлялись признаки дизэмбриогенеза. У всех детей было не менее 5 МАР. У 64% больных выявлялись различные сосудистые аномалии, определяемые при урографическом исследовании. Остаточные явления врожденной дольчатости почек были определены у 46% пациентов. При морфобиоптическом обследовании детей с нефритом, связанным с ГВ, отмечались аномалии сосудов почек на гистологическом уровне, что, по-видимому, объясняет, почему у этих больных почки оказались органом-мишенью поражения.

Диагноз нефрита при ГВ устанавливается при наличии типичных проявлений болезни с кожно-геморрагической симметрично расположенной сыпью, наличием суставного и/или абдоминального синдромов. Как правило, почечный синдром развивается через 2–3 нед. от начала заболевания и имеет вначале гематурический характер. Очень редко почечный синдром развивается с первых дней болезни или предшествует появлению кожных, суставных или абдоминальных явлений. Развитие НС при ГВ — относительная редкость, он обычно проявляется после кожных, суставных и абдоминальных проявлений болезни. Дифференциальный диагноз должен проводиться с другими системными заболеваниями соединительной ткани и сосудов на основании иммунологических исследований. Важно исключить наличие СКВ и АНЦА-положительных васкулопатий. Типичное начало нефрита при ГВ позволяет дифференцировать его от первичного ГН как самостоятельного заболевания.

Под «маской» ГВ с нефритом могут протекать и другие тяжелые заболевания.

Под нашим наблюдением на протяжении нескольких лет находилась семья З. В возрасте 8 лет у девочки В., родившейся первой из двух монозиготных близнецов, после инсоляции появилась симметричная геморрагическая сыпь и абдоминальный синдром. Через 2 нед. выявлена гематурия и небольшая протеинурия. В местном стационаре поставлен диагноз: «геморрагический васкулит, нефрит». Проводилось лечение ГКС, гепарином, индометацином — без эффекта. Через год от начала заболевания девочка поступила в нефрологическую клинику МНИИ П и ДХ, где сразу было обращено внимание на значитель-

ное увеличение селезенки и склонность к лейкопении. Отмечалась гематурия и протеинурия. В крови повышено содержание циркулирующих иммунных комплексов. Проведено лечение азатиоприном и преднизолоном без эффекта. Повторное поступление девочки в клинику в возрасте 10 лет. В течение прошедшего времени произошло увеличение гепатолиенального синдрома, причем селезенка выступала из-под края реберной дуги на 9 см. Сохранялась гематурия, повышение циркулирующих иммунных комплексов в крови, нарастала лейкопения, появилась тромбоцитопения. Повышено содержание в крови гаммаглобулинов до 18 г/л. Функциональные печеночные пробы без отклонения от нормы. Антинуклеарный фактор и LE-клетки не обнаружены. Нарастание гепатоспленомегалии, цитопении, гипергаммаглобулинемия требовали диагностического поиска, тем более что у сестры пробанда также обнаружена нерезкая гепатоспленомегалия и лейкопения. Были исключены гемобластозы, лимфопролиферативные заболевания, липоидозы. Эхолокация селезенки позволила исключить кисты, лимфо- и гемангиомы. При спленопортографии отмечено повышение внутривисцерального давления. При лапароскопии печень плотная, при гистологическом исследовании печеночной ткани — картина хронического активного гепатита. Неоднократные исследования HBs-Ag выявляли его присутствие в высоком титре. Кроме того, в крови обнаружена ДНК вируса гепатита В. Инфицирование вирусом гепатита В было выявлено также у сестры пробанда и у их матери. У обеих при биопсии печени — персистирующий хронический гепатит. Таким образом, под маской геморрагического васкулита с почечным синдромом скрывался хронический активный гепатит. Заражение вирусом гепатита В всей семьи произошло, очевидно, в период новорожденности детей, которые получали материнское молоко, а матери в связи с тяжелым кровотечением повторно переливалась кровь.

Лечение геморрагического васкулита и связанного с ним нефрита. Выделение клинических и морфологических вариантов поражения почек может способствовать целенаправленной терапевтической тактике, так как клинικο-морфологические корреляции тяжести почечного поражения отмечаются более чем у 70% больных. Важно отметить, что своевременная и активная терапия ГВ с самого начала болезненного процесса может предотвратить или уменьшить вовлечение в патологический процесс почек. Проводя лечение больного с ГВ, целесообразно рекомендовать в активной фазе заболевания соблюдать постельный режим, так как при подвижном образе жизни возможно усиление абдоминального и других синдромов болезни. Необходимо назначение щелочного питья, антигистаминных препаратов, витаминов С и Р. Как правило, заболевание развивается у ребенка, имеющего признаки стрептококковой инфекции, поэтому рекомендуется использование антибактериальных средств. Длительность антибиотической терапии, в основном пенициллинового ряда (следует использовать защищенные пенициллины), определяется активностью инфекционного очага и самого ГВ. Обычно это не менее месяца от начала клинических проявлений болезни. Если стоит вопрос о тонзиллэктомии, то она может быть проведена при исчезновении экстраренальных симптомов болезни не ранее чем через 1,5–2 мес. от начала заболевания и должна осуществляться на фоне антибиотикотерапии и приема антигистаминных средств. До проведения тонзиллэктомии возможно консервативное лечение тонзиллита с использованием

бициллина. При яркой выраженности основных клинических синдромов болезни назначаются внутривенно реополиглюкин из расчета 15 мл/кг/сут 3–5 дней подряд в сочетании с тренталом. При наличии болевого синдрома используется глюкозо-новокаиновая смесь (5% глюкоза и 0,25% раствор новокаина 1:4).

Желательно раннее назначение гепарина из расчета 200–300 ЕД/кг/сут. В последние годы чаще используют фрагмин, введение которого оказывается менее травматичным для ребенка. Введение гепарина должно быть либо внутривенное, либо подкожное (оптимально в жировую клетчатку абдоминального пресса) 4 раза в сутки. Длительность использования гепарина определяется состоянием гиперкоагуляции у больного, но должно быть не менее 4 нед. Отменять гепарин следует осторожно, постепенно, так как при его отмене возможны обострения тромбоваскулита и ДВС-синдрома. В конце курса использования гепарина может быть применен продектин на 5–10 дней в дозе до 750 мг/сут параллельно с антиагрегантами. В качестве последних используют курантил в дозе 5 мг/кг/сут. Применение курантила при нефрите, обусловленном геморрагическим васкулитом, может быть длительным, а в некоторых случаях пожизненным при прогрессировании заболевания. Целесообразно использование и АПФ.

Современные взгляды на роль гиперкоагуляции в развитии ГВ изменили представление об обязательности преднизолона в терапии заболевания. Оправдано назначение преднизолона в терапевтической дозе 2 мг/кг/сут в начальный период заболевания при бурном течении процесса, именно в тот период, когда наиболее значимы иммунопатологические сдвиги. Имеются данные, что использование преднизолона в начальный, очень активный период болезни может предотвратить развитие почечного синдрома [Guathier B., 1993]. Показан преднизолон в ранние стадии ГВ при раннем развитии почечного поражения с признаками НС [Папаян А.В., Савенкова Н.Д., 1997]. По мнению S. Cameron (1995), в этих случаях возникает необходимость в применении не только преднизолона, но и раннее использование ИСП — сначала ЦФ, затем азатиоприна.

Лечение больного с нефритом, развившимся при ГВ, требует индивидуальности. При проведении всех вышеуказанных лечебных мероприятий, если исчезает кожно-геморрагический, абдоминальный и суставной синдромы, но сохраняется гематурия, в прежние годы считалось целесообразным использовать препараты 4-аминохинолинового ряда в дозе 5–10 мг/кг/сут на протяжении не менее 6 мес. В настоящее время точка зрения изменяется, так как эффективность препаратов 4-аминохинолинового ряда ставится под сомнение. Рандомизированных исследований по этому поводу не проводилось. Если патологические изменения в моче сохраняются по крайней мере не менее 6 мес., то необходимо повторно провести обследование для выявления скрытой стрептококковой инфекции, которая может поддерживать болезненный процесс в почках. При ее обнаружении следует хирургическим путем провести санацию очага инфекции. Чаще выявляется наличие аденоидита и тонзиллита с активным высеvom стрептококка из зева и повышением титра антистрептолизина О, что требует аденотонзиллэктомии. Если и после подобного вмешательства не на-

ступает улучшение, то рекомендуется проведение нефробиопсии и определение морфологического варианта патологии. При МБГН (4-я степень по данным ISKDC) предметом выбора оказывается использование высоких доз преднизолона. Рекомендуется применение пульсов МП внутривенно до 30 мг/кг/сут повторно, вводимых сначала ежедневно, затем через день, дважды в неделю и 1 раз в неделю в общей сложности до 10 раз. Возможна комбинация МП с ЦФ в дозе 2,5 мг/кг/сут *per os* на протяжении 8–10 нед. Другой вариант, которым в настоящее время пользуются, — это применение как основы терапии ЦФ внутривенно капельно в дозе 12–17 мг/кг 1 раз в 2–3 нед., затем 1 раз в месяц, после этого 1 раз в 2–3 мес. на протяжении не менее года (кумулятивная доза ЦФ не должна превышать 250 мг/кг). Лечение первые месяцы осуществляется при использовании преднизолона в дозе 1 мг/кг/сут. При получении ремиссии доза преднизолона постепенно уменьшается и отменяется одновременно с цитостатиком. Третий вариант терапии — использование ПА. Этот вид лечения применяют в нефрологической клинике ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий», как правило, при различных по тяжести вариантах нефрита, связанного с ГВ. Имеется опыт использования ПА при гематурической форме нефрита, но чаще ПА проводится при НС [Игнатова М.С., 2003].

ПА в медицине пришел на смену кровопусканиям, которые использовались довольно широко со времен Средневековья. Живой организм генетически подготовлен к кровопотере, поэтому любая потеря крови ведет к стимуляции защитных сил организма. В то же время ПА выгодно отличается от кровопотери тем, что в процессе его проведения удаляются компоненты плазмы, способствующие прогрессированию болезни. При ГВ — это иммунные комплексы, фибриноген, провоспалительные цитокины. ПА на определенный период времени дает возможность поврежденным тканям «освободиться» от перегрузки ИК и другими повреждающими субстанциями. При этом форменные элементы крови возвращаются в организм больного одновременно с вводимым альбумином и другими плазмазаменителями.

Впервые для лечения больных с ГВ использовал плазмаферез С. Lockwood и соавт. (1977). Причем применение ПА оказалось значительно более эффективным, чем использование ИСТ. На основании имеющегося опыта можно рекомендовать курсы ПА, состоящие из 3 сеансов, которые проводятся через день с удалением плазмы в объеме 40–45 мл/кг с замещением 10% альбумином и реополиглюкином. Подобные курсы ПА могут повторяться через 2–4 нед. после первого. После 2-го и 3-го сеансов ПА обязательно внутривенно вводится ЦФ или МП, редко то и другое в один день. Существует мнение, основанное на клиническом опыте, о возможности лечения детей с нефритом, ассоциированным с ГВ, только ПА в течение 6 сеансов через день [Shenoy M. et al., 2007]. Причем катамнестическое наблюдение показало, что только у одного из 16 пациентов развилась ХПН, остальные никакого другого лечения не требовали, ремиссия сохранялась у них до 7 лет. По нашим данным, по окончании сеансов ПА должно продолжаться лечение ЦФ с постепенным урежением введения цитостатика от 2 раз в месяц до одного в 1–2 мес. При подобной терапии удается получить

ремиссии при упорном течении нефрита, связанного с ГВ. Этот вид лечения оказывается и более щадящим по сравнению с длительным лечением МП. Тем более что при ГВ использование терапевтических доз МП может осложняться тяжелыми церебральными нарушениями [Chen C. et al., 2000]. В случаях возникновения подобных осложнений также рекомендуется использование ПА, дающего хороший клинический эффект.

Под нашим наблюдением находился мальчик Р., у которого в возрасте 5 лет была выраженная типичная картина геморрагического васкулита с кожно-геморрагической сыпью, суставным и абдоминальным синдромами. В активную фазу болезни развился почечный синдром, который в первые месяцы носил гематурический характер. Мальчик поступил в нефрологическую клинику МНИИ П и ДХ через 3 года от начала заболевания. Длительно повторно лечился преднизолоном в дозе 2 мг/кг/сут. При поступлении: анasarка, АГ, множественные стигмы дизэмбриогенеза, синдром экзогенного гиперкортицизма. Потеря белка с мочой > 50 мг/кг/сут, макрогематурия. Выражена гипопротейнемия (42 г/л) с гипоальбуминурией (< 25 г/л), снижение тубулярных почечных функций, креатинин крови 107 ммоль/л. Проведено 5 сеансов ПА и начато лечение ЦФ в/в. В общей сложности в течение 1 года 7 мес. мальчик получил ЦФ — 237 мг/кг. При лечении постепенно исчезли проявления НС, белок в моче уменьшился до 7,7 мг/кг/сут. Нормализовались АД, уровень в крови белка, альбуминов, снизился креатинин крови до 97 ммоль/л. Размеры почек по УЗИ, резко увеличенные до начала лечения ЦФ, достигли возрастных. Исчезли проявления экзогенного гиперкортицизма. Мальчик вырос на 10 см. Таким образом, у пациента с тяжелым течением нефрита, связанного с ГВ, при котором преднизолон не оказывал положительного влияния, терапия ЦФ после ПА дала разительный клинико-лабораторный эффект, прослеженный в последующем на протяжении более года.

Прогноз. Прогноз нефрита при ГВ, к сожалению, далеко не всегда благоприятен. Наиболее часто постепенное исчезновение патологических изменений в моче и удовлетворительное состояние почечных функций отмечается у больных с гематурическим вариантом нефрита без склеротических изменений в гломерулах, по данным нефробиопсии [Scharer K. et al., 1999]. В случаях же НС, который протекает при наличии гематурии и гипертензии, даже активная терапия может не привести к полной ремиссии. В этих случаях у больных чаще постепенно нарастает АГ и снижаются гомеостатические параметры. Возникает необходимость заместительной терапии ХПН. ГВ может рецидивировать с явлениями почечного поражения при почечной трансплантации.

Таким образом, ГВ относится к заболеваниям нередким у детей, причем более чем у трети развивается почечное поражение. К счастью, чаще заболевание имеет форму гематурического нефрита с нетяжелой мезангиальной пролиферацией в гломерулах. В этих случаях при своевременном использовании антиагрегантов и антикоагулянтов наряду с антибактериальной и антигистаминной терапией у большинства удастся вызвать ремиссию заболевания. В тех случаях когда у больного имеется хронический очаг стрептококковой инфекции, опе-

ративное лечение хронического тонзиллита оказывается эффективным в плане предупреждения прогрессирования почечного процесса. При тяжелом НС с АГ и гематурией, что характеризуется морфологически либо выраженным МзПГН с сегментарным склерозом или гиалинозом гломерул, либо МбГН в клубочках почек, показана агрессивная терапия с использованием ПА и ЦФ.

Глава 20

НЕФРОПАТИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ ФАБРИ

М.К. Соболева

Терминология. *Болезнь Фабри (БФ), или болезнь Андерсона–Фабри, — «диффузная ангиокератома» (angiokeratoma corporis diffusum) — редкое наследственное заболевание, основу которого составляет наследственный, сцепленный с X-хромосомой дефект обмена сфинголипидов, обусловленный снижением активности лизосомального фермента α -галактозидазы А (α -GAL-A).*

Болезнь относится к классу редких лизосомальных болезней накопления, причем основное ее проявление, определяющее качество и продолжительность жизни, — поражение почек. Патогенетическая сущность болезни связана с дефектным, возникающим из-за недостаточности α -GAL-A, обменом нейтральных сфинголипидов. Накопление церамидтригексозида (GL-3) и церамиддигалактозида происходит в эндотелии, перителии и гладкомышечных клетках сосудов, приводя к их облитерации вплоть до полной окклюзии, что неминуемо ведет к нарушению функции клеток и органов. В связи с тем что локализация накопленного субстрата происходит преимущественно в структурах сосудов, БФ справедливо относят к классу васкулопатий.

Первые описания болезни были сделаны в 1898 г. одновременно и независимо друг от друга немецким дерматологом J. Fabry и английским дерматологом W. Anderson. Для заболевания характерно в первую очередь поражение сосудов кожи, почек, сердца и нервной системы, однако нередко в процесс может вовлекаться поджелудочная железа, лимфатические узлы, простата, печень. Клинические проявления БФ чрезвычайно полиморфны, они определяются степенью васкулопатии конкретных органов и систем, однако необходимо помнить, что болезнь протекает тяжело и ее проявления встречаются гораздо раньше у мужчин-гемизигот, чем у гетерозиготных женщин, которые в большинстве своем

имеют весьма стертую клиническую симптоматику или не демонстрируют ее вообще, дожив до преклонного возраста.

Эпидемиология. БФ встречается во всех этнических группах, в общей популяции распространенность БФ не столь велика — 1:117 000. Поскольку ген болезни локализован на X-хромосоме, у мужчин частота БФ выше и составляет 1:40 000. Среди пациентов диализных центров и у пациентов с концентрической гипертрофической кардиомиопатией левого желудочка БФ встречается с частотой от 1:100 до 4:100. Обнаружение одного из членов семьи с БФ, как правило, ведет к диагностике болезни не менее чем у 4–9 членов семьи, поэтому все большее значение придается теперь обследованию родственников больного с установленным диагнозом БФ. По результатам пилотного неонатального скрининга распространенность БФ крайне высока и составляет 1:3100 живых новорожденных, независимо от их пола. В настоящее время в России диагностика БФ остается чрезвычайно редкой: зарегистрировано 18 пациентов, 6 из них имеют возраст до 18 лет. В мировом регистре БФ сейчас находится 2436 пациентов, из них 253 — лица моложе 18 лет.

Генетические аспекты. Мать — кондуктор гена БФ, имеет 50% шансы передать его своим потомкам, независимо от их пола. Мальчики-гемизиготы гена БФ неизбежно страдают БФ, девочки-гемизиготы гена БФ передадут его своему потомству с вероятностью 50%, а у них самих могут развиваться проявления болезни от едва уловимых до явных. Лица мужского пола, страдающие БФ, не передадут аномальный ген своим сыновьям, но его наследование потомками женского пола составляет 100%. Эти обстоятельства должны учитываться при медико-генетическом консультировании пациентов, имеющих среди своих родственников больного с диагнозом БФ.

Ген БФ локализован на длинном плече хромосомы Xq22.1, этот ген состоит из 7 экзонов, он кодируется 429 аминокислотами и полипептидами, включает 31 сигнальный пептид. Дефект гена α -GAL-A весьма гетерогенен и насчитывает более 400 мутаций. Большинство семей имеют свою, присущую конкретной семье мутацию гена α -GAL-A, однако тесной взаимосвязи между фенотипом и генотипом при БФ не существует. Даже клиническая симптоматика болезни у членов семьи с одной и той же мутацией гена и одинаковым уровнем остаточной активности фермента α -GAL-A может быть различной. Это утверждение справедливо как для сиблингов из семей с БФ, так и близнецов. Хотя при впервые диагностированной БФ, как правило, находятся кровные родственники с аналогичной мутацией гена болезни, уже описаны спорадические случаи БФ, обусловленные спонтанными мутациями гена *de novo* [Clarke J., 2007]. Поэтому «отрицательная семейная история» не должна быть веским аргументом в пользу отсутствия БФ на этапе ее диагностики [Branton M. et al., 2002].

Вопреки справедливому утверждению о том, что БФ страдают в основном мужчины, в последние годы все большее внимание уделяется женщинам, у которых, как ранее считалось, проявления болезни могут практически отсутствовать или быть минимальными вследствие феномена инактивации X-хромосомы. Как оказалось, подавляющее большинство женщин-гетерозигот, как правило, имеют неудачные беременности. Последние завершаются спонтанными выкидышами

и абортами на ранних сроках беременности, а плоды имеют гистологические признаки БФ. Таким образом, у пациента с прогрессирующим течением заболевания почек, веским аргументом в пользу нефропатии при БФ будут указания на выкидыши и аборт на ранних сроках беременности как у матери больного, так и у ее сестер.

Патогенез. В настоящее время развитие БФ принято рассматривать как прогрессирующий процесс, происходящий в три стадии. Первичная патология (первая стадия болезни) в основном доклиническая, она обусловлена отложением депозитов глобоцереброзида в сосудах, вторичный процесс (вторая стадия заболевания), как правило, это нарушение функций не только клеточных структур, но и тканей. На этой стадии болезнь имеет более или менее очерченную клиническую симптоматику в зависимости от фенотипа, который проявляется различными типами болезни (типичная форма, атипичная, малосимптомная форма) и клиническими вариантами (почечный, сердечный, церебральный варианты). Третья стадия болезни — стадия органических дисфункций (табл. 20.1).

Таблица 20.1

Стадии течения основных вариантов болезни Фабри

Стадия болезни	Почки	Сердце	Мозг
Первичная	GL-3 депозиты в васкулярном эндотелии и структурах нефрона	GL-3 депозиты в васкулярном эндотелии и кардиомиоцитах	GL-3 депозиты в васкулярном эндотелии, клетках гладких мышц и нейронах автономной нервной системы
Вторичная	Протеинурия Гипертрофия подоцитов Гломерулосклероз Атрофия канальцев Ремоделирование (фиброзно-кистозное) почечной ткани	Дисфункция синусового узла и проводящей системы Концентрическое ремоделирование и гипертрофия сердца Эндокардиальный фиброз Вальвулярная недостаточность	Последствия церебральной ишемии Потеря нейронов Появление на МРТ белых очагов отложения депозитов GL-3
Третичная	Болезнь почек, ХПН	Инфаркты миокарда Сердечная недостаточность	Возобновляющиеся ишемические атаки Ранние ишемические инсульты, мозговые катастрофы, кровоизлияния в мозг из-за разрыва аневризматически измененных сосудов

Морфологические исследования свидетельствуют о том, что депозиты GL-3 накапливаются практически во всех органах и тканях. Отложение сфинголипидов, обнаруживаемое микроскопически, варьирует от единичных включений до тотального заполнения клетки, что придает скоплениям пенистых клеток вид «луковой шелухи». Откладываясь преимущественно в лизосомах, GL-3 приводят к феномену вакуолизации цитоплазмы эндотелиальных клеток

кровеносных сосудов (васкулопатия БФ), вызывая многоочаговое поражение сосудов малого калибра, обуславливая различную клиническую симптоматику болезни из-за ишемии и инфарктов в различных органах. Необходимо помнить, что для отложений GL-3 депозитов существуют более или менее излюбленные места. Например, эпителиальные клетки роговицы, почечных канальцев, гломерул, так же как миокард, ганглии и периневральные клетки, являются местами массивных отложений депозитов GL-3, тогда как в гепатоцитах и эндотелии печеночных синусов они не найдены. Местами массивных отложений GL-3 являются отдельные нейроны спинного мозга и ганглиев, таламуса, гипоталамуса, миндалевидного тела, в то же время в эпителии мерцательного эпителия бронхов, слизистых железах бронхов — отложения GL-3 не столь значительны. Гликофинголипиды, образующиеся в костном мозге, включаются в мембраны эритроцитов, так как мембраны красных клеток крови имеют липидный бислой, о наличии специфических изменений эритроцитов судят по феномену фенестрации мембран, который выявляется с помощью ЭМ. Пациенты с группами крови В и АВ имеют депозиты гликофинголипидов в составе антигенов В. Кроме того, гликофинголипиды могут циркулировать и в плазме, ассоциируясь в основном с липопротеинами низкой плотности [Dobrovolny R. et al., 2005].

Механизмы накопления гликофинголипидов, в основном это касается GL-3, могут быть многообразными: от рецептор-независимой диффузии или неабсорбционного эндоцитоза GL-3 из GL-3-липопротеиновых комплексов плазмы до опосредованного рецепторами высокого сродства к GL-3 механизма эндоцитоза из циркуляции GL-3-липопротеиновых комплексов.

Клинические проявления и варианты. Наличие симптомов и их выраженность при БФ крайне вариабельны [Краснопольская К.Д., 2005]. На основании доминирования поражения той или иной системы в клинической картине болезни принято выделять несколько вариантов заболевания: почечный (встречается у подавляющего числа пациентов), кардиальный, неврологический и смешанный. Клиническая картина при трех основных вариантах представлена в зависимости от стадии болезни в табл. 20.2. Важный комментарий к таблице: черты поражения сердечно-сосудистой и нервной систем всегда присутствуют при почечном варианте болезни, также как симптомы поражения почек обнаруживаются при кардиальном и неврологическом вариантах болезни.

Первые симптомы БФ отнюдь «не почечные», они развиваются обычно в возрасте 10,5 лет, но описаны и более ранние (второй год жизни) дебюты болезни [Соболева М.К., 2002]. Начальные проявления БФ у детей, как правило, связаны с вовлечением в патологический процесс ганглиев и периферических клеток автономной нервной системы. Акропарестезии и ангиокератома относятся к наиболее ранним проявлениям болезни, постепенно возникают эпизоды лихорадки, гипогидроза, симптомы плохой переносимости жары.

Во второй декаде жизни у некоторых детей на первый план в клинической картине выходят симптомы поражения желудочно-кишечного тракта, болевой и диарейный синдромы, чувство дискомфорта в области живота, сменяющееся яркой клиникой острого живота, имитирующего картину острого аппендицита и, в редких случаях, кишечной непроходимости. Появление ангиокератомы мо-

жет несколько отставать от описанной клинической симптоматики, но может оказаться и первым проявлением БФ, на целое десятилетие опережая развитие кризов БФ.

Таблица 20.2

Признаки и симптомы болезни Фабри

Общие признаки	Снижены качество жизни и ее продолжительность
Кожа	Ангиокератома, гипогидроз, агидроз
Первая система	Акропарестезии, болевые кризы, эпизоды лихорадки. Ранние инсульты, гемиплегия, гемипарез, эпизоды нарушения мозгового кровообращения ишемического генеза, геморрагические инсульты, снижение слуха, нистагм. Психиатрические проблемы – депрессия
Глаза	Васкулопатия сосудов конъюнктивы и роговицы, временные расстройства зрения, катаракта, редко – слепота
Желудочно-кишечный тракт	Тошнота, рвота, появление крови и болезненность после дефекации, запоры, снижение активности перистальтики, поносы, дилатация и дивертикулы кишечника
Почки	Микроальбуминурия, протеинурия, гематурия, снижение концентрационной способности канальцев и другие расстройства их функций, вначале повышение, а затем снижение скорости СКФ, уремия, гипертензия, тХПН
Сердечно-сосудистая система	Аритмия, концентрическая гипертрофическая кардиомиопатия левого желудочка, гипертензия, недостаточность клапанов (чаще митрального), инфаркты миокарда
Легкие	Снижение толерантности к физическим нагрузкам, кашель, бронхиальная обструкция
Скелет	Остеопения, остеопороз, остеоартропатии, асептические некрозы головки бедренной кости и тел позвонков
Система крови	Микроцитарная нормохромная анемия, феномен гипервязкости и гиперкоагуляции, гиперфибриногенемия

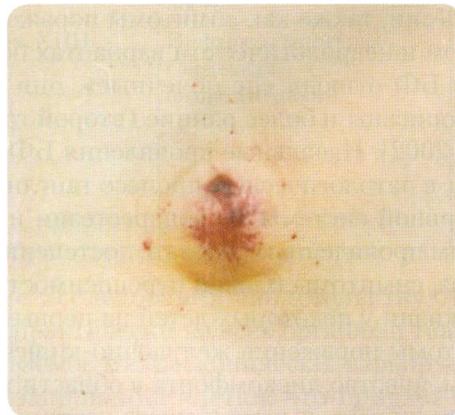


Рис. 20.1. Ангиокератома в пупочной области (собственное наблюдение)



Рис. 20.2. Ангиокератома, локализующаяся на боковой половине туловища (собственное наблюдение)

Ангиокератома представляет собой темно-красные или бордово-синюшные точки и пятна, которые бледнеют при надавливании и кровоточат при травме, на их поверхности могут располагаться очаги гиперкератоза.

Типичны для расположения ангиокератомы: пупочная область (рис. 20.1), боковые поверхности живота (рис. 20.2), паховые области; в некоторых случаях очаги ангиокератомы наблюдаются на слизистой полости рта, слизистой губ.

Важный, иногда определяющий вклад в клиническую картину обсуждаемой болезни вносят «кризы Фабри»: лихорадка, жгучие боли в пальцах рук и ног (иногда это сопровождается отеком стоп и кистей и трактуется как «артрит»), боли в животе, ускорение СОЭ (до 40–60 мм/ч). Именно в период кризов Фабри у пациентов впервые может обнаруживаться гематурия.

В третьей декаде жизни в зависимости от варианта болезни довольно бурно развиваются ХПН и/или гипертрофическая кардиомиопатия, инсульты (см. табл. 20.2). При отсутствии специального лечения продолжительность жизни при БФ у мужчин с типичной клинической картиной болезни не превышает 40 лет.

Нефропатия при болезни Фабри. При БФ эпителиальные клетки почечных канальцев и гломерул наряду с сосудами миокарда, ганглиев и периневральных клеток являются местами излюбленного отложения депозитов сфинголипидов, в основном GL-3. Несмотря на то что отложение депозитов сфинголипидов начинается еще внутриутробно, довольно длительное время (иногда 15–20 лет после рождения) пациенты даже с почечным вариантом течения болезни могут иметь нормальный мочевой осадок и удовлетворительные пробы, характеризующие состояние почечных функций. В это время артериальная гипертензия и анемия, обнаруживаемые у пациентов при БФ, как правило, не связаны с поражением почек.

Ранние признаки поражения почек при БФ: при использовании поляризационной микроскопии у пациентов с установленной БФ, имеющих пока «нормальный общий анализ мочи», можно обнаружить десквамированные клетки

тубулярного эпителия, двояко-преломляющиеся гранулы липидов в виде «мальтийского креста». Одновременно выявляется микроальбуминурия, повышение секреции GL-3 и увеличение концентрационной способности почек.

Постепенно при типичном течении болезни появляются кризы Фабри, во время которых обнаруживают, как правило, эритроцитурию. Иногда появлению в моче небольшой (менее 1 г/л) протеинурии и гематурии предшествуют боли в животе. У части пациентов изменения в мочевом осадке могут обнаруживаться случайно и быть кратковременными. В это время параметры креатинина, мочевины, СКФ довольно длительное время (иногда более 15 лет) могут находиться в нормальных пределах. У подавляющего числа пациентов СКФ на этой стадии болезни даже увеличена.

Нефробиопсия, как на доклинической стадии поражения почек, так и при появлении незначительных и нестойких изменений в общем анализе мочи, позволяет обнаружить типичные для БФ изменения. Отложение сфинголипидов варьирует от единичных включений до тотального заполнения клеток почечных структур, что придает скоплениям пенистых клеток вид «луковой шелухи», иногда эти изменения за счет чередования белых и черных колец называют «зеброй» (рис. 20.3). При ЭМ-исследовании, как правило, подоциты выглядят гипертрофированными. Впечатляет несоответствие симптоматики поражения почек (непостоянный мочево́й синдром, его слабая выраженность) и результатов нефробиопсии, которые сразу могут ориентировать на лизосомальную болезнь накопления.

Столь важный для нефролога вопрос, что поражается первично, каналцы или гломерулы, не имеет до сих пор однозначного ответа. У части больных

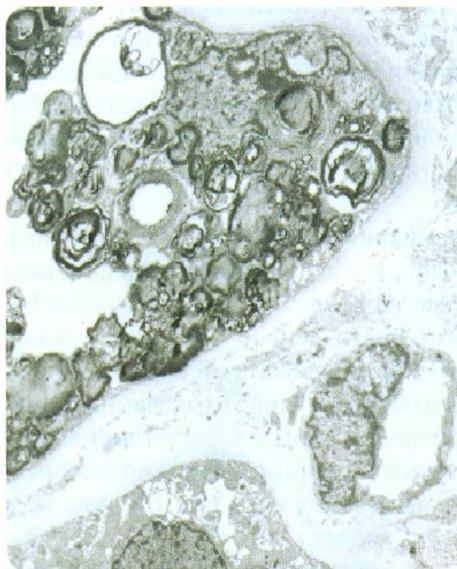


Рис. 20.3. Окклюзия сосудов почки и отложения GL-3 в виде «луковой шелухи» в мезангии (препарат Eng C. et al., 2006)

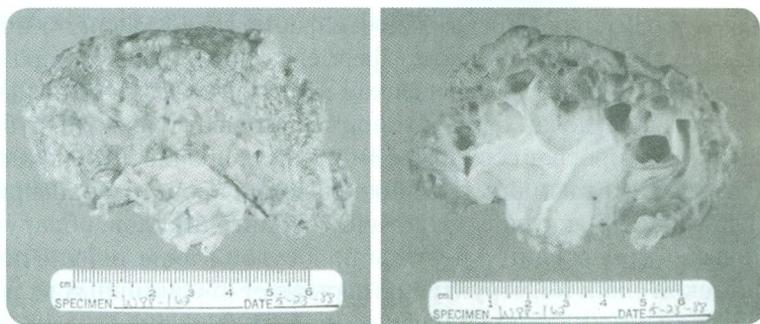


Рис. 20.4. Конечная стадия поражения почек при болезни Фабри. Уменьшение и кистозная трансформация паренхимы почек (данные E. Gilbert-Barrens и L. Barens)

находят преимущественное накопление GL-3 в эндотелиальных клетках перитубулярного пространства, у других — в мезангии, у третьих — в большей степени, чем где-либо, GL-3 скапливаются в мышечном слое почечной артериолы, у четвертых — массивное скопление GL-3 в эндотелиальных клетках капилляров гломерул. В других случаях плацдармом наиболее массивного отложения депозитов сфинголипидов являются подоциты. Развитие нефропатии всегда прогрессивное. Как правило, уже в подростковом возрасте или второй декаде жизни изменения мочевого осадка становятся стабильными, прогрессируют, в зависимости от фенотипа и генотипических особенностей болезни. Позднее (после 30 лет, иногда после 55 лет) развивается типичная картина ХПН, в это время почка сморщивается и в ней определяется значительное количество довольно больших кист (рис. 20.4). Стойкой становится АГ, анемия, поражение нервной системы в виде нарушений мозгового кровообращения, инсультов. К особенностям ХПН при БФ относится ее довольно быстрое прогрессирование — от момента обнаружения первых признаков ХПН до настоятельной потребности в диализе иногда достаточно 6–12 мес.

Важным положением для диагностики нефропатии в рамках БФ является следующее: все пациенты с прогрессивным течением болезни почек (независимо от наличия или отсутствия ангиокератомы и кризов Фабри) заслуживают особого внимания в плане диагностики ферментного дефекта.

Существует ли параллелизм между выраженностью ангиокератомы и тяжестью поражения почек? Не всегда, как показывают данные клинических наблюдений. В редких случаях наблюдали пациентов с ХПН без единого элемента ангиокератомы, описаны и мужчины с тяжелым прогрессивным течением болезни почек с едва уловимыми элементами ангиокератомы в паховой области.

Диагностика. Клиническая гетерогенность самой БФ и ее относительная редкость, как правило, откладывают диагностику этого заболевания на несколько лет и даже десятилетий.

Обнаружение характерных признаков (см. табл. 20.2) может ориентировать на диагноз БФ, подтвердить который необходимо, исследуя уровень α -GAL-A в плазме, лейкоцитах, слезной жидкости или культуре фибробластов. В норме уровень α -Gal-A в плазме колеблется в пределах 30–60 нмоль/ч/мг белка. При

классическом варианте уровень активности фермента составляет иногда менее 1% от нормы, у гетерозигот активность фермента может быть и в пределах нормативных значений, при кардиологическом варианте болезни уровень α -GAL-A может колебаться в пределах 1–35% от нормы. Морфологический субстрат при БФ весьма типичен: просвет сосудов облитерируется вплоть до полной окклюзии, наблюдается замедление и даже прекращение кровотока, аневризматическое изменение мелких сосудов. Отложение сфинголипидов, обнаруживаемое микроскопически в эндотелии и перителии сосудов в виде телец в цитоплазме с концентрической слоистой структурой, варьирует от единичных включений до тотального заполнения клетки. При нефробиопсии эти осмофильные овоидные тельца имеют диаметр 1–3 мкм в клетках гломерулярного аппарата почек, подоцитах, тубулярных эпителиальных и эндотелиальных клетках. Гипертрофия подоцитов, склероз гломерул весьма характерны. ЭМ биопсийного материала желательна, однако и при обычной световой микроскопии обнаруживают липидные включения, что заставляет задуматься о лизосомальной болезни накопления [Непомнящих Г.И. и др., 2003; Vanicazemi M. et al., 2007]. Весьма полезна микроскопия кожного биоптата, позволяющая обнаружить типичные для БФ изменения сосудов, отложения липидных комплексов в их структурах, атрофию потовых желез.

Симптоматика БФ, ориентирующая на диагноз:

- ангиокератома (сосудистые кожные повреждения);
- красно-пурпурные папулы на коже и слизистых;
- корнеальная дистрофия (*cornea verticillata*);
- кризы Фабри (лихорадка, каузалгии, ускорение СОЭ).

Висцеральные проявления

Поражение почек:

1. Изменения в мочевом осадке:
 - протеинурия, гематурия;
 - липидурия (появление овальных жировых телец в мочевом осадке).
2. Тубулярные дисфункции (проксимальные и дистальные):
 - аминокацидурия, глюкозурия, ренальный тубулярный ацидоз (синдром Фанкони);
 - нарушения концентрационной функции капальцев (полиурия и полидипсия).
3. Конечная стадия почечной недостаточности, тХПН.

Неврологические проявления болезни:

1. Болевые кризы как экстремальные проявления: вторичные по отношению к повреждению дорсальных корешков ганглиев нейронов.
2. Акропарестезии (постоянный, периодически усиливающийся дискомфорт).
3. Повреждения автономной нервной системы:
 - гипогидроз, снижение продукции слезной жидкости и слюны;
 - кишечные расстройства, колики, поносы;
 - повреждение системы регуляции сосудистого тонуса (системная гипертензия).

4. Цереброваскулярные катастрофы (инсульты: ишемические и геморрагические).
5. Изменения личности.

Кардиальные вовлечения:

1. Врожденная болезнь коронарных артерий.
2. Ишемия миокарда, инфаркт миокарда, стенокардия.
3. АГ.
4. Гипертрофия левых отделов сердца.
5. ЭКГ-феномены (укорочение интервала $P-R$, аритмии).
6. Повреждения клапанов (в том числе пролапс митрального клапана).

Пренатальная диагностика. Диагноз БФ может быть установлен пренатально у эмбрионов мужского пола с XY-кариотипом при определении дефицита активности фермента α -GAL-A в плазме плодов или в культуре ворсин хориона или амниона. В семьях с известной мутацией фермента на молекулярном уровне можно отвергнуть или подтвердить наличие соответствующей мутации и идентифицировать плод женского пола, у которого ген находится в гемизиготном состоянии.

Дифференциальный диагноз. БФ дифференцируют от ревматоидного артрита, васкулитов, острой ревматической лихорадки, синдрома хронической усталости, полиневритов, полимиозита, рассеянного склероза, демиелинизирующей полинейропатии, кардиомиопатии, кардита, СКВ, острого аппендицита, гломеруло- и тубулопатий.

Кроме того, БФ необходимо дифференцировать от лизосомных болезней накопления, которые характеризуются ангиокератомой: фукозидоз, сиалидоз, ГМ-ганглиозидоз (его взрослые формы), болезнь Шиндлера. В круг дифференциального диагноза должны быть включены и другие виды ангиокератом: ангиокератома Фордайса, ангиокератома Мибелли (связанная с обморожением), ангиокератомы *naeviformis/circumscriptum*.

Весьма сходную картину поражения роговицы при БФ можно наблюдать пациентов, длительно получающих хлороквин и амиодарон (эти препараты могут накапливаться в лизосомах, блокируя α -D-галактозидазу). У взрослых больных поражение почек, фенотипически схожее с БФ, можно наблюдать при силикозе.

Лечение. Благодаря успехам молекулярной генетики в настоящее время воспроизведен рекомбинантный фермент α -GAL-A и основным методом лечения БФ, вселяющим оптимизм, следует признать пожизненную ферментно-заместительную терапию [Desnick R. et al., 2003; Pastores G., 2007]. Ферментно-заместительную терапию следует начать немедленно после постановки диагноза БФ. Доза и кратность введения рекомбинантного фермента α -GAL-A зависят от стадии болезни. Основной задачей терапии является предотвращение необратимых изменений в почках, ССС и нервной системе. Что касается нефропатии, то если лечение начато до наступления первых симптомов ХПН, ферментно-заместительная терапия предотвратит ее развитие или отодвинет на десятки лет. В том случае если симптомы ХПН налицо, ферментно-заместительная терапия способна до некоторой степени восстановить утраченные функции почки. Опыт

длительного использования ферментно-заместительной терапии и проводимые с периодичностью 1 раз в год или реже у таких больных биопсии почки позволяют убедиться, что под влиянием этиотропной терапии существенно уменьшается количество депозитов сфинголипидов во всех структурах почки, что совпадает с улучшением или даже восстановлением ее функций. Таким образом, ферментно-заместительная терапия при БФ — безальтернативный метод как профилактики нефропатии, так и ее лечения [Sessa A. et al., 2003; Wanner C., 2007].

В России зарегистрированы 2 препарата рекомбинатного фермента α -GAL-A, которые несколько отличаются друг от друга: фабразим (агалсидаза- β), реплагал (агалсидаза- α). Оба препарата характеризуются высокой терапевтической активностью, однако вследствие некоторых различий имеют разную способность вызывать синтез аутоантител к препарату [Pastores G., 2007; Banicazemi M. et al., 2007].

В настоящее время в мировом регистре пациентов, получающих ферментно-заместительную терапию препаратом Фабразим, находится 1421 пациент, из них 87 пациентов моложе 18 лет. Что касается терапии Реплагалом, то в мировом регистре в 2006 г. (данные пока не обновлялись) имеются сведения о 826 взрослых и 110 детях и подростках. Оба препарата вводят внутривенно медленно, как правило, 2 раза в месяц. Такая терапия существенно улучшает качество жизни пациентов с БФ, предотвращая поражение органов-мишеней.

Симптоматическая терапия, направленная на «сглаживание» симптомов БФ. Назначение антидепрессантов и карбамазепина способствует уменьшению интенсивности тяжелых и мучительных акропарестезий [Fellingiebel A. et al., 2006]. Ингибиторы АПФ уменьшают протеинурию и по аналогии с хроническими гломерулопатиями должны несколько «откладывать» сроки наступления ХПН (пока веских доказательств этому не получено) [Wanner C., 2007]. Одна из проблем, во многом определяющая органные повреждения у пациентов с БФ, — синдром повышенной вязкости крови и гиперфибриногенемии, поэтому у части пациентов оправданно использование низкомолекулярных гепаринов и дезагрегантов; по нашим данным, наиболее эффективна комбинация плавикса и фраксипарина в сочетании с реополиглюкином [Soboleva M., 2004].

Заместительная почечная терапия. Диализ. До того времени как диализ получил распространение в клинике, гемизиготы мужского пола с БФ доживали только до 41 года. Диализ существенно удлинил продолжительность жизни пациентов с БФ, несмотря на то что 5-летняя выживаемость на диализе у пациентов с БФ оказалась меньше, чем у пациентов с другими заболеваниями, находящихся на диализе (41 против 65%). Исследователи обращают внимание на то обстоятельство, что у большинства людей с БФ диагностика в додиализном периоде отсутствовала [Sunder-Plassmann G., 2006].

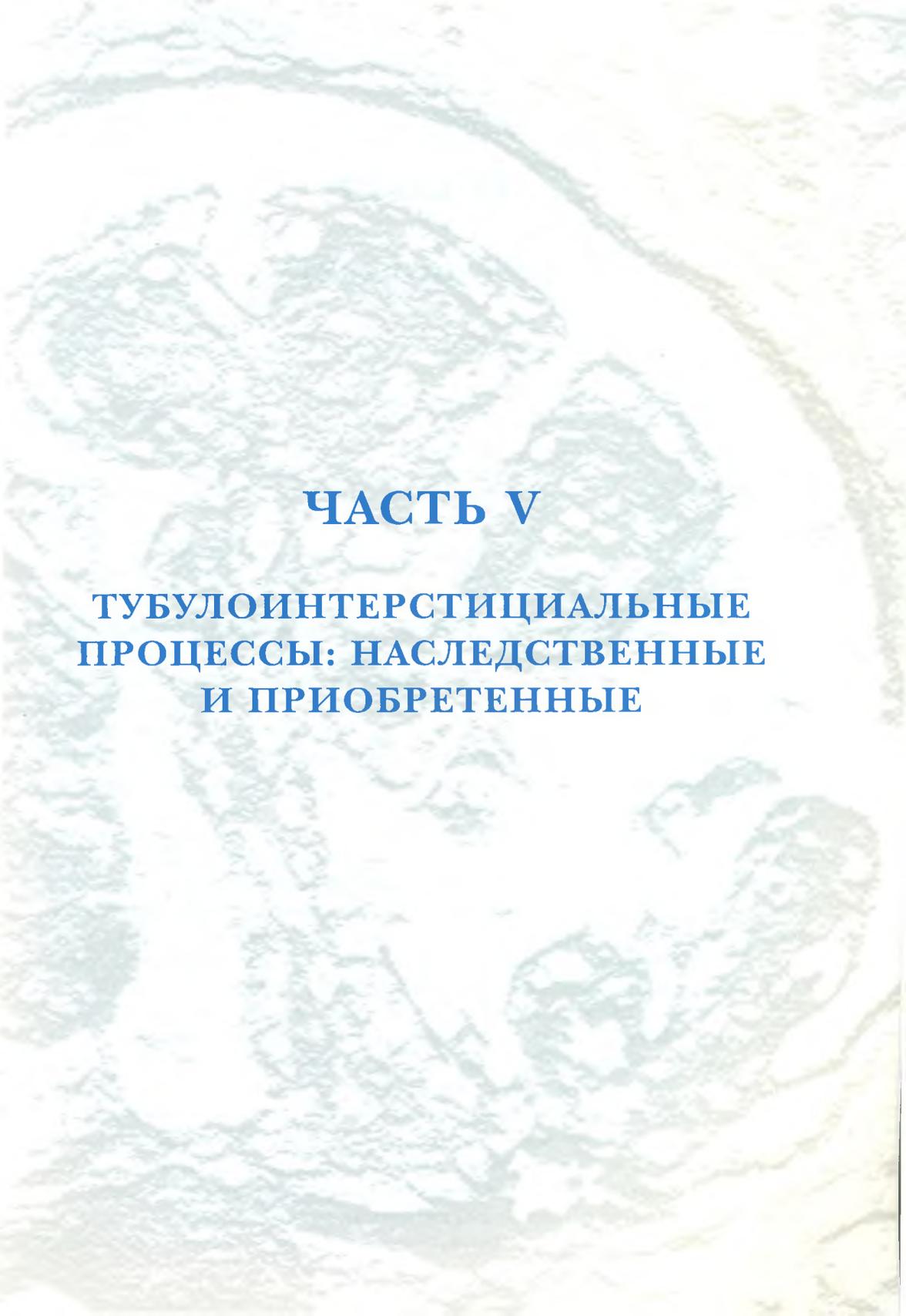
Трансплантация. Около 40 лет тому назад первая трансплантация почки была выполнена во Франции (в 1966 г.), а затем через год (в 1967 г.) в Швейцарии. Именно в это время предполагалось, что пересадка почек может исправить метаболический дефект у пациентов с БФ. Эта гипотеза была вы-

двинута J. T. Clark и соавт., предположившими, что снижение отложения GL-3 как в пересаженной почке, так и в других органах может отражать скорее сниженную продукцию GL-3, чем повышенный их клиренс трансплантированной почкой. Несколько лет тому назад завершились длительные проспективные исследования, в которых было показано, что активность α -галактозидазы не возрастает после успешной трансплантации почки.

Ранее считали, что пациентам с БФ трансплантация почки не показана, веским аргументом противников трансплантации при данном заболевании были первые впечатления от трансплантаций, где было показано, что пациенты с БФ имеют серьезные осложнения со стороны ССС, которые сопровождали успешные трансплантации. Складывалось впечатление, что эти больные подвержены частым эпизодам инфекций [Kramer W. et al., 1985]. Но по истечении десятилетия после первой трансплантации почки пациенту с БФ стало ясно, что при данном заболевании не должно быть ограничений для трансплантации, что риск отторжения трансплантата и других осложнений при этом заболевании примерно такой же, как у пациентов с ХПН недиабетического генеза. Важнейший вопрос: следует ли продолжать заместительную терапию ферментом у пациента с БФ после трансплантации почки, решен положительно: терапия должна быть продолжена, так как она улучшает качество жизни таких пациентов и препятствует накоплению GL-3 в других органах [Desnick R. et al., 2003; Eng C. et al., 2006].

Вопросы донорства для членов семей с болезнью Фабри. Пересадка почки от живых родственников из семей с БФ — одна из самых сложных и весьма деликатных проблем, которая обсуждается лишь в нескольких публикациях. Гемизиготы — родственники мужского пола из семей с БФ — исключаются из числа возможных доноров даже при отсутствии признаков значительного накопления GL-3 в почках. Гетерозиготы с нормальной функцией почек и не имеющие явных признаков БФ подлежат нефробиопсии, и в том случае, если у них выявляют явные и довольно значительные отложения GL-3, вопрос об их донорстве отпадает. Эти рекомендации представляются целесообразными, так как известно, что пересаженная в организм гемизиготного пациента почка гетерозиготы начинает быстро накапливать GL-3, что приводит к тХПН у реципиента и подвергает риску развития более быстрыми темпами ХПН у донора. Важно знать, что почка асимптоматической гемизиготы имеет всегда высокий риск отторжения спустя несколько лет [Sunder-Plassmann G., 2006].

Таким образом, к системным заболеваниям сосудов, при которых развивается тяжелое поражение почек, следует отнести ангиокератому Фабри. Это заболевание, мало известное широкому кругу педиатров, по данным статистики, встречается значительно чаще, чем диагностируется. Тяжелое по течению и исходу лизосомальное поражение, характерное для БФ, в последние годы должно стать более известным нефрологам, что связано с успехами современной диагностики и лечения этого фатального до недавнего времени заболевания.

A light micrograph of a kidney tubule, showing the lumen and the surrounding interstitial space. The tubule is lined by a simple cuboidal epithelium. The interstitial space contains various cells and structures, including what appears to be a glomerulus or a cluster of cells, and some larger, pale-staining areas that could be cysts or areas of necrosis. The overall appearance is that of a tubule with significant interstitial changes.

ЧАСТЬ V

**ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ
ПРОЦЕССЫ: НАСЛЕДСТВЕННЫЕ
И ПРИОБРЕТЕННЫЕ**

Глава 21

ТУБУЛОПАТИИ

Э.А. Юрьева, Ю.Е. Вельтищев, М.С. Игнатова

Терминология. *Тубулопатии* — гетерогенная группа болезней, объединенных тем, что в канальцевом эпителии нефрона наблюдается нарушение функции одного или нескольких белков-ферментов, которые перестают выполнять функцию реабсорбции одного или нескольких профильтровавшихся из крови через гломерулы в тубулы веществ, что и определяет развитие заболевания. Выделяют первичные и вторичные тубулопатии. *Первичные тубулопатии* обусловлены наследственным дефектом генов, регулирующих функцию того или иного фермента канальцев, следствием чего является развитие заболевания с первых месяцев или лет жизни ребенка. В настоящее время известны далеко не все гены, мутация которых ведет к развитию наследственных тубулопатий. Для *вторичных тубулопатий* характерно генерализованное нарушение мембранного транспорта веществ в канальцевом эпителии. Поражение почек в этих случаях чаще всего связано с болезнями обмена веществ, как правило, наследственными по генезу и затрагивающими различные органы.

Патология мембранного транспорта, как правило, обусловлена выпадением функций специфического мембранного транспортного белка. Кроме того, существуют дефекты рецепторов, расположенных на клеточных мембранах, в цитоплазме или в ядре, обеспечивающих связывание многочисленных биологически активных молекул перед тем, как последние проявляют соответствующую регуляторную активность. К таким активным веществам, действующим через специфические мембранные рецепторы, относятся: полипептидные гормоны (АДГ, АКТГ, инсулин и др.), стероидные гормоны (кортизол, альдостерон и др.), тиреоидные гормоны, нейротрансмиттеры (гистамин, ацетилхолин, серотонин, катехоламины), простагландины, иммунологические факторы (антитела, комплекс, антигены) и плазменные липопротеины.

В связи с тем что процессы активного мембранного транспорта требуют участия ферментов, многие наследственно обусловленные нарушения должны быть отнесены к категории энзимопатий, хотя возможны и генетически детерминированные нарушения структуры молекулы белка-носителя.

Таким образом, генез первичных (наследственных) тубулопатий определяют следующие факторы:

- 1) изменение структуры мембранных белков-носителей;
- 2) энзимопатии — наследственно обусловленная недостаточность ферментов, обеспечивающих активный мембранный транспорт;
- 3) изменение чувствительности рецепторов клеток канальцевого эпителия к действию гормонов;
- 4) изменения общей структуры цитомембран клеток.

Вторичные тубулопатии возникают в результате повреждения транспортных систем почечных канальцев как при наследственных, так и при приобретенных болезнях обмена в связи с нарушениями метаболизма за пределами нефрона. Причиной развития тубулопатии могут быть также изменения структуры цитомембран при дисплазиях почек.

Вторичные тубулопатии развиваются также при воспалительных заболеваниях почек; причем могут возникнуть значительные трудности при дифференциальной диагностике. Решающее значение в этих случаях имеют данные генетического анализа, а также более тяжелые проявления патологии мембранного транспорта, свойственные первичным тубулопатиям.

Классификация. Существуют многочисленные варианты классификаций первичных (наследственных) тубулопатий. Одной из возможных классификаций может служить выделение заболеваний, при которых преимущественно страдает реабсорбционная способность проксимального, дистального канальцев, собирательных трубочек или всех участков канальцев (табл. 21.1).

Для практикующего врача оптимальна классификация, имеющая в своей основе ведущий клинический симптомокомплекс. В настоящее время известно более 30 различных первичных тубулопатий, и их число возрастает по мере дальнейшего изучения патофизиологии почек [Наточин Ю.В., 1997].

Таблица 21.1

Классифицирование первичных тубулопатий по локализации дефекта

Уровень поражения канальцевого аппарата	Заболевание
С преимущественным поражением проксимальных канальцев	Болезнь и синдром де Тони–Добре–Фанкони Глицинурия Цистинурия Фосфат-диабет Почечный тубулярный ацидоз II типа (младенческий) Почечная глюкозурия Болезнь Хартнапа Глюкозаминовый диабет и др.
С преимущественным поражением дистального канальца	Почечный тубулярный ацидоз I типа Нефрогенный несахарный диабет Псевдогипоальдостеронизм

Уровень поражения канальцевого аппарата	Заболевание
С нарушением реабсорбции натрия в эпителиальном натриевом канале кортикальной части собирательных трубок	С ранним развитием артериальной гипертензии: – синдром Лиддла; – гиперальдостеронизм и др. С развитием артериальной гипотензии: – синдром Барттера; – синдром Гительмана
С повреждением всего канальцевого аппарата	Нефронофтиз

Ю.Е. Вельтишев (1989) склоняется к целесообразности выделения тубулопатий по ведущему клиническому признаку или синдрому. Представленная классификация не претендует на отображение всех существующих наследственных тубулопатий и ограничивается наиболее распространенными (табл. 21.2).

Таблица 21.2

Классификация наследственных тубулопатий по ведущему клиническому симптому (синдрому)

Ведущий симптом (синдром)	Заболевание
Полиурия	Почечная глюкозурия. Почечный несахарный диабет (псевдогипоальдостеронизм): – X-сцепленный рецессивный; – аутосомно-доминантный; – аутосомно-рецессивный
Деформация скелета	Болезнь де Тони–Дебре–Фанкони: – аутосомно-доминантная; – аутосомно-рецессивная; – X-сцепленная. Почечный дистальный тубулярный метаболический ацидоз I типа: – классический, аутосомно-доминантный; – аутосомно-рецессивный. Фосфат-диабет (гипофосфатемический рахит, витамин D-резистентный): – X-сцепленный доминантный; – аутосомно-доминантный; – аутосомно-рецессивный. Почечный проксимальный канальцевый метаболический ацидоз II типа – аутосомно-рецессивный с задержкой умственного развития и поражением глаз. Комбинированный дистальный и проксимальный почечный канальцевый метаболический ацидоз III типа
Нефролитоаз	Цистинурия Первичная гипероксалурия Глицинурия Ксантинурия Алкалтонурия Синдром Дента и др. (см. с деформацией скелета)

Окончание табл. 21.2

Ведущий симптом (синдром)	Заболевание
Артериальная гипертензия	Синдром Лидлла (аутосомно-доминантный) Псевдогипоальдостеронизм (синдром Гордона) «Мнимый» избыток минералокортикоидов
Артериальная гипотензия	Синдром Барттера тип I (неонатальный) Синдром Барттера тип II (неонатальный) Синдром Барттера тип III (классический) Синдром Барттера с глухотой
Гипомагниемия	Синдром Гительмана Синдром семейной гипомагниемии с гиперкальциурией, метаболическим ацидозом и нефрокальцинозом (аутосомно-рецессивный) Гипомагниемия с вторичной гипокальциемией (аутосомно-рецессивная) Изолированная семейная гипомагниемия (аутосомно-рецессивная, аутосомно-доминантная)

Последовательность изложения данных, касающихся разнообразных тубулопатий, ведется по принципу их распространенности и характеру течения, влияющего на качество жизни. Среди многочисленных наследственных тубулопатий особое внимание привлечено к синдрому и болезни де Тони–Дебре–Фанкони в связи с тяжестью и достаточной распространенностью патологии.

БОЛЕЗНЬ ДЕ ТОНИ–ДЕБРЕ–ФАНКОНИ

Болезнь де Тони–Дебре–Фанкони рассматривается чаще как симптомокомплекс, связанный с цистинозом, галактоземией, гликогенозами, тирозинемией, непереносимостью фруктозы, болезнью Вильсона–Коновалова, метахроматической лейкодистрофией, недостаточностью пируваткарбоксилазы, митохондриальной фосфоенолпируваткарбоксикиназы, воздействием токсических веществ, фосфамида, аминогликозидов, просроченных тетрациклинов, тяжелых металлов или развивающийся в связи с приобретенными болезнями, такими как амилоидоз, дефицит витамина D и др. [Баум М., 2006]. Но, по мнению П.В. Новикова (2006), этот симптомокомплекс у ряда больных можно рассматривать как самостоятельную болезнь.

Синонимы: в отечественной литературе чаще употребляется термин «синдром де Тони–Дебре–Фанкони», также распространены термины: «глюкоаминофосфатдиабет», «глюкофосфаминный диабет», «почечный нанизм с витамин D-резистентным рахитом», «идиопатический ренальный синдром Фанкони», «наследственный синдром де Тони–Дебре–Фанкони». В зарубежной литературе наиболее распространены термины: Renal Fanconi syndrome, Fanconi syndrome, primary de Toni–Debre–Fanconi syndrome, Inherited Fanconi syndrome и др.

Терминология и эпидемиология. Под болезнью де Тони–Дебре–Фанкони понимается первичная наследственная тубулопатия, характеризующаяся триа-

дой синдромов: глюкозурией, генерализованной гипераминоацидурией и гиперфосфатурией (ОММ — 134 600).

Заболевание встречается в различных регионах мира. Частота встречаемости — 1:350 000 новорожденных. По-видимому, учитывается не только болезнь де Тони–Дебре–Фанкони, но и развившийся в период поворожденности синдром де Тони–Дебре–Фанкони.

При первичной аутосомно-рецессивной наследственной тубулопатии — болезни де Тони–Дебре–Фанкони — необходимо своевременное медико-генетическое консультирование семьи. Генетический риск для сибсов (братьев и сестер) составляет 25%.

Болезнь де Тони–Дебре–Фанкони может быть классифицирована по типу передачи заболевания:

- аутосомно-рецессивное;
- аутосомно-доминантное (15q15.3) [Lichter-Konecki U. et al., 2001; Willoughby C., Laing C., 2003];
- спорадические случаи (не исключена при этом мутация *de novo*).

Характер генетического дефекта и первичного биохимического продукта остается малоизученным. Существуют предположения, что в основе лежит либо мутация гена, обеспечивающая полноценность ферментов, определяющих реабсорбцию глюкозы, аминокислот и фосфора, либо аномалия транспортных белков почечных канальцев. Существуют данные о первичных нарушениях митохондрий при болезни де Тони–Дебре–Фанкони [Morris A.M. et al., 1995]. Генетический дефект определяет степень выраженности болезни. Могут выявляться у больного все три основных биохимических дефекта или два из них, т.е. может быть полный и неполный синдром и болезнь де Тони–Дебре–Фанкони.

Патогенез. Клинические и экспериментальные данные говорят о нарушении трансмембранного транспорта в проксимальных извитых канальцах нефрона. До сих пор остается не ясным структурный или биохимический дефект, который лежит в основе болезни. Рахитоподобные изменения развиваются в связи с сочетанным влиянием ацидоза и гипофосфатемии или только с гипофосфатемией [Trivedi B., Tannen S., 1986]. В последние годы склоняются к точке зрения, что в основе патологии лежит снижение внутриклеточных запасов АТФ [Баум М., 2006].

Клиническая характеристика. Как правило, первые проявления болезни манифестируют на первом году жизни ребенка. Среди 10 детей с болезнью де Тони–Дебре–Фанкони, которые были под нашим наблюдением, первые симптомы в среднем появились после полутора лет жизни. Сначала обращает на себя внимание полиурия и полидипсия, субфебрилитет, рвота, упорные запоры. Ребенок начинает отставать в физическом развитии, появляются костные деформации, преимущественно нижних конечностей вальгусного или варусного типа. Развивается мышечная гипотония и в 5–6 лет дети не могут самостоятельно ходить. При прогрессировании тубулярных расстройств к 10–12 годам жизни возможно развитие ХПН. Кроме вышеперечисленных симптомов выявляются патологические изменения со стороны других органов. Среди 10 указанных детей у 7 имелись офтальмологические отклонения, у 6 — патология

ЦНС, у 5 — патология ССС и анатомические аномалии ОМС, у 4 — заболевания ЛОР-органов и ЖКТ, у единичных больных отмечались эндокринные нарушения и иммунодефицитные состояния.

Для постановки диагноза необходимы рентгенологические исследования костей и расширенные лабораторные исследования крови и мочи.

Характерные биохимические признаки крови:

- гиперхлоремический метаболический ацидоз ($BE = -10...-12$ ммоль/л);
- бикарбонатурия;
- гипофосфатемия (менее 0,9 ммоль/л);
- гиперфосфатурия;
- глюкозурия;
- гипокальциемия (менее 2,1 ммоль/л);
- повышение активности ЩФ крови;
- гипераминоацидурия (до 2–2,5 г/сут) (потеря глицина, аланина, пролина, глютаминовой кислоты и др.).

Характерна протеинурия тубулярного типа: наличие в моче легких цепей иммуноглобулинов, лизоцима, β_2 -микроглобулинов. Отмечается снижение уровня натрия и калия в крови, повышение клиренса мочевой кислоты с уменьшением ее содержания в крови. Чрезмерная потеря бикарбонатов с мочой ведет к выраженной картине метаболического ацидоза. С.А. Кирилина (2005) установила нарушение биоэнергетики в виде снижения активности ферментов энергетического обмена: α -глицерофосфатдегидрогеназы, глутаматдегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы — в лейкоцитах больных детей. При этом отмечалось практически у всех больных нарушение пероксидации в виде повышения в крови уровней молочной и пировиноградной кислот.

В качестве обязательных инструментальных исследований необходима рентгенография костей скелета для того, чтобы обнаружить деформацию конечностей, нарушение структуры костной ткани: остеопороз, как правило, системный, отставание темпов роста костной ткани от календарного возраста ребенка. На поздних стадиях болезни возможны остеомаляция и переломы трубчатых костей. При радиоизотопном исследовании обнаруживается накопление радиоизотопа в костных зонах интенсивного роста больного.

Морфологическая картина костей и почечной ткани. При морфологическом исследовании биоптатов костной ткани костные балки имеют нарушенную структуру, выявляются лакуны и слабая минерализация кости. Костная ткань характеризуется грубоволокнистой структурой, нередко обнаруживается эпифизиолиз. В дистальных отделах бедренных костей и проксимальных большеберцовых костная ткань имеет ячеистую структуру и шипоподобные образования.

При нефробиопсии отмечается своеобразная картина проксимальных канальцев, которые имеют вид «лебединой шеи», наблюдается атрофия эпителия, фиброз интерстиция. Клубочки вовлекаются в процесс на самых конечных стадиях заболевания. ЭМ-исследование выявляет в эпителии большое количество митохондрий.

Дифференциальный диагноз проводится со всеми заболеваниями, для которых характерно развитие синдрома де Тони–Дебре–Фанкони. К ним относятся наследственные болезни: галактоземия, гликогеноз 1-го типа, тирозинемия, цистиноз, фруктоземия, болезнь Дента, синдром Лоу, синдром Фанкони–Бикеля, первичные митохондриальные заболевания, несовершенный остеогенез, болезнь Вильсона–Коновалова, талассемия, врожденный НС, почечный тубулярный ацидоз (ПТА).

Кроме наследственных болезней, дифференциальный диагноз осуществляется и с приобретенными патологическими состояниями: отравлениями тяжелыми металлами, химическими веществами и лекарственными средствами, особенно с просроченным сроком действия, вторичным гиперпаратиреозом, тяжелыми ожогами, множественной миеломой, сахарным диабетом.

Лечение. Немедикаментозное и медикаментозное лечение пациентов с болезнью и синдромом де Тони–Дебре–Фанкони очень сходно по сути, так как предусматривает коррекцию электролитных нарушений (устранение дефицита калия и бикарбонатов), сдвигов в кислотно-основном равновесии, использование симптоматической терапии. Так как необходимо ограничить выведение серосодержащих аминокислот, в качестве диетических средств подходит картофельно-капустная диета. При назначении активных форм витамина D ограничиваются соли и включаются продукты, оказывающие ощелачивающее действие (молоко, фруктовые соки). Необходимо широко пользоваться препаратами, содержащими калий, а в диету включать продукты, богатые калием: чернослив, курагу, изюм, печеный картофель. При резко выраженном дефиците калия целесообразно добавлять панангин или аспаркам. Если резко выражен ацидоз, то одной диеты недостаточно, следует применять гидрокарбонат натрия, цитратные смеси.

Для ликвидации нарушений фосфорно-кальциевого обмена широко используются активные препараты витамина D — $1,25(\text{OH})\text{D}_3$ или $1(\text{OH})\text{D}_3$. Начальные дозы витамина D_3 составляют 10 000–15 000 МЕ/сут, затем доза постепенно увеличивается до максимальной 100 000 МЕ/сут. Повышение дозы витамина проводится под контролем содержания в крови кальция и фосфора, при их нормализации дальнейшее повышение дозы витамина нецелесообразно. Обязательно назначение глюконата кальция, фитина. Лечение проводится повторными курсами с тем, чтобы не наступило декомпенсации электролитных нарушений. При нормализации фосфорно-кальциевого обмена и исчезновении признаков ацидоза показаны массаж и солено-хвойные ванны. При выраженных костных деформациях рекомендуется хирургическая коррекция. Однако ее можно проводить при стойкой компенсации процесса длительностью не менее 1,5 лет.

При ярких изменениях со стороны почек: высокая протеинурия, АГ, анатомические аномалии ОМС — показано лечение согласно консультации нефролога и уролога. При явлениях гиперпаратиреоза обязательна консультация эндокринолога, в случаях офтальмологических расстройств — окулиста и т.д.

Показание к госпитализации — резко выраженные обменные нарушения и деформация скелета.

Прогноз заболевания обычно связан с тяжелыми изменениями со стороны почечной паренхимы: пиелонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит, ХПН. Развитие ХПН требует заместительной терапии.

Нарушения функций проксимальных и дистальных канальцев почек могут наблюдаться при разнообразных патологических состояниях у детей, приводящих к вторичному синдрому де Тони–Дебре–Фанкони.

Необходимо выделение кардинального признака, вернее основного заболевания с клиническими проявлениями синдрома де Тони–Дебре–Фанкони. Эффективность терапии при вторичных формах синдрома определяется в первую очередь успехами в лечении основного заболевания.

Вторичные формы синдрома де Тони–Дебре–Фанкони:

1. Наследственные:

- дефекты метаболизма углеводов (галактоземия, непереносимость фруктозы, гликогеноз 1-го типа);
- нарушения обмена аминокислот (тирозинемия, цистиноз);
- несовершенный остеогенез;
- болезнь Вильсона–Коновалова;
- болезни крови (серповидно-клеточная анемия, сфероцитоз, талассемия);
- болезни почек (врожденный нефротический синдром, почечный тубулярный ацидоз).

2. Приобретенные:

- отравления тяжелыми металлами (кадмий, свинец, ртуть, уран, висмут);
- отравления химическими веществами и лекарственными средствами (салицилаты, тетрациклин, нитробензол, лизол, метил-3-хромосмон, малеиновая кислота);
- выраженный дефицит минеральных веществ, витаминов, белков (калия, кальциферола, аскорбиновой кислоты, цианкобаламина, белковое голодание);
- эндокринопатии (вторичный гиперпаратиреоз);
- патология почек (острый некроз почечных канальцев);
- ожоги тяжелой степени;
- болезни крови (множественная миелома);
- реакции «трансплантат против хозяина».

3. Идиопатические.

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ФОСФАТ-ДИАБЕТ (ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКИЙ ИЛИ ВИТАМИН D-РЕЗИСТЕНТНЫЙ РАХИТ)

Гипофосфатемический рахит, фосфат-диабет, витамин D-резистентный рахит — гетерогенное наследственное заболевание, основой которой является мутация генов, ответственных за реабсорбцию фосфатов в проксимальных

канальцах почек. Фосфат-диабет отличается генетической гетерогенностью. Классический вариант фосфат-диабета имеет X-сцепленный доминантный тип наследования, т.е. заболевание может передаваться матерью как сыновьям, так и дочерям, а отец никогда не является причиной заболевания своих сыновей, поскольку он передает сыновьям только хромосому Y.

Генетика. Ген классического фосфат-диабета *PEX* (*PHEX*, *HPDR1*; *HypI*; *XLH*; *Hyp*; *HGNC*; *HPDR1*) локализован на хромосоме *Xp22.2-p22.1* [MacKusick V., 2005; Filisetti D., 1999; Bai X., 2002]. Молекулярно-генетические исследования показали, что *PEX* кодирует фосфатрегулирующий белок, относящийся к классу эндопептидаз и состоящий из 749 аминокислотных остатков [Grieff M., 1997]. Основные функции данного белка заключаются в регулировании почечной реабсорбции фосфатов и метаболизма витамина D, однако детали функционирования данного протеина остаются до конца не выясненными. Ген имеет 18 экзонов [Holm I.A. et al., 1997]. Молекулярно-генетические методы позволили выявить несколько мутирующих локусов в этом гене. К настоящему времени описано более 130 мутаций гена фосфат-диабета, которые представлены различными классами (делеции, инсерции, нонсенс-мутации, мутации сайта сплайсинга и др.) [Sabbagh Y. et al., 2000]. По своим характеристикам ген фосфат-диабета относится к семейству генов эндопептидаз, представители которого участвуют в деградации или активации различных пептидных гормонов, включая нейтральные эндопептидазы, эндотелий-превращающие энзимы и антигены группы крови. В эксперименте на мышах получена форма фосфат-диабета с X-сцепленным типом наследования, которая по клиническим проявлениям имеет выраженное сходство с классическим фосфат-диабетом, однако отличается мутацией в *PEX* и обозначается как фосфат-диабет GYRO-типа (или типа 2). Предполагается, что этот тип заболевания — аллельный генетический вариант классической формы фосфат-диабета. Установлено также, что процессы транспорта фосфатов в почечных канальцах зависят и от эпигенетических влияний гена, кодирующего переносчик фосфата/натрия мембран щеточной каемки проксимальных канальцев почек. Этот ген *MEPE* (*OE45*; *MG1: 2137384*) локализован на хромосоме *5q35*. Таким образом, на основной ген, определяющий процессы реабсорбции фосфатов в почечных канальцах, модифицирующее влияние оказывает ген, локализованный на другой хромосоме (эпигенетический эффект). Мутации данного аутосомного гена, очевидно, могут вызывать нарушения транспорта фосфатов в почечных канальцах и повышать их экскрецию с мочой.

Кроме X-сцепленных форм существуют аутосомно-доминантные формы фосфат-диабета с локализацией гена на хромосоме *12p13.3* (*FGF23*; *AD HR*; *HypF*) и связанные с мутациями в гене фактора роста фибробластов [Strom T.M., 2000; Scriver C.R., 1987], а также формы фосфат-диабета, сопровождающиеся гиперкальциурией. Наследственная передача данных форм патологии не зависит от пола ребенка.

К настоящему времени можно выделить основные моногенные формы D-резистентного рахита, которые представлены в табл. 21.3.

Таблица 21.3

**Клинико-генетические формы витамин D-резистентного
(гипофосфатемического) рахита**

Формы витамин D-резистентного рахита	Локализация гена
X-сцепленный доминантный (НУР-тип; тип I)	<i>Xp22.2-p22.1</i>
X-сцепленный (GYRO-тип; тип II)	<i>Xp12q12-q14</i>
Аутосомно-доминантный	<i>Xp12p13.3</i>
	<i>Xp5q35</i>
С гиперкальциурией, аутосомно-доминантный	Не установлена
Аутосомно-рецессивный	<i>Xp11p15.2</i>
Гипофосфатемическая костная болезнь	Не установлена

Патогенез. В результате мутаций в гене *PHEX* возникает дефицит транспортных белков (NaPh-2 cotransporter), осуществляющих транспорт фосфатов в почечных канальцах и, возможно, в кишечнике с развитием гипофосфатемии, а также в большинстве случаев и гиперфосфатурии [Sabbagh Y. et al., 2000]. Расстройства трансмембранного транспорта фосфатов могут быть связаны как с первичными дефектами белков, так и с эпигенетическими опосредованными влияниями. Нарушение фосфорно-кальциевого равновесия приводит к деминерализации скелета, развитию рахитоподобных деформаций скелета и задержке роста [Вельтищев Ю.Е., 1989]. Таким образом, патогенетические механизмы заболевания заключаются в первичном нарушении реабсорбции фосфатов в почечных канальцах, первичной тубулопатии, которая включает:

- первичный дефект нарушения всасывания кальция и фосфора в кишечнике;
- генетически обусловленный сочетанный дефект почечных канальцев и кишечника;
- нарушение метаболизма витамина D в печени.

Клинические проявления. Фосфат-диабет отличается выраженным клиническим полиморфизмом. Заболевание чаще всего выявляется на 2-м году жизни, однако возможно начало заболевания на первом году жизни (ранняя манифестация) и в возрасте 7–9 лет (поздняя манифестация) [Новиков П.В., 2006]. Ведущие признаки фосфат-диабета – рахитоподобные изменения скелета. Степень выраженности костных нарушений значительно варьирует от легких деформаций нижних конечностей до тяжелых, причем деформации могут быть не только варусными (О-образными), но и иметь другие конфигурации (вальгусные – Х-образные). Эти изменения сопровождаются задержкой физического развития и нарушением походки ребенка («утиная походка»). Поражения скелета носят прогрессирующий характер и способствуют задержке становления статико-моторных функций больного ребенка. Интеллект детей с витамин D-резистентным рахитом, как правило, не страдает. В результате выраженных нарушений фосфорно-кальциевого обмена наблюдается отставание физического развития – задержка роста, в то время как показатели массы тела

остаются в пределах нормальных значений (диссоциация росто-весовых показателей).

Рентгенологическое исследование трубчатых костей выявляет вовлечение всей костной системы, но наибольшие изменения обнаруживаются в зонах роста трубчатых костей и на границе между эпифизом и метафизом. Рентгенологические изменения костей появляются рано, через 3–4 мес. после манифестации заболевания. Вначале выявляются небольшие изменения в виде разрыхления зон предварительного обызвествления. В период активного рахитического процесса рентгенологические изменения характеризуются генерализованным остеопорозом, увеличением метафизов, метафизарные поверхности имеют неровные контуры, однако по мере прогрессирования заболевания появляются и более глубокие изменения: стирается граница, отделяющая метафиз от эпифиза. Компенсаторно отмечается утолщение кортикальных слоев трубчатых костей, увеличивается зона, соответствующая эпифизарному хрящу.

Характерные биохимические признаки заболевания:

- низкий уровень неорганических фосфатов в сыворотке крови — 0,5–0,7 ммоль/л при норме 1,0–1,6 ммоль/л;
- повышенная экскреция фосфатов с мочой — более 20 ммоль/сут;
- высокий почечный клиренс фосфатов — 30–60 мл/мин/1,73 м² (при норме — 14 мл/мин/1,73 м²);
- снижение реабсорбции фосфатов в почечных канальцах менее 80%;
- нормальный уровень кальция в сыворотке крови;
- повышенная в 1,5–2 раза активность ЩФ крови;
- повышенное содержание остеокальцина в крови (норма 11–46 нг/мл).

Фосфат-диабет отличается выраженным полиморфизмом в зависимости от сроков манифестации, клинико-биохимических особенностей, характера ответной реакции на витамин D.

П.В. Новиков (2006) выделяет 4 клинико-биохимических варианта заболевания:

- *1-й вариант* — характеризуется ранней манифестацией (на первом году жизни) заболевания, незначительной степенью костных деформаций, хорошей реакцией на лечение витамином D;
- *2-й вариант* — отличается более поздней манифестацией (на втором году жизни), выраженными костными изменениями, резистентностью к высоким дозам витамина D. Патогенетическое развитие данного варианта болезни обусловлено преимущественным дефектом почечных канальцев (снижение реабсорбции фосфатов) и потерями фосфатов, главным образом с мочой;
- *3-й вариант* отличается еще более поздней манифестацией заболевания после шестилетнего возраста, тяжестью скелетных аномалий, выраженной резистентностью к витамину D. Патогенез данного варианта болезни связан с преимущественным вовлечением в патологический процесс кишечника, нарушением кишечного всасывания кальция и фосфатов;
- *4-й вариант* — характеризуется повышенной чувствительностью к витамину D и склонностью к развитию клинико-биохимической картины

гипервитаминоза D (жажда, рвота, гиперкальциурия и др.). Первые клинические признаки заболевания обнаруживаются на втором году жизни и отличаются умеренной степенью костных деформаций.

Клинически полиморфизм патологии, особенности патогенеза и метаболических расстройств, а также широкий диапазон ответной реакции больных на витамин D свидетельствуют в пользу гетерогенности самого заболевания.

Фосфат-диабет, имеющий аутосомно-доминантный тип наследования (см. табл. 21.3), характеризуется в целом нетяжелым течением и довольно благоприятным прогнозом. Как при X-сцепленных формах патологии, так и при аутосомных типах болезни выявляется снижение абсорбции кальция и фосфатов в кишечнике, которая улучшается при использовании лечебных доз витамина D или его активных метаболитов. Нередко при фосфат-диабете обнаруживаются аномалии развития ОМС — удвоение почек и/или лоханок, неполное удвоение чашечно-лоханочной системы, аномалии почечных сосудов и другие, что существенно не сказывается на степени канальцевых нарушений и других функций почек.

По данным морфологических исследований костной ткани у больных фосфат-диабетом обнаруживается неравномерное расположение костных балок, необычное развитие остеоида, неравномерное распределение кальция в паренхиме костной ткани, что свидетельствует о расстройстве нормального формирования кости и усиленной ее резорбции, характеризующих активность патологического процесса в костной ткани.

Лечение. В связи с отсутствием этиотропной (генотерапии) терапии фосфат-диабета выбор лечебных средств базируется на патогенетической основе, исходя из изученных путей формирования патологических признаков. При выборе тактики лечения больных фосфат-диабетом следует исходить из следующих признаков: терапия должна быть комплексной и направлена на коррекцию метаболических расстройств, профилактику осложнений, предупреждение инвалидизации ребенка.

Показания для консервативной терапии витамином D:

- активный рахитический процесс в костной ткани по рентгенологическим данным (системный остеопороз, нечеткость эпифизов, нечеткость зон препараторного роста и др.);
- повышение активности щелочной фосфатазы крови;
- повышенная экскреция фосфатов с мочой (низкий процент реабсорбции фосфатов в почечных канальцах, высокий клиренс фосфатов мочи);
- подготовка детей к проведению хирургической коррекции костных деформаций.

Основные препараты в терапии фосфат-диабета: витамин D и его синтетические аналоги (табл. 21.4). Начальные дозы витамина D составляют 10–15 тыс. МЕ/сут. Повышение доз витамина D осуществляется при индивидуальном контроле за содержанием кальция и неорганических фосфатов в сыворотке крови и моче, активности ЩФ каждые 10–14 дней. Максимальные суточные дозы витамина D в зависимости от клинико-биохимических вариантов фосфат-диабета, сцепленных с X-хромосомой, составляют при первом ва-

рианте патологии — 85–100 тыс. МЕ, при втором — 150–200 тыс. МЕ, при третьем — 200–300 тыс. МЕ. При четвертом варианте сцепленной с X-хромосомой форме заболевания назначение витамина D противопоказано. При аутосомно-доминантной форме заболевания суточные дозировки витамина D составляют 15–45 тыс. МЕ.

Таблица 21.4

Терапия фосфат-диабета

Препарат	Форма	
<i>А. Витамин D и его аналоги</i>		
Витамин D ₂ (эргокальциферол)	Масляный раствор 0,0625%	25 000 МЕ в 1 мл
	Масляный раствор 0,125%	50 000 МЕ в 1 мл
	Масляный раствор 0,5%	200 000 МЕ в 1 мл
	Спиртовой раствор 0,5%	200 000 МЕ в 1 мл
Витамин D ₃ В.О.Н. (холекальциферол)	Масляный раствор 0,5% внутрь или в/м	200 000 МЕ в 1 мл
Вигантол (холекальциферол)	Масляный раствор 0,05%	20 000 МЕ в 1 мл
<i>Б. Активные метаболиты витамина D</i>		
Оксидевит	Капсулы	0,25 мкг в 1 капсуле
		0,5 мкг в 1 капсуле
Рокалтрол (кальцитриол)	Капсулы	0,25 мкг в 1 капсуле
		0,5 мкг в 1 капсуле
	Раствор	1 мкг в 1 мл
Ван-альфа	Таблетки	В 1 таблетке 0,25; 0,5 или 1 мкг
Альфа D ₃ -Тева	Капсулы	В 1 капсуле 0,25 мкг или 1 мкг
Альфа-кальцидол	Капсулы	В 1 капсуле 0,25 мкг
<i>В. Препараты с витамин D-активностью</i>		
А.Т.10 (дигидротахистерол)	Масляный раствор 0,1% (1 мл содержит 1 мг препарата)	40 000 МЕ в 1 мл
Тахистин (дигидротахистерол)	Масляный раствор 0,1% (1 мл = 24 капли — содержит 1 мг препарата)	40 000 МЕ в 1 мл

Из метаболитов витамина D используется оксидевит в суточной дозе 0,25–3 мкг. При его назначении необходим строгий контроль за содержанием кальция в крови (определение один раз в 7–10 дней); в амбулаторных условиях для этой цели используется проба Сулковича.

Под влиянием лечения витамином D у детей с фосфат-диабетом с повышенным уровнем паратормона (25% больных) отмечается снижение или нормализация его содержания.

В комплекс лечения фосфат-диабета обязательно включают препараты кальция (глюконат кальция или хлористый кальций 1,5–2 г/сут) и фосфора (неорганические фосфаты до 2 г/сут, фитин до 1,5 г/сут, глицерофосфат кальция 0,5–1 г/сут, фосфонеирос по 5–15 мл/сут и др.). При гипофосфатемии

фосфаты применяют в дозе 1–5 г/сут внутрь в 6 приемов. Чтобы обеспечить достаточное всасывание кальция и избежать гипокальциемии, одновременно назначают кальцитриол в дозе 0,25 мкг/сут.

Для ускорения темпов роста больных детей могут применяться препараты гормона роста — соматотропины курсами по 3–4 мес. [Царегородцев А.Д. и др., 1999]. Обсуждается возможность использования кальцитонина и дериватов паратиреоидного гормона для лечения обменных остеопатий. Оправдано применение негормональных антирезорбирующих препаратов, таких как бисфосфонаты — синтетические аналоги естественных регуляторов обмена кальция. Экспериментальные данные подтверждают оправданность использования бисфосфонатов у детей [Petsy V. et al., 2006]. Клинические наблюдения показывают, что использование отечественного бисфосфоната ксидифона приводит к нормализации патологических изменений в обмене кальция и уменьшает почечную экскрецию неорганических фосфатов с мочой, нормализует содержание паратгормона в крови и активность стимулируемой им ксантинооксидазы (антиоксидантный эффект) [Юрьева Э.А., 2001]. Ксидифон применяют в виде 2% раствора в дозе 10 мг/кг/сут в течение 1–2 мес., 2–3 раза в год либо прерывистым курсом в виде крема (ксикрем 2%) для массажа тела, который можно применять постоянно 1–3 раза в неделю.

При наличии тяжелых костных деформаций, затрудняющих передвижение больных, рекомендовано хирургическое лечение.

Аутосомно-доминантные типы фосфат-диабета

Существует несколько типов фосфат-диабета с аутосомно-доминантным типом наследования, отличающихся от классических вариантов X-сцепленных форм. Генетический риск для sibсов пробанда составляет 50% независимо от пола. Оказалось, что в основе фосфат-диабета с аутосомно-доминантным типом наследования лежит мутация в гене фактора роста фибробластов 23 (*FGF23*). Было установлено, что ген заболевания локализован на хромосоме 12p13.3 и имеет 3 экзона и протяженность 10 кб, мутации в данном локусе являются этиологическим фактором фосфат-диабета с аутосомно-доминантным типом наследования. Исследования показали, что дефицит *FGF23* приводит к нарушению реабсорбции неорганических фосфатов и к потерям фосфатов с мочой.

Клинические проявления фосфат-диабета с аутосомно-доминантным типом наследования характеризуются более легким течением, манифестацией признаков патологии на втором году жизни, нарушением походки, незначительной степенью костных деформаций, мало отражающихся на задержке роста детей. Костные деформации захватывают преимущественно нижние конечности, чаще всего по варусному типу. Задержка роста умеренная. Интеллект не страдает. Метаболические расстройства проявляются умеренной гипофосфатемией (снижение уровня фосфора в крови до 0,8–0,9 ммоль/л) и гипофосфатурией, нормальными показателями уровня кальция крови и незначительным повышением активности ЩФ сыворотки крови. У родителей больных детей также обнаруживается гипофосфатемия без костных деформаций. Заболевание отличается нетяжелым течением и благоприятным прогнозом. При рентгенологиче-

ском исследовании обнаруживаются явления остеопороза и нарушение структуры концевых отделов трубчатых костей. У родителей больных детей (отца или матери) нередко обнаруживаются зоны слоистого склероза костной ткани.

Лечение проводится с помощью активных метаболитов витамина D — рокартрола, оксидевита, альфа-1-TEVA в дозе 1–3 мкг/сут.

Наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией

Данный вариант фосфат-диабета имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, однако не исключается и доминантный тип передачи [Scriver Ch. et al., 1987].

Клинические проявления болезни манифестируют в раннем возрасте и характеризуются задержкой ростовых показателей, рахитическими деформациями нижних конечностей, грудной клетки, повышенным ренальным клиренсом фосфатов, гиперкальциурией. Экскреция кальция достигает 6–9 мг/кг/сут (при норме 4 мг/кг/сут), в то время как концентрация кальция в крови в норме. У подавляющего большинства описанных больных отмечается повышенная абсорбция кальция и фосфатов в кишечнике. Уровень паратгормона в крови остается в пределах нормальных величин. Активность ЩФ сыворотки крови в активную фазу процесса повышена. Содержание 1,25-дигидрокси-1,25(ОН)₂D₃ повышено в 2–4 раза, что связано со стимуляцией почечной гидроксилазы вследствие развивающейся гипофосфатемии и повышенных потерь фосфатов с мочой.

Лечение заключается в назначении неорганических фосфатов (остеогенон, фосфонефрос и др.) в сочетании с небольшими дозами витамина D (8–10 тыс. МЕ/сут). Терапия оказывает положительный эффект, однако клиренс фосфатов остается длительное время повышенным.

ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКАЯ КОСТНАЯ БОЛЕЗНЬ

Терминология и генетика. В отличие от классического X-сцепленного витамина D-резистентного рахита, заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования и в родословных прослеживается наследственная передача по вертикали. Высказывается мнение, что данная патология может быть вариантом аутосомно-доминантной формы фосфат-диабета, связанной с аллельными вариантами гена *FGF23* или других факторов *FGF*.

Клинические проявления болезни характеризуются умеренной задержкой роста, искривлением нижних конечностей, которые напоминают изменения, наблюдающиеся при метафизарной хондродисплазии. У всех больных имеет место гипофосфатемия и гиперфосфатурия. У родителей клинических признаков заболевания не отмечается, но иногда выявляется гипофосфатемия. При рентгенологическом обследовании у больных детей обнаруживаются признаки остеомаляции, но меньшей степени выраженности, чем при классическом витамине D-резистентном рахите.

Лечение данного варианта заболевания осуществляется с помощью витамина D и его синтетических аналогов в дозах от 8000 до 15 000 МЕ, и активных метаболитов — от 0,5 до 1,5–2 мкг/сут. Полезно назначать фосфаты в возрастных

дозах. Лечение проводится при обязательном контроле содержания кальция и фосфатов в сыворотке крови и моче.

Прогноз всех вариантов гипофосфатемического почечного рахита может быть благоприятным при адекватно проводимом консервативном и ортопедическом лечении.

ПОЧЕЧНЫЙ ТУБУЛЯРНЫЙ АЦИДОЗ

В широком понимании *почечный тубулярный ацидоз (ПТА)*, или *канальцевый ацидоз*, — клинический синдром, характеризующийся постоянным метаболическим ацидозом, низким уровнем бикарбонатов и увеличенной концентрацией хлора в сыворотке крови. Кроме гиперхлоремического ацидоза у большинства больных постоянно выявляется гипокалиемия, сопровождающаяся мышечной слабостью вплоть до параличей и развивающаяся вследствие потери калия с мочой; частыми проявлениями ПТА являются остеомаляция, нефрокальциноз и МКБ, которые связаны с сопутствующими нарушениями фосфорно-кальциевого обмена. Полиурия и нарушение концентрационной функции почек воз-

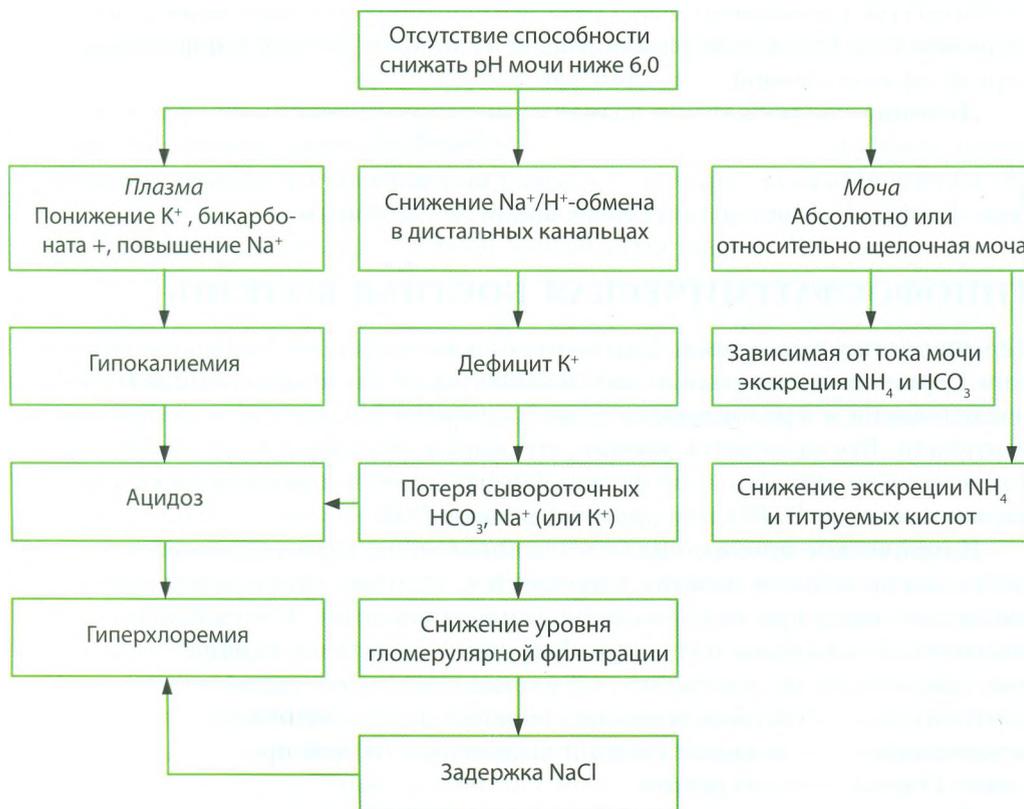


Рис. 21.1. Патогенез гиперхлоремического почечного тубулярного ацидоза (дефект градиента) (по P. Seldin, J. Wilson, 1978)

никают в результате нефрокальциноза, дефицита калия или сосуществования этих нарушений. Так как введение бикарбоната натрия приводит не только к коррекции гиперхлоремического ацидоза, но и к уменьшению выраженных потерь с мочой ионов калия, кальция и фосфатов, есть основания утверждать, что рассматриваемый синдром обусловлен только единственным дефектом — неспособностью почек обеспечить регуляцию КОС (рис. 21.1).

Как синдром ПТА наблюдается при целом ряде заболеваний и состояний. Среди этих патологических состояний ведущее место занимают ПиН, ТИН с папиллитом и ХПН, нефрокальциноз различного происхождения, гипервитаминоз.

ПТА известен и как самостоятельная нозологическая единица, наследственное заболевание, называемое также синдромом (болезнью) Лайтвуда–Батлера–Олбрайта. Выяснилось существование два основных типов этого заболевания: «классический» ПТА обусловлен дефектом ацидогенетической функции дистальных канальцев (I тип); II тип зависит от дефекта проксимальных канальцев, не способных реабсорбировать бикарбонаты при сохранности ацидогенетической функции дистальных канальцев [Наточин Ю.В., 1983].

Ренальный тубулярный ацидоз впервые описан R. Lightwood и соавт. в 1935 г. у детей и F. Albright в 1948 г. у взрослых.

Генетика. Наследственный ПТА — генетически гетерогенное заболевание, имеющее различные типы наследственной передачи [Laing C.M. et al., 2005]. В настоящее время определена генная локализация нескольких форм почечного тубулярного ацидоза (табл. 21.5).

Таблица 21.5

Клинико-генетические формы почечного тубулярного ацидоза

Нозологии	Локализация генов	Тип наследования	№ по ОМIM*
ПТА дистального типа	17q21-q22	АД	179 800
ПТА дистального типа с поздно манифестирующей нейросенсорной потерей слуха	17q21-q22 7q33-q34	АР	602 722
ПТА дистального типа с нейросенсорной глухотой	2cen-q13	АР	267 300
ПТА семейный проксимального типа	Не установлена	АД	179 830
ПТА проксимального типа с глаукомой, катарактой и кератопатией	4q21	АР	604 278
ПТА проксимального типа с остеопетрозом	8q22	АР	259 730
ПТА III типа	Не установлена	АР?	267 200

* Номера нозологических форм по каталогу V. McKusick — Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM).

Примечание. АД — аутосомно-доминантное наследование; АР — аутосомно-рецессивное наследование.

Согласно представленным в таблице генетическим данным, ПТА проявляется не только нарушением почечных функций, но может сочетаться с поражением слуха и глазной патологией. Но до сих пор при моногенных формах

ПТА с установленной генной локализацией мутировавшего гена у человека не определена сущность первичного биохимического продукта. Выяснение генетической природы нарушения почечных функций еще далеко не закончено и можно ожидать новых открытий в установлении генной локализации новых форм патологии, расшифровки первичных биохимических продуктов, аномальные формы которых обусловлены генными мутациями, и уточнения патогенеза известных форм заболеваний.

Патогенез. Установлено, что патогенетические механизмы развития почечного канальцевого ацидоза связаны, главным образом, с двумя процессами — избыточной потерей бикарбонатов с мочой или с недостаточной секрецией водородных ионов в просвет почечных канальцев, вследствие неспособности почек поддерживать градиент водородных ионов между кровью и тубулярной жидкостью [Marshansky V., 2002]. Транспорт HCO_3^- в почках опосредуется белками-переносчиками (транспортерами) ионов HCO_3^- , синтез которых осуществляется путем экспрессии генов (семейство генов) — *SLC4* и *SLC26* [Romero M.F., 2005]. Непосредственное отношение к транспорту HCO_3^- имеет семейство генов *SLC4*, которое играет ключевую роль в поддержании общего и внутриклеточного pH-гомеостаза. Семейство генов *SLC4* кодирует три типа белков-переносчиков HCO_3^- : $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -ионообменник, $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$, сопереносчик и Na^+ -опосредованный $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -белок-ионообменник. Белок-ионообменник $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ регулирует внутриклеточный pH, уровень Cl^- и объем клетки. Мутации в гене *AE1* (*anion exchanger-1; SLC4A1*) приводят к развитию дистального ацидоза, мутации в гене *NBCel* (*SLC4A4*) — к формированию проксимального ацидоза. Гены *AE1*, кодирующие белки хлор-бикарбонатного обмена ($\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -ионообменники), экспрессируются в эритроцитах и α -вставочных клетках почечных канальцев, участвующих в ацидификации мочи [Cheide L. et al., 2003]. В настоящее время исследуются клеточные и биофизические механизмы, путем которых реализуется эффект мутантных генов, в частности мембранная топология и функции доменов (функционально активных элементов белка) *AE1* и *NBCel* (*sodium bicarbonate cotransporter-el*). Изучение нормальной и патофизиологической роли этих белков, по-видимому, прольет свет на их значение и вклад в поддержание КОС в организме человека.

Почечный тубулярный ацидоз I типа (дистальный ПТА – синдром Баттлера–Олбрайта)

Патогенез. Главная черта ПТА дистального типа — неспособность почек снижать pH мочи при поступлении в организм или образовании в нем избытка водородных ионов. Реабсорбция анионов бикарбоната в проксимальных канальцах не изменена, а после введения фосфатов величина титруемой кислотности мочи повышается, что указывает на способность почек секретировать при определенных условиях нормальные количества водородных ионов.

Выделяют несколько вариантов нарушения процесса ацидификации мочи в дистальном отделе нефрона:

- нарушение активной секреции H^+ , сопровождаемое снижением реабсорбции бикарбонатов, гипокалиемией, потерей K^+ и Na^+ с мочой;

- независимо от мембранного потенциала нарушение экскреции H^+ , которое связано со снижением активного транспорта Na^+ при сохранении отрицательного заряда на поверхности мембраны, обращенной в просвет канальцев (без чего полностью блокируется секреция H^+). При этом не отмечается гипокалиемии. Этот тип ПТА может быть вторичным при отравлении солями лития, при передозировке амилорида;
- неспособность дистальных канальцев поддерживать градиент рН, сочетающийся с потерей K^+ и Na^+ с мочой;
- недостаточность альдостерона, приводящая к метаболическому ацидозу при повышении экскреции натрия с мочой (болезнь Аддисона, гипоальдостеронизм);
- активация системы хлоридно-гидрокарбонатного транспорта при нормальном содержании электролитов крови (механизм повреждения неизвестен, не исключена роль недостаточности карбоангидразы).

Существует мнение о зависимости транспорта H^+ , секреции аммония в дистальных отделах нефрона от глюкокортикоидной активности, усиливающей эти процессы. Снижение функции коры надпочечников может привести к ацидозу.

Основные признаки почечного тубулярного ацидоза I и II типа могут быть представлены в следующем виде (табл. 21.6).

Таблица 21.6

Характеристика биохимических показателей крови и мочи при ПТА

Признак	Тип I (дистальный), синдром Лайтвуда–Олбрайта	Тип II (проксимальный)
Ацидификация мочи	Всегда нарушена, рН не бывает ниже 6,8	Не нарушена, рН бывает ниже 6,5
Экскреция H^+ (титруемая кислотность, аммоний)	Всегда нарушена (резко снижена)	Не нарушена, адекватна пищевому режиму
Почечный порог реабсорбции ионов бикарбонатов	Нормальный (23 ммоль/л)	Резко снижен (19–20 ммоль/л)
Экскреция бикарбонатов с мочой	Нормальная 0–1–2% профильтрованного количества	Резко повышена, около 10% профильтрованного количества
Tm бикарбонатов	Всегда нормальный	Низкий или нормальный
Наследственность	Имеет наследственный генез, тип передачи доминантный, сцепленный с X-хромосомой	Возникает спорадически, болеют исключительно мальчики раннего возраста
Терапия	Корректирующая доза бикарбонатов определяется в зависимости от введения с пищей H^+ (2–3 ммоль бикарбонатов в день)	Необходимо введение высоких доз бикарбонатов — 10 ммоль/кг/сут и более
Осложнения	МКБ, нефрокальциноз, кальциурия, остеомалация, интерстициальный нефрит, ХПН	Могут отсутствовать, за исключением задержки роста и умеренной кальциурии

Клиническая характеристика. Тип наследования ПТА I — аутосомно-доминантный; наблюдаются также спорадические случаи болезни. Принято считать, что ПТА I типа впервые выявляется не ранее 2–3 лет жизни и даже у взрослых, откуда появилось такое определение, как «взрослый» тип ПТА или «форма взрослых». Однако его начальные симптомы могут прослеживаться значительно раньше клинически выраженной манифестации. Так, уже в грудном возрасте могут обратить на себя внимание недостаточная прибавка массы тела, анорексия, иногда рвота, запоры и полиурия.

Полная же клиническая симптоматика ПТА I типа включает следующие проявления:

- отставание в росте;
- рахитоподобные изменения в костях;
- кризы обезвоживания и полиурия;
- нефрокальциноз и МКБ с ТИН или пиелонефритом;
- щелочная реакция мочи (не снижается обычно ниже 6,0) и постоянный дефицит оснований в крови;
- метаболический гиперхлоремический ацидоз.

Повышенное выведение кальция и потеря калия с мочой должны рассматриваться как следствие задержки ионов водорода в организме. Следствием нарушений кальциевого обмена является тяжелая остеопатия, чаще по типу вальгусного (X-образного) искривления ног, нередко сопровождающаяся сильными болями в конечностях. Избыток кальция в моче создает предпосылки для выпадения нерастворимых (чаще оксалатных) кальциевых солей в осадок, формирования нефрокальциноза, который обнаруживается при рентгенологическом или гистологическом исследовании почек. Гипокалиемия может стать причиной мышечной гипотонии и гипорефлексии вплоть до развития параличей.

pH мочи обычно находится в диапазоне щелочной реакции и не снижается при проведении нагрузок (например, аммонием хлоридом). Соответственно снижены титруемая кислотность мочи и экскреция аммония. Отмечается значительное выведение бикарбонатов с мочой, однако их реабсорбция в канальцах при данном типе ПТА не нарушена. Следует отметить постепенно развивающуюся изо- и гипостенурию и частое присоединение воспалительных процессов — ПиН и ТИН.

Почечный тубулярный ацидоз — проксимальный тип II

Проксимальный тип ПТА характеризуется снижением канальцевой реабсорбции бикарбонатов, гиперхлоремией при нормальной величине КФ и сохраняемой способности дистальных канальцев к ацидификации мочи. Поэтому при нагрузке аммония хлоридом обычно не выявляют каких-либо отклонений от нормы. В моче обнаруживаются значительные количества бикарбонатов. В первые месяцы жизни периодически появляются рвота, подъем температуры неясного генеза, дети отстают в физическом развитии.

Рано возникают рахитоподобные изменения костной системы, X-образные искривления большеберцовых и бедренных костей, нередко развитие нефро-

кальциноза и МКБ. Несмотря на тяжесть клинических проявлений, возможно спонтанное выздоровление.

Патогенез ПТА II типа связан с изолированным нарушением транспорта гидрокарбонатов в проксимальных извитых канальцах почки. Указанное нарушение обусловлено, по-видимому, следующими причинами: снижением активности митохондриальной HCO_3^- -АТФазы, которая в норме обнаруживается и в мембранах щеточных каемок эпителия проксимальных канальцев; снижением трансцеллюлярной секреции протона (H^+), одновременно с которой в норме происходит реабсорбция иона гидрокарбоната; снижением процессов гидроксилирования витамина D в проксимальных канальцах и/или повышенной концентрацией в крови паратгормона, снижение которой в ряде случаев позволяет устранить метаболический ацидоз [Klarh C., Massri Sh., 1984]; задержкой развития нефронов и их структурной гетерогенностью (дисплазия почек). Прямых доказательств наследственной природы заболеваний пока не получено, однако роль наследственного предрасположения к развитию этой формы ПТА сомнению не подлежит.

Лечение. Метаболический ацидоз корригируется путем введения растворов натрия бикарбоната, однако быстрая коррекция не только не обоснована, но даже вредна из-за опасности возникновения дыхательного алкалоза, если дефицит гидрокарбонатов значителен. В первые 12 ч дефицит бикарбонатов рекомендуется устранить лишь частично (примерно на $1/3$). Оставшийся дефицит ликвидируют в течение следующих 6 ч. Приблизительное количество вводимых за сутки гидрокарбонатов можно вычислить по формуле:

$$\text{HCO}_3^- \text{ (ммоль)} = \text{ВЕ (дефицит гидрокарбонатов крови)} \times \frac{1}{3} \text{ массы тела (кг)}.$$

При этом следует иметь в виду, что в 100 мл 1,4% раствора натрия гидрокарбоната содержится 16 ммоль, а в 100 мл 5% раствора — около 60 ммоль HCO_3^- .

При коррекции ацидоза необходимо постоянно следить за тем, чтобы уровень калия в сыворотке находился в пределах 4,0–5,5 ммоль/л. Если он снижается до 2 ммоль/л, необходимо вводить препараты калия. Для коррекции гипокальциемии рекомендуется вводить внутривенно 10 мл 10% раствора кальция глюконата до нормализации его уровня в крови. Для лечения ацидоза предложено также постоянное введение внутрь различных цитратных смесей: 140 г лимонной кислоты и 98 г кристаллического цитрата натрия, растворенных в 1 л воды; 1 мл такого раствора эквивалентен 1 ммоль HCO_3^- . Раствор назначают в количестве 50–100 мл в день в 3 приема. Показаны введение большого количества фруктовых соков, ограничение в пище белков животного происхождения (картофельная диета). Резкого ограничения кальция в пище не требуется. Нельзя ограничивать прием жидкости.

При остеомалации введение оснований, солей кальция и витамина D в дозе 50 000 МЕ в день сопровождается улучшением процессов оссификации.

При повышенной экскреции кальция с мочой предлагают назначать гипотиазид в возрастных дозировках в течение длительного времени (1–5 лет). Этот препарат снижает экскрецию кальция с мочой и в то же время усиливает

экскрецию магния; последний, как известно, подавляет кальцификацию мягких тканей. Лечение гипотиазидом способствует развитию гипокалиемии, что требует диетической коррекции. При оксалатно-кальциевом уролитиазе применяют пероральное введение окиси магния в дозе 150–200 мг/сут в течение длительного времени (до 5 лет).

Прогноз. При отсутствии лечения прогрессируют задержка роста и рахитические деформации костей скелета с риском инвалидизации. Прогноз ухудшается при ПиН и МКБ, особенно при прогрессирующем снижении СКФ, развитии ХПН. При II (проксимальном) типе ПТА может наступить спонтанное выздоровление к 12–18-му месяцу жизни.

ПОЧЕЧНАЯ ГЛЮКОЗУРИЯ

Почечная глюкозурия (почечный диабет, ренальный глюкотиабет) — генетически детерминированная патология тубулярного отдела нефрона, обусловленная нарушением транспорта глюкозы в проксимальных канальцах, при которой наблюдается глюкозурия без повышения уровня глюкозы в крови.

Генетика. Ген *SGLT-2*, кодирующий глюкотранспортер, локализован на хромосоме *6p21.3*. *SGLT-2* и *GLUT-2* (люминальный натрийзависимый и базолатеральный натрийнезависимый глюкотранспортеры) обеспечивают транспорт глюкозы в извитых проксимальных канальцах почек. Ген, кодирующий интестинальный, зависимый и независимый от натрия глюкотранспортер (*SGLT-1*), локализован на хромосоме *22q11q21*. Мутации в генах приводят к развитию ренальной глюкозурии [Barrat M. et al., 1998]. Тип наследования — аутосомно-доминантный.

Патогенез. Заболевание развивается в результате нарушения транспорта глюкозы в канальцах почек, экскреция которой усиливается при нормальном уровне глюкозы в крови. Указанный дефект в канальцевом аппарате может встречаться совершенно изолированно. В то же время почечная глюкозурия наблюдается при других заболеваниях канальцев, в частности при синдроме и болезни де Тони–Дебре–Фанкони.

Небольшие количества сахара экскретируются с мочой и в норме. О глюкозурии можно говорить только в тех случаях, когда суточная экскреция глюкозы с мочой составляет от 2 до 100 г. Кроме того, почечная глюкозурия не зависит от диеты, и все порции мочи, включая ночные, содержат сахар, идентифицируемый как глюкоза. Уровень глюкозы крови слегка снижен, толерантность к пероральной нагрузке ею нормальна или несколько снижена. Организм больных с почечной глюкозурией способен усваивать и депонировать нормальное количество углеводов.

Нарушение транспорта глюкозы при почечной глюкозурии может быть связано с одним из следующих факторов:

- 1) уменьшением анатомической массы проксимальных канальцев относительно гломерулярной поверхности, что редко выявляется и относится к типу А почечной глюкозурии со сниженным T_m ;

- 2) снижением функциональной способности системы, ответственной за транспорт глюкозы, против градиента концентрации в мембране канальцев клеток (имеются доказательства, что перемещение глюкозы через клеточную мембрану сопряжено с транспортом натрия);
- 3) снижением проницаемости для глюкозы клеточных мембран, обращенных в просвет канальцев;
- 4) снижением способности транспортировать глюкозу с помощью специфического мембранного носителя.

Считается, что существует особый тип почечной глюкозурии, характеризующийся неравнозначной активностью транспорта глюкозы — тип В, при котором реабсорбция ее снижена лишь в части нефронов; наряду с этим имеются нефроны с повышенной интенсивностью транспорта глюкозы в клетку (Т_м, в норме). В ряде случаев доказано сосуществование почечной глюкозурии и сахарного диабета. Кроме того, показана прямая зависимость между увеличением объема внеклеточной жидкости и снижением реабсорбции глюкозы в канальцах, а также усилением экскреции натрия с мочой, что, по-видимому, представляет собой вариант компенсаторной реакции.

Основной силой транспорта глюкозы является электрический потенциал, зависимый от натрия. Этот транспорт подавляется D-глюкозой и флоридзином, что может быть использовано для диагностики почечной глюкозурии, с одной стороны, и выяснения структурной основы мембранных переносчиков — с другой.

Клинические проявления. В легких случаях первичная ренальная глюкозурия протекает бессимптомно. Диагноз ставят лишь на основании лабораторных данных. Тяжелые случаи болезни обусловлены главным образом значительными потерями сахара. Больные испытывают слабость, чувство голода, стойкий осмотический диурез (полиурия), что служит причиной развития дегидратации и гипокалиемии. С дефицитом углеводов могут быть связаны задержка физического развития ребенка и склонность к ацетонурии, особенно при голодании, лихорадочных состояниях. При более легких формах больные развиваются нормально. Признаков почечной недостаточности не выявляется.

Обязательное условие диагностики почечной глюкозурии — идентификация глюкозы в моче с помощью хроматографических или энзиматических методов, так как положительные пробы на редуцирующие субстанции могут быть обусловлены присутствием в моче других сахаров (фруктозы при доброкачественной фруктозурии, галактозы при галактоземии и т.п.).

Наличие у больных жажды, полиурии, сахара в моче может навести на мысль о вероятности сахарного диабета (см. главу 22). Чтобы исключить другие тубулопатии необходимо исследовать экскрецию фосфатов и аминокислот, показатели которой при изолированной почечной глюкозурии не выходят за пределы нормы.

Специального *лечения* почечной глюкозурии в большинстве случаев не требуется. Важно обеспечить правильное питание больных, чтобы избежать перегрузки углеводами и гипергликемии, которая способствует возрастанию

потерь сахара. При развитии гипогликемии может возникнуть необходимость в дополнительном введении глюкозы, а при гипокалиемии целесообразно назначение продуктов, содержащих большие количества калия (изюм, курага, свекла, морковь и др.).

Прогноз при почечной глюкозурии благоприятный, так как несмотря на постоянное выведение глюкозы с мочой общее состояние больных обычно не нарушено.

ПОЧЕЧНЫЙ НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Почечный несахарный диабет (вазопрессин-резистентный несахарный диабет, врожденный ренальный несахарный диабет) — гетерогенное наследственное заболевание, развивающееся в связи с отсутствием реакции клеток тубулярного эпителия на АДГ.

Генетика. Допускается вероятность двух типов наследования болезни: рецессивного, сцепленного с полом, и аутосомно-доминантного. Чаще страдают мальчики. Помимо наследственного генеза, несахарный почечный диабет может возникать как осложнение медикаментозной терапии. Возможно токсическое подавление различными метаболитами синтеза цАМФ и реакций фосфорилирования белка фосфодиэстеразами, протеинкиназами или протеинфосфатазами в мозговом слое почек. Мутации в гене *AVPR2*, картированном на длинном плече X-хромосомы (*Xq28*), кодирующем V2-рецептор, приводят к развитию классического почечного несахарного диабета. Но имеются данные, что в основе почечного аутосомно-рецессивного и аутосомно-доминантного несахарного диабета лежит мутация в гене *AQP2*, картированного на *12q13* и кодирующего 2-канал аквапорина, расположенный на апикальной мембране главных клеток собирательных трубочек почек [Morin D. et al., 2000].

Патогенез. Заболевание обусловлено отсутствием реакции клеток эпителия канальцев почек на АДГ. В крови и моче содержится нормальное количество вазопрессина (АДГ), который при биологическом тестировании дает обычный антидиуретический эффект и обеспечивает нормальную осмолярность крови. Дефект локализован исключительно в собирательных трубочках почек. Основные клинические симптомы — полиурия/полидипсия — являются прямым результатом нечувствительности почечных канальцев к АДГ. Незначительное повышение осмолярности крови или снижение объема плазмы стимулирует выход АДГ из нейрогипофиза. В собирательных протоках АДГ связывается с рецепторами клеточных мембран, обуславливая активацию аденилатциклазы, которая стимулирует образование 3'5-цАМФ из АТФ. В свою очередь, цАМФ (и АТФ) повышает проницаемость апикальных мембран клеток собирательных трубочек для воды, что обеспечивает увеличение градиента концентрации между внутриклеточной жидкостью и интерстициальной тканью мозгового слоя почек (противоточно-множительный механизм). Гиперосмолярность интерстиция мозгового слоя почек обуславливает выделение гипертонической по отношению к плазме мочи. Этот процесс в норме обеспечивается циркулирующим АДГ. При почечном несахарном диабете у больных постоянно выделяется гипотоничная

по отношению к плазме моча, несмотря на нормальную осмолярность плазмы и нормальный или даже значительно повышенный уровень в ней АДГ.

Появились работы о том, что концентрация и канальцевая активность АДГ в дистальных сегментах нефрона не соответствуют друг другу. АТII вызывал у дегидратированных животных парадоксальное подавление эффекта АДГ, что объяснялось резкой стимуляцией синтеза ПГ, особенно ПГЕ₂, который является антагонистом АДГ при действии на канальцевый эпителий.

Клиническая картина. Вазопрессинрезистентный несахарный диабет клинически проявляется полидипсией и полиурией вскоре после рождения, но часто родители не обращают на это внимания. Указанный неспецифический симптомокомплекс может сочетаться с тяжелой дегидратацией: лихорадкой, судорогами, рвотой, запорами. При этом характерна упорная гипостенурия (относительная плотность мочи почти всегда ниже 1,005). Все основные парциальные функции почек при нефрогенном несахарном диабете нормальны, хотя при развитии выраженной дегидратации может наблюдаться снижение КФ и почечного кровотока. Диагноз вазопрессин-резистентного диабета устанавливается с помощью теста с вазопрессином.

Основное и наиболее частое осложнение — дегидратация, которая иногда бывает причиной летального исхода. Наблюдавшиеся у некоторых больных гидронефроз и гипертрофия мочевого пузыря — вторичные проявления болезни. Иногда отмечается задержка умственного и физического развития больных детей, что может быть связано с неадекватным выведением жидкости, следствием тяжелой дегидратации и сдвигов КОС крови. Проявлением неполной экспрессивности гена может быть изо- и гипостенурия. При дифференциальной диагностике следует иметь в виду, что нарушение концентрационной способности почек наблюдается при многих состояниях и заболеваниях: гипокалиемической нефропатии, гиперкальциемии, ювенильном нефрофтйзе, постобструктивной уропатии, медуллярной кистозной болезни почек, почечном амилоидозе, ХПН. Однако при всех этих синдромах почки активно реагируют на введение вазопрессина.

Основа терапии — поддержание водного баланса введением адекватных количеств жидкости, что достигается свободным приемом воды. Рекомендуется назначать гипотиазид, который усиливает реабсорбцию натрия в дистальных канальцах и таким образом снижает клиренс свободной воды; кроме того, он усиливает реабсорбцию воды в проксимальных канальцах. Острую дегидратацию устраняют пероральным введением больших количеств жидкости, которое быстро ликвидирует гиперосмолярность плазмы крови. При тяжелой дегидратации ребенку обычно назначают капельное внутривенное введение 2,5–3% раствора глюкозы. Изотонический раствор натрия хлорида содержит в 100 мл 14,5 ммоль натрия. Для устранения тяжелого солевого истощения требуется более концентрированный раствор (2% раствор натрия хлорида, содержащий 34 ммоль натрия в 100 мл), который также вводится капельно внутривенно в сочетании с раствором глюкозы. Так как дефицит натрия сопровождается развитием сосудистой недостаточности, очень важно наряду с восстановлением обмена этого элемента применять средства, тонизирующие сосуды (кордиамин,

мезатон). Необходимо также постоянно контролировать содержание ионов калия в крови. Пациенты пожизненно нуждаются в адекватной терапии.

Прогноз. Почечный несахарный диабет рассматривается как заболевание с серьезным прогнозом. У детей раннего возраста при ограничении в приеме жидкости возможны летальные исходы в результате обезвоживания и гипернатриемической лихорадки. При отсутствии лечения у пациентов с почечным несахарным диабетом вследствие выделения больших объемов мочи возникает гидронефроз, мегауретер без признаков анатомической обструкции. Прогрессирование в ХПН констатируют уже в подростковом возрасте.

ПОЧЕЧНЫЙ СОЛЕВОЙ ДИАБЕТ (ПСЕВДОГИПОАЛЬДЕСТЕРОНИЗМ)

Почечный солевой диабет, или псевдогипоальдостеронизм, — наследственное заболевание, при котором нарушена реабсорбция ионов натрия в канальцах вследствие низкой чувствительности рецепторов канальцевого эпителия к альдостерону.

Ренальный псевдогипоальдостеронизм рассматривается как гетерогенный синдром, включающий 3 типа, последние, в свою очередь подразделяются на несколько подтипов (табл. 21.7).

Таблица 21.7

Три типа псевдогиперальдостеронизма [Савенкова Н.Д. и др., 2006]

Тип наследования	Клиническая и биохимическая характеристика	Генетические аспекты
I тип AP	Почки: потери соли, гипонатриемия, гиперкалиемия, метаболический ацидоз, повышение концентрации альдостерона и активности ренина плазмы. Лечение: пополнение соли в течение всей жизни. Легкие: одышка, кашель, тахипноэ. Уровень NaCl повышен в слюне, потовой жидкости, кале	Установлены мутации в трех генах <i>SNCCCLB</i> , <i>SCNNIG</i> , <i>SNCCCLA</i> , картированных на хромосомах <i>16p12</i> , <i>12p13</i> , кодирующих ENaC
I тип AD	Почки: потери соли, гипонатриемия, гиперкалиемия, метаболический ацидоз, повышение концентрации альдостерона и ренина плазмы. Лечение: пополнение соли. Спонтанная ремиссия	При аутосомно-доминантном типе псевдогипоальдостеронизма установлены мутации в гене <i>MLR</i> , картированном на хромосоме <i>4q.31.1</i> , кодирующем минералокортикоидные рецепторы
II тип AD (Гордона синдром, или семейная гиперкалиемическая гипертензия)	Гиперкалиемия, гипертензия, гиперхлоремический ацидоз, нормальный уровень концентрации альдостерона плазмы, снижение активности ренина плазмы. Лечение тиазидными диуретиками	Три подтипа. Подтип <i>a</i> : ассоциирован с локусом на хромосоме <i>1q31-1q42</i> (ген не известен). Подтип <i>b</i> : мутации в гене, кодирующем WNK4. Подтип <i>c</i> : мутации в гене, кодирующем WNK1 (первый локус на

Тип наследования	Клиническая и биохимическая характеристика	Генетические аспекты
		первой хромосоме, второй на 12-й, третий на 17-й хромосоме)
III тип (транзиторийный псевдогипоальдостеронизм)	Гиперкалиемия, ацидоз, повышение концентрации альдостерона и активности ренина плазмы, снижение уровня клубочковой фильтрации. Вторично к: 1) большим потерям солей через кишечник, с потом; 2) нефропатиям: обструктивная нефропатия, серповидно-клеточная и свинцовая нефропатия, амилоидоз, ИМС. Лечение симптоматическое	Не изучены

Клиническая картина. Вместе с натрием организм теряет значительные количества жидкости, развивается дегидратация, что напоминает почечный несахарный диабет. Кроме того, для почечного солевого диабета характерны солевое истощение и дистрофия. Содержание натрия в плазме крови всегда ниже 130 ммоль/л, гипонатриемия и гиповолемия служат стимулами для повышения секреции альдостерона, однако несмотря на значительное напряжение минералокортикоидной функции коры надпочечников реабсорбция натрия в почках остается сниженной. В суточной моче больных обнаруживают 60–80 мкг альдостерона при норме около 2,5 мкг.

При определении показателей глюкокортикоидной функции коры надпочечников (суточной экскреции 17-оксикортикостероидов, реакции на АКТГ) не выявляется отклонений от нормы. Выведение с мочой натрия значительно превышает норму.

Первичные тубулопатии, проявляющиеся состоянием псевдогипоальдостеронизма, обычно обнаруживаются у детей в период новорожденности и грудном возрасте, у детей старшего возраста почечный солевой диабет развивается как вторичный чаще в связи с ТИН или ПиН.

Основной принцип лечения — введение достаточного количества натрия хлорида внутрь и парентерально в соответствии с суточным выведением его с мочой. При развитии «синдрома солевого истощения» раствор натрия хлорида вводят капельно внутривенно. Для расчета общего количества натрия, необходимого для коррекции гипонатриемии, может быть использована следующая формула:

$$\text{Na}^+ \text{ (ммоль)} = (140 - n) \times \frac{1}{5} \text{ массы тела (кг)},$$

где n — содержание натрия в сыворотке крови, ммоль/л.

Прогноз. Прогноз трех типов псевдогипоальдостеронизма у детей различен. Возможны спонтанные ремиссии при аутосомно-доминантном солевом диабете 1-го типа, ранней детской гиперкалиемии. Прогноз неблагоприятен при солевом диабете 1-го типа аутосомно-рецессивном с мультиорганными дефектами. Летальные исходы при псевдогипоальдостеронизме у детей возможны вследствие гиперкалиемии (остановка сердца), соледефицитной дегидратации.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ПОЧЕЧНОГО МЕМБРАННОГО ТРАНСПОРТА АМИНОКИСЛОТ

Все аминокислоты, встречающиеся у млекопитающих, по химическому строению подразделяются на 4 группы в соответствии с транспортными системами, обеспечивающими их прохождение через мембраны эпителия проксимальных канальцев почек и эпителия кишечника.

В зависимости от мутации отдельных транспортирующих белков с мочой теряются группы аминокислот, транспортируемые данным белком.

Первая транспортная система обеспечивает перенос моноаминомонокарбоновых аминокислот — лейцин, изолейцин, валин, фенилаланин, метионин, триптофан, аланин, серин, тирозин, глицин, гистидин.

Вторая транспортная система транспортирует диаминомонокарбоновые аминокислоты — лизин, аргинин, орнитин и цистин.

Третья транспортная система транспортирует моноаминодикарбоновые аминокислоты — глютаминовую и аспарагиновую.

Четвертая транспортная система обеспечивает перенос иминокислот — пролина и ОН-пролина и глицина.

ЦИСТИНУРИЯ

Цистинурия — наследственное заболевание, характеризующееся нарушением транспорта ряда аминокислот (цистина, лизина, аргинина, орнитина) в эпителиальных клетках почечных канальцев и кишечника и формированием цистиновых конкрементов в почках.

О существовании цистиновых камней в почках было известно еще в начале XIX в. В 1908 г. А.Е. Garrod назвал цистинурию «врожденной ошибкой обмена веществ». Первое значительное исследование функциональных и биохимических изменений при цистинурии выполнили Dent и соавт. (1951), которые установили, что в основе патологии лежит увеличение почечного клиренса цистина и диаминомонокарбоновых аминокислот (лизина, аргинина и орнитина). Ими была высказана гипотеза о наличии в почках единого стереоспецифического транспортного механизма для цистина, лизина, аргинина и орнитина, подтвержденная позднее рядом исследований. Было установлено также, что при цистинурии аналогичное нарушение транспорта аминокислот имеется в кишечнике [Knoll T. et al., 2005].

Данные о частоте заболевания противоречивы. У жителей Европы повышенная почечная экскреция цистина обнаруживается биохимическими методами у 1 из 250 человек, однако в эту группу включены и гетерозиготы с частичным проявлением рецессивного гена; гомозиготная цистинурия встречается с частотой 1:20 000. В Великобритании частота гомозиготной цистинурии составляет 1:6000. Цистиновые камни в почках обнаруживаются примерно у 2% больных МКБ, чаще у мужчин в связи с анатомическими особенностями строения ОМС.

Этиология и патогенез. Цистинурия наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Существуют полные и неполные рецессивные формы за-

болевания. У родителей, гетерозиготных по полностью рецессивному гену, клинических и биохимических признаков болезни не обнаруживается. У гетерозигот, имеющих неполностью рецессивный ген, отмечается увеличение почечной экскреции цистина и диаминомонокарбоновых аминокислот, однако она остается более низкой, чем у гомозигот. Существование нескольких фенотипических форм цистинурии определяется, по-видимому, множественным аллелизмом.

Развитие цистинурии связано с повышенной концентрацией цистина в первичной моче, тогда как увеличение содержания в ней диаминомонокарбоновых аминокислот патогенетического значения не имеет. В физиологических условиях цистин фильтруется в клубочковом аппарате почек и почти 90% его реабсорбируется в почечных канальцах благодаря деятельности активной транспортной системы. При этом его почечный клиренс не превышает 2,0 мл/мин. Мутации в генах *SLC3A1* (2p16.3) и *SLC7A9* (19q13.1) в гомозиготном состоянии обуславливают бездействие мембранных транспортных систем, в результате этого реабсорбция цистина и/или диаминомонокарбоновых кислот прекращается [Barratt M. et al., 1998]. При этом клиренс цистина может быть равен клиренсу инулина или превышать его. Цистин плохо растворим в воде (концентрация насыщенного раствора цистина при pH 7,0 составляет не более 400 мг/л). Превышение этого порога ведет к выпадению кристаллов цистина в осадок и образованию конкрементов. Выведение цистина с мочой у больных достигает 250 мг на 1 г/сут креатинина и более (в норме 75–125 мг на 1 г/сут креатинина). Изучение транспорта цистина и диаминомонокарбоновых аминокислот в почках стало возможным благодаря разработке техники выделения изолированных мембран проксимальных почечных канальцев и получения мембранных везикул. Было установлено существование двух транспортных систем (1 и 2) для цистина и двух (2 и 3) для диаминомонокарбоновых аминокислот. Оказалось, что цистин и диаминомонокарбоновые аминокислоты имеют как самостоятельные, так и одну общую (2) транспортную систему. Раздельные транспортные системы располагаются в базолатеральных (боковых) мембранах канальцев, общая — в люминальной (обращенной в просвет канальца). При классической цистинурии страдает общая транспортная система люминальной мембраны, чем объясняется повышение почечной экскреции всех четырех аминокислот. Но вследствие генной мутации может оказаться включенной лишь специфичная для цистина транспортная система, что проявляется изолированной цистинурией. Раздельные транспортные системы цистина (1) и диаминомонокарбоновых кислот (3) обеспечивают в основном метаболические потребности самой клетки. При дефекте общей (2) транспортной системы аккумулярованный в клетке цистин выходит в просвет канальцев, создавая видимость канальцевой секреции цистина, при этом его клиренс превышает величину КФ.

Генетика. Выделяют три генотипических варианта цистинурии, различающихся по степени нарушения всасывания в кишечнике и величине экскреции с мочой цистина и диаминомонокарбоновых кислот. Генетическая классификация по L. Strologo и соавт. (2002):

I mun (mun A) связан с мутацией гена *SLC3A1*, который картирован на хромосоме 2 и характеризуется отсутствием транспорта цистина и диаминомонокарбоновых аминокислот в кишечнике и почках.

II mun (mun B) зависит от мутации гена *SLC7A1*, картированного на хромосоме 19, и проявляется снижением (до 50%) транспорта цистина в почках и полным отсутствием транспорта диаминомонокарбоновых аминокислот в почках и кишечнике.

III mun (mun AB) обусловлен мутацией генов *SLC3A1/SLC7A1*, которые картированы на хромосомах 2 и 19 соответственно. При нем выражено снижение транспорта всех перечисленных аминокислот в почках при нормальном их всасывании в кишечнике. У гетерозигот I типа почечная экскреция цистина нормальная, у гетерозигот II и III типа отмечается повышение экскреции цистина и других диаминомонокарбоновых аминокислот.

Морфологическая картина характеризуется изменениями почек по типу ТИН, ПиН, МКБ. Кристаллы цистина обнаруживаются в эпителии канальцев и интерстициальной ткани почек.

Клиническая картина цистинурии может проявиться в любом возрасте. Клинические признаки болезни могут отмечаться у детей грудного возраста. В связи с потерей аминокислот они отстают в физическом развитии. Характерны дизурические явления, возможны подъемы температуры. К 3–5 годам у детей уже имеются цистиновые конкременты в почках (рис. 21.2), возможны приступы почечной колики. Основные признаки болезни — почечная колика, нарушения уродинамики вследствие обструкции мочевыводящих путей и признаки присоединившегося пиелонефрита. Определяются гиперурикозурия, гипероксалурия и цистинурия. При лабораторной диагностике в моче выявляют повышенное количество цистина и/или лизина, орнитина, аргинина. Позже развивается артериальная гипертензия, ХПН.

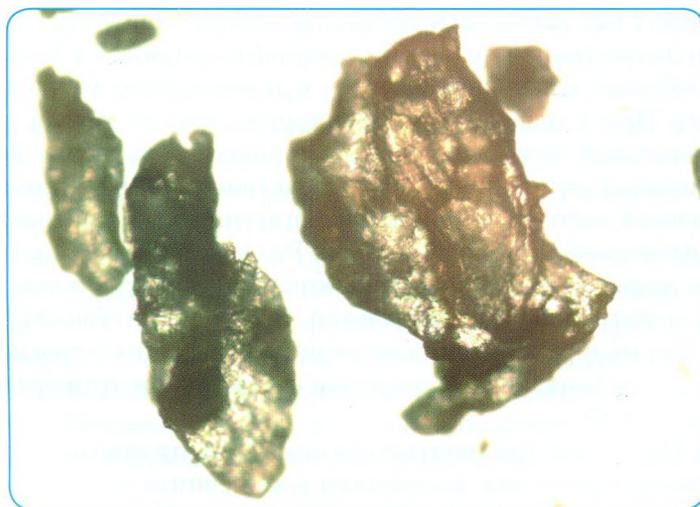


Рис. 21.2. Внешний вид цистиновых конкрементов

Диагноз. В каждом случае МКБ у ребенка необходимо исключить цистиноурию. При этом используют цианиднитропруссидный или йодазидный тесты, а также микроскопическое исследование мочевого осадка в целях обнаружения кристаллов цистина. При положительных результатах проводится количественное определение цистина в моче методами тонкослойной хроматографии, высоковольтного электрофореза или с помощью хроматографии на ионообменных смолах.

Лечение. Лечение заключается в назначении большого количества жидкости (2 л/сут и более), диеты с ограничением серосодержащих белков и включением продуктов, ощелачивающих мочу. С этой целью используют картофельную диету, которая наряду с приготовленным разными способами картофелем включает овощные супы, пироги с вареньем и капустой, сливочное и растительные масла, фрукты, сладости. Количество метионина (предшественника цистина), поступающего с пищей (творог, сыры, молочнокислые продукты, мясо, рыба, яйца, бобовые), при этом ограничивается до 0,7 г/сут. Но в связи с тем, что длительное ограничение этой незаменимой аминокислоты небезразлично для растущего организма, такую диету назначают не более чем на 3–4 нед., после чего больные получают обычное питание, исключая творог, рыбу, яйца. В последующем диетический режим регулярно повторяют. Назначают натрия гидрокарбонат, цитратные смеси, диакарб, гипотиазид. В целях повышения растворимости цистина применяют пеницилламин по 1–2 г/сут. Для предупреждения побочного действия с успехом испытано действие купренила (аналога пеницилламина) в уменьшенных дозах параллельно с использованием мембраностабилизаторов [Дегтярева Э.М. и др., 1986]. В связи с вступлением пеницилламина в химическую реакцию с пиридоксаль-5-фосфатом и инактивированием последнего необходимо дополнительно применять пиридоксин. Используется литотрипсия, однако нужно помнить, что возможно рецидивирование камнеобразования в связи с нарушением метаболизма цистина.

Прогноз, как правило, зависит от выраженности нефроуролитиаза, частоты рецидивов ПиН и возможности развития ХПН.

Профилактика заключается в медико-генетическом консультировании семьи и установлении риска повторного рождения больного ребенка. В целях обнаружения болезни в доклинической стадии проводят массовые обследования детских контингентов. Для предупреждения МКБ и ХПН необходимо раннее целенаправленное обследование ребенка, позволяющее выявить состояние гомозиготности по гену цистиноурии, и назначение диеты. В связи с возможностью рецидивирования цистиновых камней больные должны находиться под постоянным диспансерным наблюдением.

ГЛИЦИНУРИЯ

Глицинурия — наследственное заболевание, передается аутосомно-рецессивным путем, развивается в результате нарушения реабсорбции глицина в канальцах почек. Возможной причиной заболевания служит генетическое нарушение функции специфического транспортного белка, обеспечивающего реабсорб-

цию в канальцах названной аминокислоты. Аналогичный дефект обнаружен и в кишечнике.

Клиническая картина глицинурии определяется выраженностью МКБ. В моче содержатся значительные количества глицина (до 1 г/сут). Экскреция других аминокислот, иминокислот, фосфатов и глюкозы не выходит за пределы нормы. Камни почек состоят в основном из оксалата кальция и содержат некоторое количество глицина. Содержание глицина в крови обычно в пределах нормы.

Прогноз определяется тяжестью МКБ.

ГЛЮКОГЛИЦИНУРИЯ

Известно сочетание аномалий почечного мембранного транспорта глюкозы и глицина. Глюкоглицинурия выявляется случайно у клинически здоровых детей и взрослых, и поэтому рассматривается как доброкачественная патология мембранного транспорта. По предварительным данным, тип наследования данной аномалии транспорта аутосомно-доминантный. Прогноз такой же, как при глицинурии.

ИМИНОГЛИЦИНУРИЯ

Термином *иминокислоты* обозначают соединения, в которых азот включен в циклическую структуру кислоты, что отличает их от аминокислот, содержащих аминогруппу. Основными иминокислотами человеческого организма являются пролин и гидроксипролин. Заболевание обусловлено наследственным нарушением мембранного транспорта иминокислот и характеризуется значительным повышением почечного клиренса свободного пролина, гидроксипролина и глицина, хотя эти компоненты экскретируются в связанной форме так же, как олигопептиды. Концентрация всех трех компонентов в плазме остается нормальной, а почечный клиренс других аминокислот не нарушен.

Иминокислоты и глицин имеют общую систему почечного канальцевого транспорта, что доказано с помощью эффекта вытеснения. Внутривенное введение одной из трех аминокислот сопровождается усилением экскреции двух других. С. Scriver (1978) при изучении трех семей с иминоглицинурией выявил существование двух различных систем транспорта у пробандов и их родственников. У гомозигот увеличена почечная экскреция иминокислот и глицина, а их реабсорбция в канальцах составляла 10% от нормы. Нагрузка пролином влекла за собой повышение экскреции иминокислот, но не глицина. При другом варианте иминоглицинурии транспорт иминокислот происходит так же, как в норме, но нарушен транспорт глицина. Потеря способности вытеснять другие аминокислоты указывает на нарушение функции системы транспорта А (высокая мощность, но низкая специфичность) при сохранности системы Б (низкая мощность, но высокая специфичность). У гетерозигот определяются промежуточные варианты снижения реабсорбции иминокислот по сравнению с нормой, но не настолько выраженные, как у гомозигот. Введение пролина сопровождается глицинурией (механизм вытеснения). Можно предполагать,

что у гетерозигот ограничена функция системы А и Б. В этих случаях также устанавливается иерархия в транспорте отдельных аминокислот данной группы: максимум сродства к пролину, минимум — к глицину, поэтому у гетерозигот наблюдается глицинурия. Установлено, что тубулярная реабсорбция L-пролина зависит от способности абсорбирующего эпителия окислять пролин до CO_2 , а создавшийся вновь трансмембранный градиент концентрации пролина стимулирует дальнейший его транспорт.

Клиническая характеристика. У большинства больных иминоглицинурией отмечена умственная отсталость, возможны МКБ, снижение слуха и неврологические нарушения. Но клинические признаки могут полностью отсутствовать. Уточненных данных о частоте заболевания пока нет, в литературе описано лишь несколько семей, у членов которых обнаружена иминоглицинурия. При специальном обследовании 15 тыс. лиц С. Scriver (1975) обнаружил трех таких больных.

При дифференциальной диагностике иминоглицинурии следует иметь в виду, что у новорожденных и детей до 6 мес. жизни с мочой выводится увеличенное количество гидроксипролина; следовательно, диагностика заболевания возможна только в более старшем возрасте. Необходимо дифференцировать иминоглицинурию от наследственной аномалии обмена аминокислот: гиперпролинемии I и II типа, при которой также отмечено вовлечение в патологический процесс почек. В отличие от патологии, связанной с нарушением транспорта аминокислот и глицина через канальцы, при гиперпролинемии значительно увеличена концентрация пролина в плазме крови. Иминоглицинурия может быть обнаружена при генерализованном дефекте реабсорбции аминокислот, который наблюдается у больных с синдромом де Тони–Дебре–Фанкони.

При отсутствии клинических симптомов аномалии транспорта аминокислот и глицина специального лечения не требуется. Что же касается клинически выраженных форм, то принципы их лечения не разработаны. Значение данной аномалии обмена для нефрологии определяется тем, что детальное изучение транспорта аминокислот и глицина у пробандов и их родственников позволило получить новую информацию о процессах реабсорбции аминокислот в почечных канальцах и доказательства существования различных систем их транспорта.

Прогноз. Возможно доброкачественное течение.

БОЛЕЗНЬ ХАРТНАПА

Болезнь Хартнапа — аутосомно-рецессивное заболевание, при котором наблюдается сочетанный дефект транспорта нейтральных аминокислот в почках и кишечнике и которое проявляется признаками мозжечковой атаксии и пеллагры. При этом заболевании недостаточное всасывание триптофана (а возможно, и всех нейтральных аминокислот в кишечнике) сочетается с гипераминоацидурией, главным образом за счет моноаминомонокарбоновых аминокислот. В развитии болезни основное значение имеют резкие нарушения в обмене триптофа-

на, абсорбция которого при болезни Хартнапа нарушается в большей степени, чем других аминокислот I транспортной группы. Обмен триптофана имеет большое значение для организма, так как в результате его распада образуются физиологически важные компоненты: никотиновая кислота и серотонин.

Клиническая характеристика. Специфическая аминоацидурия при болезни Хартнапа обусловлена снижением способности почек реабсорбировать аминокислоты I транспортной группы, относящиеся к классу моноаминомонокарбоновых. Помимо ренальной аминоацидурии с резким увеличением клиренса нейтральных аминокислот, заболевание характеризуется пеллагроподобными изменениями на коже, периодической мозжечковой атаксией, поносами, повышенной экскрецией индикана или индолуксусной кислоты.

Лечебный эффект при болезни Хартнапа оказывает никотинамид (40–200 мг/сут внутрь). Это приводит к значительному улучшению неврологических симптомов и дерматита. Из-за потери значительных количеств аминокислот с мочой диета должна содержать значительное количество полноценного белка.

Прогноз для жизни благоприятен. Выздоровление наступает уже у взрослых. У лиц с болезнью Хартнапа, как правило, рождаются здоровые дети.

БОЛЕЗНЬ ДЕНТА

Болезнь или синдром Дента — наследственное заболевание, которое может быть отнесено к тубулопатиям, проявляющимся канальцевой протеинурией, кальциурией, нефрокальцинозом и нефролитоазом, прогрессирующей в ХПН [Dent S.E. et al., 1964].

Этиология и патогенез. Заболевание имеет X-сцепленный рецессивный тип наследования. Ген заболевания локализован на хромосоме X в локусе *p11.22*. Развитие заболевания связано с мутациями в гене хлоридных каналов (*CLCN5*), кодирующем протеин CIC-5 (транспортёр хлора), экспрессированный в проксимальном канальце нефрона [Lloyd S.E. et al., 1996]. В результате мутаций нарушаются процессы ацидификации мочи, снижается реабсорбция кальция и фосфора в почечных канальцах, что создает предпосылку для образования камней в почечных лоханках и нефрокальциноза.

Клиническая картина. Заболевание проявляется в большинстве случаев у мальчиков. Клинические признаки нередко определяются в юношеском возрасте в виде постепенно прогрессирующих костных деформаций, преимущественно нижних конечностей, и выраженного остеопороза, который развивается в первые годы жизни ребенка. У больных нередко наблюдается голубоватая окраска склер, синеватая кайма на зубах, гиперподвижность суставов. Иногда возникают переломы костей.

При рентгенологическом исследовании скелета обнаруживаются признаки системного остеопороза, более выраженные в метафизарных отделах трубчатых костей верхних и нижних конечностей. При экскреторной урографии выявляется нефрокальциноз и нефролитоаз.

Биохимическая картина крови и мочи сходна с биохимическими проявлениями синдрома де Тони–Дебре–Фанкони: в крови часто обнаруживается снижение уровней ионизированного кальция, умеренное повышение активности ЩФ сыворотки крови, гипоурикемия; в моче — гипераминоацидурия, гиперкальциурия, фосфатурия. У ряда больных выявляется микроглобулинурия, которая иногда может быть первым диагностическим маркером заболевания. Микроглобулинурия может быть единственным признаком гетерозиготного носительства гена у матерей детей с болезнью Дента.

Лечение. Проводится симптоматическое лечение, как и при синдроме де Тони–Дебре–Фанкони (см. выше). Для предупреждения прогрессирования нефрокальциноза применяются цитратные смеси, препараты янтарной кислоты. Для устранения остеопороза применяют небольшие дозы витамина D и его метаболитов, препараты кальция и фосфора, витамин А, токоферол. Используют тиазидовые диуретики изолированно или в сочетании с амилоритом. По данным R.A. Raja и соавт. (2002), использование указанных препаратов уменьшает кальциурию и риск камнеобразования.

Прогноз заболевания неблагоприятный, так как ХПН может развиваться уже в детском возрасте.

Таким образом, к настоящему времени все яснее становятся генетические, клинические и биохимические характеристики различных тубулопатий. В основе патологии лежат нарушения мембранного транспорта различных веществ как в самой почке, так и в других органах. Современные представления о генезе тубулопатий основаны на многочисленных исследованиях структуры и функции клеточных мембран, данных экспериментального изучения механизмов переноса различных веществ в клетку, роли отдельных компонентов мембраны в этом процессе. Все это позволяет предполагать, что в будущем станет возможной расшифровка сущности нарушений и болезней мембранного транспорта наследственного и приобретенного генеза. Это, несомненно, важно при решении задач терапии больных тубулопатиями.

Глава 22

ОБМЕННЫЕ НЕФРОПАТИИ У ДЕТЕЙ

Э.А. Юрьева, В.В. Длин, Ю.Е. Вельтищев

Обменные нефропатии могут быть связаны с различными причинами. В данной главе дается характеристика обменных нефропатий, которые включают следующие болезненные процессы:

1. Нефропатии при повышении биосинтеза оксалатов:
 - первичная гипероксалурия (оксалоз).
2. Урикозурические нефропатии:
 - уратная нефропатия;
 - редкие наследственные заболевания с нарушением метаболизма пуринов.
3. Нефропатии, связанные с нарушением обмена цистина:
 - нефропатический цистиноз (синдром Абдергальдена–Линьяка–Кауфмана);
 - семейный цистиновый диатез, болезнь накопления цистина.
4. Фосфатурия.
5. Нефропатия при сахарном диабете.
6. Нефропатии при нарушении обмена витаминов.
7. Ишемические нефропатии.
8. Нефропатии, связанные с электролитными нарушениями.
9. Нефрокальциноз различного генеза.
10. Синдром Лоу.
11. Гипофосфатазия.

Под *обменными нефропатиями* понимается гетерогенная группа заболеваний врожденного, наследственного, мультифакторного генеза, характеризующаяся поражением почек различными продуктами обмена как за счет их накопления в почечной ткани, так и обусловленное их непосредственным токсическим воздействием на различные структурно-функциональные элементы нефрона.

Выраженные метаболические нарушения нередко приводят к развитию МКБ уже в детском возрасте [Юрьева Э.А., 1979]. Продолжает обсуждаться значение различных диатезов как проявлений наследственного предрасположения к болезням, один из вариантов которого — оксалатный диатез. Предполагается, что в его основе лежит нарушение обмена органических кислот, а также их транспорта в почечных канальцах [Вельтищев Ю.Е., 1986].

Обменные нефропатии нередко называют дисметаболическими. Под ДН понимают большую группу нефропатий с различной этиологией и патогенезом, объединенных тем, что их развитие связано с нарушениями обмена. Патология обмена приводит к изменениям функционального состояния почек или к структурным сдвигам на уровне различных элементов нефрона.

ДН в широком смысле слова объединяют заболевания, связанные с тяжелыми нарушениями водно-солевого обмена, которые развиваются при желудочно-кишечных заболеваниях с токсическим синдромом и нарушениями гемодинамики. К ним могут быть отнесены поражения почек, протекающие при нарушениях фосфорно-кальциевого обмена, связанного с гиперпаратиреозом, гипервитаминозом D и другими заболеваниями.

Термин ДН может быть употреблен и в более узком смысле слова для обозначения полигеннонаследуемой (мультифакторно развивающейся) нефропатии, которая связана с патологией обмена щавелевой кислоты и проявляется в условиях семейной нестабильности цитомембран. Эта патология встречается в популяции довольно часто и начинает проявляться даже в первые месяцы жизни. Именно поэтому ДН с ОКК выделена в отдельную главу (см. главу 23).

НЕФРОПАТИИ ПРИ ПОВЫШЕНИИ БИОСИНТЕЗА ОКСАЛАТОВ

Повышение биосинтеза оксалатов всегда сопровождается поражением почек, нефропатиями с оксалурией. Однако все случаи таких нефропатий разделяются на четыре четко различающиеся по этиологии и патогенезу группы.

К *первой группе* относятся первичные гипероксалурии — относительно редкие моногенно наследуемые заболевания, обусловленные отсутствием ферментов обмена глиоксиловой кислоты, что вызывает резкое усиление внепочечного биосинтеза оксалатов.

Во *вторую группу* входят вторичные гипероксалурии с умеренным повышением биосинтеза и экскреции оксалатов, непременно сопровождающимся оксалатно- и/или фосфатно-кальциевой кристаллурией, снижением стабилизирующих свойств мочи.

Третья группа — это развивающаяся оксалурия и/или ОКК у детей с ГН, ТИН, ПиН, наследственными и врожденными нефропатиями, обусловленная вторичным мембранопатологическим процессом в почках, вызванным основным заболеванием почек.

Четвертая группа — это нефропатии, развивающиеся под воздействием неблагоприятных экологических факторов, которые приводят к формированию вторичного мембранопатологического процесса и клинически проявляются ок-

салурией и/или ОКК с появлением мочевого синдрома в виде персистирующей гематурии и/или протеинурии.

Первичная гипероксалурия

Первичная гипероксалурия (оксалоз) включает два редких вида генетически обусловленных нарушений метаболизма глиоксильной кислоты, которые характеризуются рецидивирующим оксалатно-кальциевым нефролитиазом и развитием ХПН. Оксалатно-кальциевые кристаллы откладываются во всех тканях организма, что приводит к оксалозу в возрасте 10–30 лет.

Генетика. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, однако известны случаи доминантного типа наследования. Этиологически выделено 2 типа оксалоза:

- 1) 1-й тип — недостаточность аланинглиоксилат аминотрансферазы, ген *AGT* локализован на хромосоме *2q36-q37*, его мутация приводит к дефекту пероксисомного фермента;
- 2) 2-й тип — недостаточность глицерат дегидрогеназы (глицератацидурия), ген картирован на хромосоме *9q11*.

Некоторые исследователи говорят о третьем типе оксалоза, где не определяются мутации генов, ответственных за 1-й и 2-й тип заболевания [Kamoun A., Cochat P., 2002].

Основной метаболический дефект при первичной гипероксалурии заключается в усиленном биосинтезе оксалата (рис. 22.1). Главный предшественник

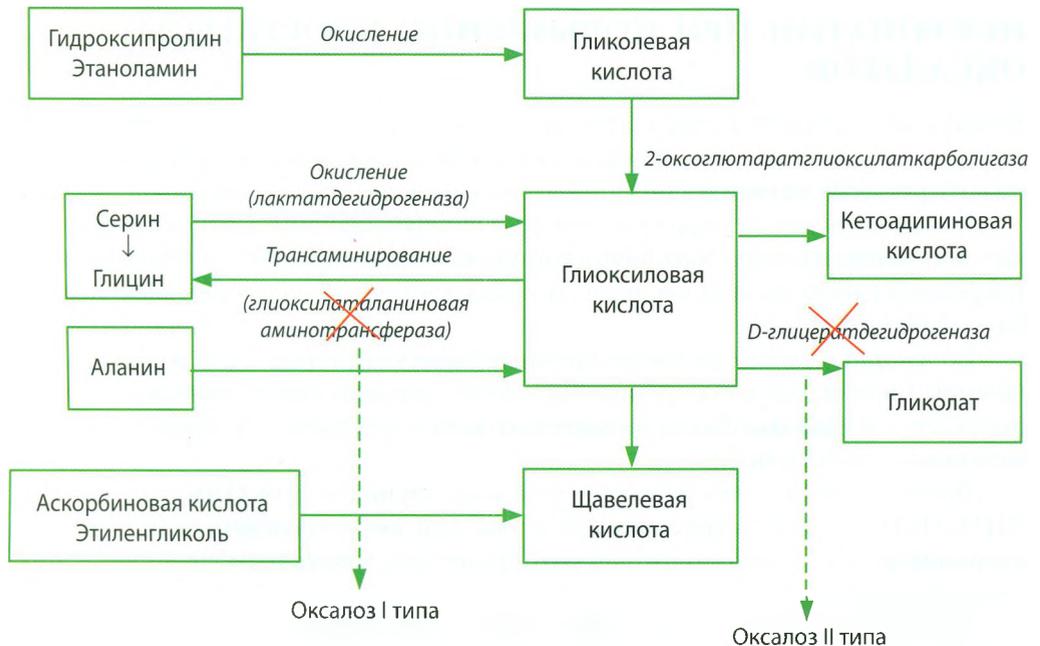


Рис. 22.1. Схема метаболизма щавелевой кислоты

оксалатов — глиоксилат — подвергается преобразованию по двум метаболическим путям:

1. Связывание с молекулой α -кетоглутаровой кислоты, в результате чего образуется 2-окси-3-гидроксиадипиновая кислота.
2. Превращение в гликолевую (оксиуксусную) кислоту.

Первая реакция катализируется ферментом α -кетоглутарат-глиоксилат-карбоксилазой, кофактором которой, по-видимому, является тиаминпирофосфат. Реакция требует присутствия ионов магния. В норме процесс сдвинут в сторону синтеза аминокислот. При дефекте со стороны трансаминаз наблюдается патологический синтез глиоксиловой кислоты. Кофактором трансаминаз служит пиридоксин.

Первый тип первичной гипероксалурии обусловлен генетически детерминированной недостаточностью именно аланин-глиоксилат аминотрансферазы. Второй путь обмена глиоксилата — переход в гликолат — представлен обратимой реакцией. Ключевой фермент, обеспечивающий эту реакцию, — D-глицератдегидрогеназа, обеспечивающая переход глиоксилата в гликолат. Последний при II типе первичной гипероксалурии в моче не обнаруживается, зато в ней выявляются значительные количества α -глицериновой кислоты (рис. 22.1). Второй тип первичной гипероксалурии встречается значительно реже, чем первый.

Два типа первичной гипероксалурии дифференцируются с помощью биохимических методов, а их клинические проявления идентичны.

Патогенез. Биохимическая основа первичной гипероксалурии — дефект в метаболизме глиоксиловой кислоты, который приводит к повышенному синтезу и почечной экскреции солей щавелевой кислоты (оксалата).

Исследования, проведенные у здоровых добровольцев в условиях инфузии оксалата щавелевокислого натрия, меченного ^{14}C , показали, что клиренс оксалатов у человека зависит не только от величины КФ, но и от их канальцевой секреции. Введение меченой щавелевой кислоты мало влияло на концентрацию ее в сыворотке крови (в норме 1,7–5,3 мкмоль/л или 16–50 мкг/100 мл). Почечный клиренс меченой щавелевой кислоты у здоровых людей составляет 101–217 мл/мин, а отношение клиренса оксалатов к клиренсу креатинина составляет 1,33–2,09. При первичной гипероксалурии концентрация оксалатов повышена как в крови, так и в моче, поэтому клиренс их существенно не отличается от такового у здоровых людей.

Морфология. Микроскопически отмечают явления ТИН и интерстициального фиброза, встречаются кристаллы оксалата кальция разных размеров и формы, в основном в проксимальных извитых канальцах, но могут обнаруживаться в интерстициальном пространстве. Часто в процесс кальцификации вовлечены сосуды. Иногда имеются умеренный перикапсулярный склероз и гиалиноз отдельных гломерул. Внепочечные депозиты оксалатов кальция варьируют по локализации и количеству. В основном кристаллы встречаются в головном мозгу, костях и хрящах, часто в стенках вен, артерий, иногда в легких, лимфатических узлах, щитовидной железе, селезенке, вилочковой железе, надпочечниках, поджелудочной и паращитовидной железах. Форма кристаллов округлая, шаровидная или ромбовидная, и на разрезе они подобны розеткам

с радиальной исчерченностью. Кристаллы слегка желтоваты и имеют двойную рефракцию в поляризованном свете, гематоксилин-эозином и по ван-Косса не окрашиваются.

Клиническая картина. Клинически I и II типы первичной гипероксалурии неразличимы. Начальные симптомы болезни обнаруживаются в раннем возрасте. Проявления заболевания не зависят от пола, хотя мальчики болеют несколько чаще девочек (1,3:1). Заболевание характеризуется прогрессирующим течением с развитием нефролитиаза и нефрокальциноза с исходом в ХПН. У больных появляются типичные почечные колики и/или массивная гематурия. Реже выделяются с мочой небольшие камни, песок.

Большинство детей развиваются удовлетворительно, если нет ХПН. В отдельных случаях признаки уремии могут быть первым клиническим проявлением болезни. У таких больных отмечаются задержка роста и симптомы вторичного почечного тубулярного ацидоза. Уремическая фаза обычно бывает короткой. В 90% случаев симптомы болезни появлялись ранее 10 лет, до проведения почечной и печеночной трансплантации более 80% больных умирали от ХПН в возрасте до 20 лет. Своевременная трансплантация почек и печени изменили прогноз заболевания.

Диагноз при жизни основывается на выявлении резко повышенной экскреции оксалатов с мочой, которая составляет от 100 до 400 мг/сут/ $1,73 \text{ м}^2$ (1100–4400 мкмоль). Столь выраженная оксалурия не встречается ни при одном из других вариантов нефропатий с гипероксалурией. При развитии симптомов почечной недостаточности экскреция оксалатов резко снижается и составляет менее 100 мг/сут/ $1,73 \text{ м}^2$ поверхности тела, а при развитии уремии почечная экскреция оксалатов может снизиться до нормальных значений.

Определить тип первичной гипероксалурии можно на основании биохимических исследований: при 1-м типе первичной гипероксалурии с мочой выделяется значительное количество гликолата — до 100 мг/сут (норма до 16 мг/сут). Для 2-го типа характерна экскреция с мочой глиоксилата (90–150 мг/сут), что не наблюдается у здоровых лиц, и D-глицериновой кислоты до 200–600 мг/сут (в норме не определяется) [Вельтишев Ю.Е., Юрьева Э.А., 1989].

Рентгенологически при первичной гипероксалурии выявляется нефро- и уролитиаз. Тени кальция оксалата могут определяться в просвете лоханки почек и в почечной паренхиме. В уремической фазе болезни развивается вторичный гиперпаратиреоз, что ведет к рентгенологическим изменениям в костях, как и при других формах почечной остеодистрофии.

Обычные анализы мочи малоинформативны, хотя кристаллы оксалата кальция обязательно присутствуют у больных. Внепочечные отложения оксалатов встречаются на поздних стадиях заболевания. Клинически наблюдаются блокады сердца, сосудистая недостаточность (спазмы, феномен Рейно, окклюзии; перемежающаяся хромота, гангрена), *livedo reticularis*, патологические переломы костей, сенсорные невропатии (включая слуховую).

Разработана пренатальная диагностика обоих вариантов оксалоэза: определение мутировавших генов при биопсии ворсин хориона, исследование амниотической жидкости.

Лечение. Основа лечения первичной гипероксалурии — меры, направленные на снижение синтеза и экскреции оксалатов, а также на предупреждение образования оксалатно-кальциевых камней. Оба метода дают определенный эффект, но нет сведений о длительном влиянии их на течение и прогноз заболевания.

Показано ингибирующее действие ионов различных металлов, в частности магния, на образование мочевых камней, причем используются небольшие дозы окиси магния (0,15–0,2 г/сут), так как большие количества могут привести к образованию в мочевом пузыре магний-фосфатных камней. Из других более современных препаратов магния можно рекомендовать использование растворимого препарата магния — «Натурал Калм», в состав которого входит магния карбонат (205 мг элементарного магния на одну чайную ложку порошка) и лимонная кислота. Дозировка для детей: рекомендуется начинать с небольшого количества порошка ($\frac{1}{4}$ ч. л.) и постепенно увеличивать дозу. В зависимости от физических параметров ребенка, ему можно давать от одной четверти чайной ложки до 1 ч. л. Детям в возрасте 10 лет и старше назначается $\frac{1}{2}$ –1 ч. л. «Натурал Калм». Можно применять 1 раз в день или в 2–3 приема. Появление жидкого стула указывает на необходимость уменьшить дозу препарата.

Особенность «Натурал Калм» состоит в том, что, в отличие от других форм биодобавок на основе магния, он растворим в воде и быстро и полностью усваивается организмом. Он эффективен даже в случаях выраженной дисфункции пищеварительного тракта.

При первичной гипероксалурии имеется дефицит витамина B₆, поэтому используют этот витамин в комплексном лечении первичной гипероксалурии (улучшается трансминирование глиоксилата в глицин). В отличие от других состояний, больным с первичной гипероксалурией рекомендуется введение больших доз витамина B₆ до 400 мг/сут в течение 1–3 мес.

Уменьшение содержания кальция в диете эффекта не дает. Показана эффективность перорального применения ортофосфата, что можно связать с возможным снижением концентрации кальция в моче, повышением экскреции неорганических пирофосфатов, уменьшающих степень кристаллообразования в моче. Кроме того, синтетические аналоги неорганических пирофосфатов также дают положительный эффект при первичной гипероксалурии. Но все эти методы лечения малоэффективны. Рационально проведение трансплантации печени, так как в ней образуется фермент, влияющий на обмен щавелевой кислоты. Пересадка только почки не эффективна, так как процесс нарушения обмена щавелевой кислоты продолжается и поражает пересаженную почку. В детской практике при оксалозе должны проводиться одновременно пересадка печени и почки.

УРИКОЗУРИЧЕСКИЕ (УРАТНЫЕ) НЕФРОПАТИИ

Урикозурические нефропатии — патология почек, возникающая при нарушении обмена пуринов при так называемом «мочекислом» диатезе, когда поражение

почек обусловлено избыточным поступлением в почки уратов. Сюда же относится и патология почек при ксантинурии.

Термин «мочекислый диатез» был предложен Н.Ф. Филатовым в 1902 г. М.С. Маслов (1964) обратил внимание на высокую частоту нервно-психических отклонений у детей с уратным диатезом и называл его нервно-артритическим. По данным эпидемиологических исследований, проведенных Л.Н. Астаховой (1985), распространенность гиперурикемии составила у детей 16%.

Урикозурические нефропатии могут быть первичными и вторичными в зависимости от причины усиления биосинтеза мочевой кислоты в организме. Первичная нефропатия возникает при первичном наследственно обусловленном дефекте метаболизма мочевой кислоты (подагра, синдром Леша–Нихана), а вторичная — как осложнение других заболеваний — при миелопролиферативной болезни, хронической гемолитической анемии, алкоголизме и лекарственной терапии (салуретики, нестероидные противовоспалительные препараты, циклоsporин А и др.), неблагоприятных экпатологических воздействиях (свинец, малые дозы радиации и др.) [Юрьева Э.А. и др., 2003].

Под *уратной (подагрической) нефропатией* понимается прогрессирующее заболевание почек, связанное с несбалансированностью урикоземии и урикозурии, которая проявляется гематурией и/или протеинурией, уратной кристаллурией с формированием ТИН и/или МКБ.

Патогенез. Среди генетических факторов гиперурикемии выявлены основные энзиматические дефекты, проявляющиеся в раннем возрасте. Сюда относится дефицит глюкозо-6-фосфатазы, гипоксантин-гуанин-фосфорибозил-трансферазы (частичный и полный) и повышение каталитической активности фосфорибозил-пиро-фосфатсинтетазы. При всех этих дефектах резко повышена продукция пуриновых оснований, что обуславливает высокий уровень 5-фосфорибозил-1-пирофосфата в клетках и ускоряет цепь реакций дегградации пуринов.

У многих больных, кроме генетических факторов, в повышении биосинтеза уратов в организме играет роль избыточное питание. Установлено, что азот глицина включается в молекулу уратов у больных подагрой в 3 раза быстрее, чем у здоровых людей. Это доказывает наличие усиленной продукции уратов при гиперурикемии. Наблюдается значительное усиление выведения глутаминовой кислоты, что обусловлено блоком ее метаболизма. Почечный клиренс глутаминовой кислоты нормален, а клиренс серина, треонина и, в особенности, глутамина повышен даже при ограничении белка в пище. Часть уратов в организме может быть связана с белками плазмы (5–6%). Это говорит о том, что не все ураты способны свободно фильтроваться в клубочках. При подагре увеличивается процент уратов, прочно связанных с белком.

В норме клиренс уратов составляет 3,6–7,6 мл/мин, а при подагре он в 1,5 раза выше — 5,8–8,7 мл/мин. В канальцах реабсорбируется около 98% профильтрованных в первичную мочу уратов. Реабсорбция и секреция уратов происходит в дистальных отделах нефрона. Уменьшение экскреции почками уратов встречается значительно реже, чем выраженное усиление их биосинтеза. У некоторых больных этот дефект является основной причиной гиперурикемии, так как

среди них не выявлено лиц с повышенной активностью фосфорибозилпирофосфатсинтетазы или с дефицитом гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы. Предполагается, что отложение уратов может быть результатом дефицита уратосолюбилизирующих протеогликанов в тканях, относительно плохо снабжаемых кровью, и последующего повреждения лизосом. Это усиленное разрушение приводит к локальному перенасыщению ткани моноватриевой солью мочевой кислоты и образованию кристаллов.

Растворимость моноватриевой соли мочевой кислоты в биологических жидкостях составляет 0,57 ммоль/л ($\text{pH} = 7,4$, $t = 37,0$ °С, концентрация $\text{Na}^+ = 140$ ммоль/л). При охлаждении, снижении pH , повышении концентрации ионов натрия снижается порог кристаллизации уратов, что приводит к образованию кристаллов и формированию камней.

Морфология. Макроскопически при тяжелых случаях уратурии почки значительно уменьшены в размерах. Субкапсулярная поверхность в большинстве случаев бугристая и покрыта мелкими рубцами. Ширина коркового слоя может быть уменьшена. Мозговой слой и пирамиды также могут быть уменьшены и содержать белые линии отложений мочевой кислоты, расположенные радиально. В лоханке обнаруживаются мочекислые камни. При световой микроскопии выявляются различной степени поражения клубочков от частично до полностью гиалинизированных. В канальцах отмечаются их атрофия, дилатация или очаги регенерации. В интерстициальной ткани выявляется лимфоцитарная инфильтрация и фиброз, что типично для ТИН. Собирательные канальцы могут быть дилатированы и содержать кристаллы уратов, гиалиновые цилиндры и кальциевые конкременты. Кристаллы мочевой кислоты располагаются диффузно, в виде отдельных скоплений. Характерные области отложения уратов — интерстициальная ткань мозгового слоя, пирамид или сосочков, где они могут быть окружены лимфоцитами и гистиоцитами. Общепринято, что повреждение почек начинается с обструкции собирательных протоков с последующей атрофией, дилатацией, вторичным некрозом и фиброзом проксимальных канальцев. Наибольшая концентрация уратов у человека обнаруживается в области петель Генле, где особенно высока концентрация натрия и чаще всего выявляются отложения мочекислового натрия (моноватриевый моногидрат мочевой кислоты).

Клиническая характеристика и течение. Выделение мочевой кислоты обеспечивается почками и ЖКТ. С мочой выводится $2/3$ синтезированной в организме мочевой кислоты. Почки как орган, ответственный за элиминацию мочевой кислоты при гиперурикемии и гиперурикозурии, страдают рано. В основе уратной нефропатии лежит неиммунный диффузный интерстициальный процесс, связанный с накоплением уратов в различных отделах нефронов. Клинические проявления уратных нефропатий отличаются скудностью и обнаруживаются значительно реже по сравнению с морфологическими, с чем и связана малая изученность этой патологии на ранних стадиях заболевания. Уратурия как причина, обусловившая поражение почек, выявляется у 14–26% больных [Ишкабулов Д. и др., 1982]. Уратные нефропатии представляют собой хронически протекающие заболевания, характеризующиеся умеренной протеинурией,

микрогематурией и мочекислотной кристаллурией. Результаты обследования детей с уратурией и их родственников выявили обменные нарушения, носящие семейный характер. Первые проявления заболевания (изолированный мочево́й синдром) возникают в раннем детском возрасте. Содержание мочево́й кислоты в крови у здоровых детей в возрасте от 1 года до 7 лет составляет в среднем $2,03 \pm 0,2$ мг%, старше 7 лет — $2,8 \pm 0,2$ мг%. Экскреция мочево́й кислоты с мочой считается превышающей норму при уровне более 1 мг на 1 мл, когда возникает опасность повреждения интерстициальной ткани почек, сосудов и камнеобразования.

Для уратной нефропатии характерно латентное развитие процесса, которое у детей обычно протекает без клинических признаков подагры со стороны суставов. На ранних этапах заболевания мочево́й синдром непостоянен. Наряду с этим при мочекислотной диатезе могут наблюдаться симптомы, напоминающие почечную колику: боли в пояснице, дизурия, макрогематурия. Уратные нефропатии часто осложняются ПиН и у 5–41% — уролитиазом. Для больных с уратной нефропатией характерна олигурия, особенно в жаркий летний период: суточный диурез падает до 300–400 мл, моча высокого удельного веса (1,032–1,040) и в ней появляется значительный густой осадок кирпичного цвета. Соответственно эти больные предъявляют жалобы на дизурию и нередко макрогематурию. На этапах обследования у пациентов исключают наличие конкрементов в мочевых путях, anomalies развития, опухоли и туберкулез почек. В более поздней стадии развивается гепаторенальный синдром и изменения показателей липидного обмена.

При ретроспективном анализе течения беременности у матерей наблюдаемых больных выявлена высокая отягощенность акушерского анамнеза: у 31,7% матерей беременность протекала с токсикозом на протяжении всего срока, у 40% — с выраженным токсикозом второй половины беременности. Характерна высокая частота среди родственников МКБ, хронически протекающих заболеваний почек (ГН, ПиН), холецистита, АГ, ожирения, подагры. У 14,3% матерей обследованных больных детей имеет место вегетососудистая дистония по гипотоническому типу. Мочекислотные камни при подагрической гиперурикемии встречаются в 5–38% случаев. Факторами, способствующими образованию уратных камней, являются: кислая реакция мочи (рН 5,5–5,7), резкое повышение уровня уратов в ней (по уровню экскреции и по концентрации) и, возможно, anomalies строения ОМС, ведущие к локальному осаждению мочево́й кислоты. Частота уратного литиаза при гиперурикемии (более 0,4 ммоль/л) в 100 раз больше, чем в общей популяции. Иногда мочекислотные камни образуются у больных при нормальной экскреции уратов, но при постоянно низком рН мочи ночью. Риск образования мочекислотных камней в почке повышается у больных с илеостомией, у которых усилена экскреция натрия с мочой и снижено соотношение Na^+/K^+ . У них повышается экскреция с мочой уратов и резко снижается рН мочи.

Лечение. Основная задача при лечении больных с гиперурикемией — снизить ее концентрацию в крови ниже 6 мг%, чтобы установить отрицательный тканевый баланс. Показан повышенный питьевой режим.

Диетотерапия занимает важное место при лечении заболеваний, обусловленных нарушением обмена пуринов.

Запрещается включать в диету следующие продукты: кофе, какао, шоколад, орехи, грибы, бобы, жареное мясо, птицу, мясные и рыбные консервы, маринады, копчености, субпродукты, шпроты, сардины, паштеты, бананы, мед, красное вино.

Разрешается в ограниченном количестве: мясо (особенно телятина), язык, свинина, рыба (карп, судак, семга, треска), соль, хлеб, баклажаны, желток, вареное мясо (3 раза в неделю), черника, земляника, малина, абрикосы, сливы, виноград.

Рекомендуется включать в питание: молочно-растительные продукты, крупы, лимон. Регулярно проводить разгрузочные дни: фруктовые, картофельные, молочнокислые, употреблять щелочные минеральные воды.

В настоящее время для терапии заболеваний, обусловленных гиперурикемией, применяются: колхицин, аллопуринол и оротовая кислота.

Механизм противовоспалительного эффекта колхицина до конца не выяснен. Колхицин подавляет транспорт большинства пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, блокирует выход кининов в плазму. В результате лечения колхицином экскреция уратов с мочой или уровень их в крови не изменяются, но возрастают скорость их обмена, и снижается общее их содержание в организме. Рекомендуется длительный непрерывный прием колхицина для профилактики обострений и осложнений гиперурикемии (0,5–2 мг/сут от 18 мес. до 10 лет). Существует мнение, что все больные с уровнем уратов в крови более 90 мг/л должны постоянно принимать с профилактической целью умеренные дозы колхицина. Это связано с тем, что даже асимптоматическая гиперурикемия является причиной развития микроангиопатий, приводящих к патологии сердца, АГ, отложению кристаллов уратов в ткани почек и изменению функций тромбоцитов.

Аллопуринол — ингибитор ксантинооксидазы, он блокирует переход 6-тиопурина в 6-тиопуриновую кислоту, что клинически проявляется снижением уровня уратов в крови и в моче уже через 24–48 ч после приема, но при этом повышается уровень предшественников уратов (ксантина, гипоксантина) в крови и моче. Суточная доза препарата составляет 200–300 мг в 2–3 приема в течение 6–12 мес. Возможные осложнения терапии аллопуринолом — повышение уровня ксантина в крови, появление токсического эпидермального некроза, гепатита, алопеции, лейкопении, тромбоцитопении.

Оротовая кислота в дозах 2–6 мг/сут также снижает уровень мочевой кислоты в крови за счет урикозурического эффекта. Рекомендуют также уродан, магурлит и их аналоги. В качестве мембранотропного средства используют ксидифон.

РЕДКИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ С НАРУШЕНИЕМ МЕТАБОЛИЗМА ПУРИНОВ

Болезнь Леша–Нихана

Болезнь Леша–Нихана — редкий синдром, поражающий исключительно мальчиков, при котором возникают проявления урикозурической нефропатии. Тип наследования — рецессивный, связанный с X-хромосомой. Определен мутант-

ный ген — локализованный на *Xq26-q27.2*, в котором чаще выявляется делеция [Schriver C. et al., 1995].

Патогенез. Болезнь обусловлена наследственным дефектом гипоксантингуанин-фосфорибозилтрансферазы. При ее отсутствии блокировано образование промежуточных продуктов метаболизма пуринов, в том числе пуриновых нуклеотидов, и весь цикл синтеза пуринов идет в направлении синтеза мочевой кислоты.

Клинически характеризуется выраженной гиперурикемией, отложением мочевой кислоты и ксантина в почках, развитием МКБ, часто гематурией. Типичны неврологические нарушения: хореоатетоз, судорожный синдром, умственная отсталость, аутоагрессия с серьезными самоповреждениями. Именно эти проявления болезни в первую очередь привлекают внимание врачей. Однако почечный процесс обычно определяет прогноз заболевания. Большинство больных погибают во 2-ю или 3-ю декаду жизни от ХПН.

Лечение. Применяется диетотерапия и лечение, которое используется при терапии урикозурической нефропатии. При развитии МКБ проводится консервативное и оперативное лечение, включая ультразвуковое дробление камней. При развитии ХПН проводится симптоматическая терапия.

Ксантинурия

Ксантинурия — редкая наследственно обусловленная патология, которая характеризуется заменой в моче мочевой кислоты на ксантин и гипоксантин. Тип наследования: аутосомно-доминантный, редко аутосомно-рецессивный [Папаян А.В., Савенкова Н.Д., 1997].

При ограничении пуринов в пище отмечается полное отсутствие мочевой кислоты в крови и моче. Из 24 описанных в мировой литературе больных у 8 образовались ксантиновые камни в мочевыводящих путях. Патология сочеталась с миопатией у 3 больных, из которых у 2 обнаружены отложения кристаллов гипоксантина или ксантина в мышцах. Заболевание обусловлено дефицитом активности ксантиноксидазы. В проведенных исследованиях клетки биоптатов тонкой кишки и печени больных ксантинурией почти не содержали указанного энзима, обладающего активностью по отношению к гипоксантину, ксантину и ксантоптерину. У некоторых больных детей, помимо образования ксантиновых камней, отмечается выраженная ксантинурия. У многих из них во взрослом состоянии не обнаруживается снижение активности ксантиноксидазы.

Лечение. Лечение ксантинурии не разработано. Основа лечения — диета, которая используется при лечении урикозурической нефропатии. При наличии камней проводится консервативное и оперативное лечение.

НЕФРОПАТИИ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ ОБМЕНА ЦИСТИНА

Выделяют два варианта наследственных заболеваний с поражением почек, обусловленных нарушением обмена цистина: цистинурию и нефропатический цистиноз (синдром Абдергальдена–Линьяка–Кауфмана), которые принципи-

ально отличаются по патогенезу, клиническим проявлениям, тактике лечения и прогнозу (о цистинурии см. гл. 21).

Нефропатический цистиноз

Нефропатический цистиноз (синдром Абдергальдена–Линьяка–Кауфмана, семейный цистиновый диатез, болезнь накопления цистина) — наследственное заболевание, обусловленное первичным нарушением обмена цистина с внеклеточным и внутриклеточным (в лизосомах) отложением кристаллов цистина в различных органах, в том числе и в почках, с развитием тяжелой нефропатии.

Этиология. Цистиноз относится к лизосомным болезням. Тип наследования — аутомно-рецессивный. Ген цистина *CTNS* картирован на коротком плече хромосомы 17 (17p13). Всего выделено 14 мутаций гена, делеция гена отмечена только у больных европейской популяции. В лейкоцитах родителей больных содержание цистина в 5–6 раз выше нормы.

Патогенез. В результате недостаточности фермента цистинредуктазы, восстанавливающего цистин в цистеин, происходит вне- и внутриклеточное накопление цистина в различных органах в виде кристаллов. Прежде всего отмечается отложение цистина в ретикуло-гистиоцитарных клетках, слизистой ЖКТ, в роговице, костном мозге. В почках накопление цистина отмечается в клетках проксимального канальца, что приводит к развитию гипераминоацидурии, глюкозурии, гиперфосфатурии с развитием симптомокомплекса де Тони–Дебре–Фанкони.

Морфология. При морфологическом исследовании почечной ткани выявляют дегенеративные изменения эпителия проксимальных канальцев, интерстициальный фиброз и кристаллы цистина в интерстиции, гломерулосклероз. В строме выявляется лимфогистиоцитарная инфильтрация, в некоторых местах определяются некрозы. По мере прогрессирования заболевания нарастают явления ТИН с развитием фиброза стромы. Кристаллы цистина находят в других органах и тканях: печени, селезенке, лимфатических узлах, костном мозге, слизистой ЖКТ, глазах. Как показал А.Н. Цыгин на VII Конгрессе педиатров-нефрологов (Москва, 2008), очень демонстративно отложение кристаллов цистина в роговице глаз. Кристаллы цистина в тканях выглядят в виде бледно-серых кристаллических образований прямоугольной формы или шестигранной пластинки. Кристаллы цистина хорошо идентифицируются при поляризационной микроскопии.

Клиническая картина. Различают почечную и внепочечную формы цистиноза. Внепочечный цистиноз диагностируется офтальмологами на основании помутнения роговицы. Почечный цистиноз имеет три клинические формы.

Детская форма. Ребенок рождается клинически здоровым, но в первые месяцы жизни заболевание проявляется в виде плохого аппетита, задержки роста, полиурии, полидипсии, рвоты и запоров. Характерны подъемы температуры, склонность к развитию токсикоза при наложении интеркуррентных заболеваний. Ранний признак цистиноза — помутнение роговицы и обнаружение кристаллов цистина в клетках крови. Дети отстают в физическом развитии, характерен синдром де Тони–Дебре–Фанкони. У части детей развивается ци-

стиновая ретинопатия, фотофобия. Для нефропатии, которая проявляется у детей с цистинозом, типично формирование нефрокальциноза и уролитиаза. При этом характерно снижение тубулярных функций. Вслед за развитием канальцевой недостаточности, в последующем присоединяется клубочковая недостаточность, и к 8–10 годам формируется ХПН.

Ювенильная форма. Заболевание развивается позднее. Рост детей замедляется, обнаруживается ретинопатия, светобоязнь. Кристаллы цистина находят в лейкоцитах, клетках костного мозга, роговице, конъюнктиве. Симптомы поражения почек появляются у детей старше 10 лет и функционально преобладают не тубулярные, а гломерулярные нарушения, так как кристаллы цистина при ювенильной форме патологии откладываются преимущественно в гломерулах. Заболевание медленно прогрессирует и приводит к формированию ХПН.

Взрослый тип. Доброкачественная форма, которая клинически может не проявляться, но кристаллы цистина обнаруживаются в клетках крови и роговице.

Диагностика. У детей с признаками синдрома де Тони–Дебре–Фанкони, наличием смешанного мочевого синдрома необходимо исключить нефропатический цистиноз. Для этого определяют наличие кристаллов цистина в радужной оболочке, роговице, конъюнктиве, лейкоцитах крови. Диагноз верифицируют определением кристаллов цистина в интерстициальной ткани почек, лимфоузлах, печени, селезенке, слизистой ЖКТ. При рентгенологическом исследовании выявляется типичная картина нефрокальциноза. Рекомендуется ДНК-диагностика.

Лечение. Диетотерапия как при цистинурии (см. главу 21). При развитии синдрома де Тони–Дебре–Фанкони назначается витамин D₂ или витамин D₃ с препаратами кальция, цитратами, фосфатным буфером и другие ощелачивающие препараты. Для лечения используется длительно (до нескольких лет) цистеамин (активизирует тиолзависимые ферменты), который способствует удалению цистина из тканей. Лечение цистеамином необходимо начинать как можно раньше. Начальная доза 10 мг/кг/сут в 5 приемов, с увеличением дозы в течение недели до 50 мг/кг/сут (1,3 мг/м²). Через 6 ч после приема максимальной дозы цистеамина контролируется содержание цистина в лейкоцитах. При эффективном лечении содержание цистина должно быть менее 1 нмоль на 1 мг белка. Почечную трансплантацию лучше проводить до развития тХПН. Трансплантация почки имеет относительную эффективность, так как не устраняет причину заболевания, продолжается дегенерация внутренних органов вследствие накопления цистина. Однако имеется сообщение о 19-летней выживаемости после трансплантации [Brodehl J. et al., 1998].

ФОСФАТУРИЯ

Выделяют два основных варианта фосфатурии — первичный и вторичный. *Первичная*, или истинная, фосфатурия встречается при заболеваниях центральной нервной системы. *Вторичная* фосфатурия наблюдается нередко при нарушениях кальциевого обмена и сопровождается гиперкальциурией. Вместе с тем фосфаты часто встречаются в составе смешанных камней. Часто формируются

струвитные конкременты (кальциево-аммоний-фосфатные). Фосфатурия инфекционно-воспалительной природы связана с расщеплением мочевины под воздействием микробной флоры.

Патогенез. Концентрация фосфатов в сыворотке крови поддерживается на уровне 3,5–4,5 мг% (1,12–1,45 ммоль/л). Фосфаты во внеклеточной жидкости находятся в основном в неорганической форме. В сыворотке крови фосфаты существуют большей частью в виде свободных ионов, и только менее 15% фосфатов связано с белком. Около 85% фосфатов находится в скелете, остальные широко распространены в организме в форме органических фосфатных соединений. Фосфаты — важные компоненты фосфолипидов клеточных мембран. Они могут влиять на метаболические пути, такие как аммонийогенез, гликолиз, активацию 11-гидроксилазы 25-окси-витамина D.

Из обычной диеты за сутки в организм поступает 1 г фосфора, из которого около 70% всасывается в тонком кишечнике. В клубочках подвергается ультрафильтрации до 80% фосфатов плазмы (95–98% несвязанного, около 7 г), значительная часть которых реабсорбируется в проксимальных извитых канальцах (60–70%) и значительно меньше в петле Генле и дистальных отделах нефрона (до 10–20%). Гормон паращитовидных желез подавляет процессы реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах, что сочетается со снижением реабсорбции бикарбонатов и натрия. Влияние этого гормона в клетках канальцевого эпителия сочетается с возрастанием активности аденилатциклазы.

Реабсорбция ионов фосфатов в проксимальных канальцах возрастает под влиянием активных метаболитов витамина D: 25-гидроксиголекальциферола (кальцидиол) и 1,25-дигидроксиголекальциферола (кальцитриол) — за счет их угнетающего действия на активность аденилатциклазы. Реабсорбция аниона фосфата тесно связана с активным транспортом натрия, и угнетение активности Na^+, K^+ -АТФ-азы ведет к прекращению реабсорбции ионов фосфатов.

Увеличение почечной экскреции фосфатов наблюдается при первичном и вторичном гиперпаратиреозе, тубулопатиях, диуретической фазе острого канальцевого некроза, после трансплантации почек, при нарушении метаболизма витамина D. При первичном гиперпаратиреозе высокий уровень паратгормона приводит к выраженному снижению реабсорбции фосфатов почками с развитием гипофосфатемии и гиперкальциемии. Вторичный гиперпаратиреоз чаще наблюдается при заболеваниях ЖКТ, при которых нарушается всасывание кальция и фосфора, что приводит к гипокальциемии и гипофосфатемии и вторичному усилению экскреции паратгормона. Именно повышение уровня паратгормона приводит к выраженной фосфатурии и усилению гипофосфатемии. У больных в диуретической фазе острого канальцевого некроза и после трансплантации почек в основе патогенеза гиперфосфатурии также лежит вторичный гиперпаратиреоз. Повышенное выделение фосфатов с мочой наблюдается при синдроме де Тони–Дебре–Фанкони, при непереносимости фруктозы.

Клинические проявления заболевания неспецифичны и зависят от основного заболевания, приведшего к развитию нарушения реабсорбции фосфатов, типа фосфатурии и сопутствующих заболеваний. Обычно на первое место выхо-

дят проявления рецидивирующей ИМС. В моче выявляются трипельфосфаты, фосфат кальция или струвитные соли. Отмечается щелочная реакция мочи, особенно в случае фосфатурии, связанной с ИМС. В формировании фосфатных и струвитных конкрементов важное значение имеет щелочная реакция мочи ($\text{pH} > 7,0$). Фосфаты также часто встречаются в составе смешанных камней.

Лечение. При лечении фосфатурии широко используют диетотерапию.

Запрещаются: сыр, печень, курица, грибы, орехи, какао, шоколад, фасоль, толокно, петрушка, желток, сельдь, кетовая икра.

Разрешается в ограниченном количестве: овощи, фрукты, ягоды, молоко, мучные изделия, творог, гречка, овес, кукуруза.

Рекомендуется: мясо, растительные жиры, рыба.

Для подкисления мочи применяют минеральные воды («Нарзан», «Арани», «Дзау»), отвары трав (марена красильная, брусника, петрушка, толокнянка) и препараты: цистенал, уролесан, метионин, аскорбиновую кислоту (последнюю используют при отсутствии гиперкальциурии).

Для снижения фосфатурии, а также при сочетании ее с кальциурией применяют альмагель курсами по 10 дней в месяц. Назначают препараты, обладающие спазмолитическими, мочегонными, противовоспалительными и бактерицидными свойствами — цистон, канефрон, фитолизин, олиметин.

В случае формирования фосфатных или струвитных камней применяются литолитические препараты, такие как цистон, гинджалелинг. Больным с ИМС проводят длительные курсы антибактериальной терапии (см. главу 25).

При вторичной фосфатурии, сочетающейся с гиперкальциурией, показаны лечебные мероприятия, применяемые при гиперкальциурии: диетотерапия и питьевой режим, как при ДН с ОКК (см. главу 23), курсы гипотиозида, применяются мембраностабилизирующие препараты.

НЕФРОПАТИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Сахарный диабет в настоящее время считают «неинфекционной эпидемией», которая охватила более 150 млн человек в мире. Прогнозируется к 2025 г. удвоение этого количества. На долю сахарного диабета 1-го типа приходится приблизительно 5% от общего количества больных диабетом [Балаболкин М.И., 2003]. Значительные успехи в диагностике и лечении сахарного диабета 1-го типа способствовали увеличению продолжительности жизни больных, но одновременно привели к росту частоты его хронических осложнений, наиболее серьезным из которых считается диабетическая нефропатия.

В настоящее время термином «диабетическая нефропатия» называют весь комплекс поражений артерий, артериол клубочков и канальцев почек, возникающий в результате воздействия на почки многочисленных продуктов нарушенного метаболизма углеводов и липидов, выделяющихся почкой при сахарном диабете в значительных количествах. Распространенность диабетической нефропатии среди больных сахарным диабетом 1-го типа, по данным различных авторов, варьирует от 15 до 75%, что можно объяснить расово-этническими, социально-экономическими и возрастными особенностями [Devid M. et al., 1993].

Хотя у больного диабетом может развиваться любое заболевание почек, чаще встречаются следующие:

1. Артериосклероз почечной артерии и ее ветвей.
2. Артериолосклероз.
3. Диабетический «гломерулосклероз»:
 - узелковый;
 - диффузный;
 - экссудативный.
4. Отложение гликогена, жира и мукополисахаридов в канальцах.
5. Пиелонефрит.
6. Некротизирующий почечный папиллит.
7. Некронефроз.

По данным анализа, у пациентов, заболевших сахарным диабетом 1-го типа в детстве, 70% регистрируемых летальных исходов обусловлены прогрессирующей диабетической нефропатией в сочетании с патологией ССС.

В детском возрасте диабетическая нефропатия встречается редко, однако в пубертатном периоде у части больных развивается не только диабетическая нефропатия на стадии микроальбуминурии, но и выраженная нефропатия с прогрессирующим снижением функции почек. Видимо это связано со значительным повышением уровня соматотропного гормона и половых стероидов, а также с психологическими особенностями больных в пубертатном периоде.

Патогенез. В БМ гломерул человека, страдающего сахарным диабетом, нашли значительное количество несвойственных ей компонентов с относительной молекулярной массой 26–105 кДа. В коллагеноподобных соединениях этих гетерогенных структур увеличено количество оксипропиновых остатков, которые связаны с дисахаридами (глюкоза и галактоза). При диабете выявлено повышенное содержание ОН-лизина в ГБМ и обнаружена высокая активность глюкозилтрансферазы в почках. Активность этого фермента отражает усиленный синтез вещества гломерулярных БМ в подоцитах почек. Возможно, глюкоза или один из ее метаболитов играет роль в регуляции рибосомального синтеза компонентов БМ подоцитами. При сахарном диабете, начинающемся в детском возрасте, обнаружено повышение проницаемости сосудистых стенок для белка. Изменения микроциркуляции появляются ранее морфологических изменений и могут сами по себе вызвать повышение СКФ и увеличение размеров почек с накоплением в мезангиуме различных белков вследствие увеличения проницаемости клубочковых капилляров для макромолекул. В связи с этим уровень КФ рано и значительно возрастает у больных сахарным диабетом по сравнению со здоровыми лицами того же возраста и пола.

Среди причин, приводящих к такому результату, существенны следующие:

- повышение почечного плазмотока и/или сужение просвета эфферентных артериол приводят к увеличению фильтрационного давления в клубочковых капиллярах;
- повышение проницаемости гломерулярного фильтра;
- увеличение СКФ в связи с повышенным выходом белковых молекул из кровяного русла.

Отсутствие зависимости СКФ от скорости почечного плазмотока доказывает преимущественную роль сужения просвета выносящих клубочковых сосудов и повышения фильтрационного давления в клубочковых капиллярах. Это изменение — одно из ранних при диабете и даже доклиническое. Появление протеинурии связывается с увеличенной проницаемостью гломерулярного фильтра и с возрастанием СКФ примерно в 2 раза по сравнению с нормой. Эти симптомы позволили выдвинуть концепцию «плазматического васкулита», который является причиной развития микроциркуляторной патологии при диабете. Усиление адгезивности и агрегации тромбоцитов при этом заболевании — результат, главным образом, значительного повышения содержания коллагена, АДФ и адреналина в крови больных. Агрегация тромбоцитов, так же как и повышение биосинтеза коллагена, может быть причиной диабетической микроангиопатии.

По мнению R. Zatz и соавт. (1986), различные гормонально-метаболические сдвиги при сахарном диабете вызывают выраженную дилатацию сосудов микроциркуляторного русла и нарушение внутриклубочковой гемодинамики почек, что приводит к развитию и прогрессированию диабетической нефропатии («гемодинамическая теория»).

Морфология. Морфологические изменения в почках возникают так же рано, как и изменения СКФ. В ранние стадии ювенильного диабета повышение СКФ сочетается с увеличением размеров почек, которое может быть обусловлено гипертрофией клеток в результате длительного повышения реабсорбции глюкозы в канальцах. При сахарном диабете длительностью более 5 лет отмечается увеличение мезангиальной прослойки за счет утолщения гломерулярных БМ и накопления вещества, подобного ГБМ. Эти изменения сопровождаются появлением большого количества вакуолей в клетках проксимальных канальцев, а также множества миелоноподобных телец в эпителиальных клетках канальцев и клубочков. Большинство изменений, обнаруживаемых при патологоанатомическом исследовании умерших больных сахарным диабетом, объяснимы с точки зрения гипотезы распространенного отложения в стенках сосудов и вокруг них белково-углеводных и липидных комплексов, присутствующих в крови этих больных в избыточном количестве.

Клиническая картина. Специфических симптомов диабетической нефропатии нет. Один из постоянных и ранних симптомов — протеинурия. О своевременности выявления диабетической нефропатии у ребенка может говорить положительная проба с микропротеинурией. С течением времени к протеинурии присоединяется абактериальная лейкоцитурия и/или микрогематурия. Наличие в моче овальных жировых телец и жировых цилиндров указывает на поражение канальцев. При тяжелом поражении почек у больных диабетом отмечаются АГ и азотемия. Тяжелое поражение почек при диабете иногда сопровождается уменьшением глюкозурии или даже ее полным исчезновением, возможно из-за снижения уровня СКФ, при котором канальцы обеспечивают всасывание всей поступающей в них глюкозы. Функциональное исследование нефрона при сахарном диабете позволяет обнаружить, помимо раннего повышения уровня СКФ и гиперглюкозурии, выраженную аминокацидурию неселективного характера. Повышение клиренса аминокислот в почках обусловлено нару-

шением их транспорта из-за резкого вытеснения увеличенными количествами глюкозы, конкурирующей с аминокислотами за одни и те же транспортные системы в клетках эпителия проксимальных канальцев. Помимо перегрузки транспортных систем глюкозой, при диабетической нефропатии происходит также их перегрузка значительным количеством профильтрованного белка, сходного по структуре с гликопротеином ГБМ, а также множеством других белков, появляющихся, возможно, вследствие гидролиза БМ протеазами. Перегрузки транспортных систем клеток могут быть причиной нарушения реабсорбции ряда других веществ, в частности фосфатов и кальция. Усиление экскреции последних также происходит с повышением клиренса при отсутствии изменений концентрации кальция и фосфатов в крови. В результате нарушений транспорта в почках в ряде случаев развивается гипонатриемия и гипокалиемия, особенно при диабетическом ацидозе. Значительная экскреция электролитов у ряда больных связана с усиленным выведением воды по типу осмотического диуреза, обусловленного глюкозой. Этим же объясняется и постоянно высокая относительная плотность мочи (1,028–1,035). Диабет часто осложняется ПиН. Редким тяжелым осложнением ПиН при диабете является некротизирующий почечный папиллит. При диабетической коме может возникнуть ОПН вследствие острого дефицита калия, сопровождающегося функциональными и гистологическими изменениями в почках. Считается, что даже при компенсированном диабете полностью не предотвращается поражение почек и не происходит обратного развития нефропатии. Но лечение диабета может значительно уменьшить выраженность и прогрессирование диабетической нефропатии.

На основании морфологических и функциональных исследований выделено 5 стадий развития диабетической нефропатии [Mogensen С.Е., 1982]:

- *I стадия* — острая — развивается вскоре после манифестации сахарного диабета (гипертрофия с гиперфункцией почек, СКФ — повышена);
- *II стадия* — скрытая нефропатия — нормоальбуминурическая стадия характеризуется неспецифическими структурными повреждениями почечных клубочков. СКФ и почечный плазмоток повышены или нормальны;
- *III стадия* — микроальбуминурическая (экскреция альбумина с мочой 30–300 мг/сут), СКФ начинает снижаться в среднем на 10 мл/мин/1,73 м² в год, отмечается тенденция к повышению АД и уровня внеклеточного Na⁺;
- *IV стадия* — выраженной нефропатии — протеинурическая, как правило, при неизменном осадке мочи отмечается снижение СКФ, почечного плазмотока, нарастание азотемии, выраженная дислипидемия и гиперлипидемия, у трети больных развивается НС;
- *V стадия* — поздняя стадия нефропатии — характеризуется прогрессирующим снижением СКФ со скоростью 1 мл/мин/мес. с постепенным развитием тХПН.

Лечение. Одно из основных терапевтических мероприятий при диабетической нефропатии — диета. Она должна быть высококалорийной, с ограничением углеводов. Количество белка не ограничивают. Жидкость также нельзя ограничивать, но обязательно нужно добавлять несладкие соки, содержащие

калий. При развитии уремии приходится переходить на низкобелковую диету (но не менее 30–40 г/сут). Длительное ограничение натрия не уменьшает диурез, а применение диуретических препаратов (гипоtiaзид, лазикс) при отеках может катастрофически его усилить.

На ранних стадиях диабетической нефропатии показано применение бромгексина (3–4 нед.), который изменяет метаболизм гликопротеинов. Это средство снижает вязкость крови и таким образом замедляет прогрессирование микроангиопатии и гломерулосклероза.

Учитывая, что в основе формирования диабетической нефропатии лежат гемодинамические нарушения, основой лечения диабетической нефропатии на современном этапе являются иАПФ и БАТII. Предпочтение отдается иАПФ с длительным действием, таким как:

Эналаприл. Дозы детям — 0,1–0,2 мг/кг/сут в 1–2 приема ($\leq 0,5$ мг/кг/сут); подросткам — 5–40 мг/сут в 1–2 приема.

Лизиноприл. Применяется в дозе 10 мг/сут в 1 прием, при необходимости суточная доза может быть увеличена до 20 мг, но не более 80 мг.

Периндоприл. Применяется у подростков в дозе 4 мг/сут в 1 прием утром, при необходимости суточная доза может быть увеличена до 8 мг.

Фозиноприл. Дозы для подростков — 5–20 мг/сут в 1 прием.

У подростков используют следующие специфические антагонисты к рецепторам ангиотензина II:

- лозартан применяется у детей старшего возраста и подростков в дозе 25–50 мг/сут в 1 прием (не более 100 мг/сут);
- вальсартан, в отличие от лозартана, лучше переносится и клинически более эффективен. Эффект проявляется через 2 ч и сохраняется до суток. Гипотензивный эффект максимально выражен на 2–4-й неделе лечения;
- ирбесартан — экранирует рецепторы ангиотензина II (тип AT1), не подавляет кининазу II, разрушающую брадикинин, снижает концентрацию альдостерона в плазме. Используют внутрь по 150 мг/сут в 1 прием, при необходимости дозу удваивают. Максимальный эффект развивается через 3–6 ч и сохраняется в течение 24 ч.

Для ликвидации гипокалиемии 1% раствор калия хлорида вводят внутривенно, внутрь же назначают 5–10% раствор калия ацетата или хлорида. Может быть рекомендовано также введение калия фосфата.

Заместительная терапия (диализ и почечная трансплантация) в случае развития тХПН применяется взрослым и детям.

НЕФРОПАТИИ ПРИ НАРУШЕНИИ ОБМЕНА ВИТАМИНОВ

Нефропатии при авитаминозах развиваются в результате действия на клетки канальцевого эпителия почек необычных продуктов обмена, появляющихся экстраренально (например, метаболитов триптофана при недостатке витами-

на B_6), либо вследствие нарушения целостности наружных клеточных мембран, например при недостатке витаминов С и Е, либо из-за нарушения гомеостаза кальция при гиповитаминозе С. Гипервитаминозы также могут привести к развитию нефропатий.

Витамин А, встраиваясь в мембрану, укрепляет связь липидов с мембранными белками. Недостаток витамина А и различных провитаминов, наиболее важным из которых является β -каротин, может возникать при снижении их адсорбции в проксимальной части тонкой кишки, недостатке желчных кислот, недостаточном синтезе транспортирующего витамин А белка. Снижение уровня витамина А в организме встречается при применении некоторых лекарств (например, неомицина). Кроме того, у всех детей с нарушенным питанием снижается уровень витамина А в крови. Чаще всего при авитаминозе А появляются гипероксалурия с интерстициальной реакцией и кальциевый нефролитиаз.

Интоксикация витамином А наблюдается очень редко, в основном у детей, и проявляется в виде гиперкальциемии, обусловленной повышенной резорбцией костей.

Витамин Е в результате специфического взаимодействия с полиненасыщенными фосфолипидами играет большую роль в поддержании структурной целостности мембран. Кроме того, витамин Е обеспечивает защиту полиненасыщенных жирных кислот в структуре мембран от перекисления и, в частности, от прооксидантного действия витамина D. С недостатком витамина Е может быть связана дегенеративная микроангиопатия в печени и в почках.

Гиповитаминоз B_6 проявляется выраженным снижением реабсорбции аминокислот в почках. При этом отмечается значительное увеличение фильтрационного заряда аминокислот вследствие аминоацидемии. Клетки канальцевого эпителия почек повреждаются в результате избытка отдельных аминокислот, например триптофана, а также неметаболизированными продуктами его обмена: кинуренином, кинуреновой, ксантуреновой и 3-ОН-антраниловой кислотами. Эти метаболиты оказывают токсическое воздействие на реабсорбционные процессы в почках. В связи с этим при недостатке витамина B_6 отмечаются нарушения обмена и транспорта триптофана, глицина, цистина, что может обусловить цистинурию, оксалурию и вызванную ими нефропатию.

Недостаток **витамина С** вызывает гипофункцию лейкоцитов и тромбоцитов, что может приводить к микроангиопатии в почках, проявляющейся гематурией.

При дефиците **витамина D** нарушаются метаболические процессы в печени и почках, снижается выработка белка, транспортирующего кальций, развивается гипомagneмия, гипокалиемия с сопутствующими повреждениями почек. При ХПН дефицит витамина D может быть обусловлен длительным экстракорпоральным очищением крови.

При **интоксикации витамином D** развивается гиперкальциемия как за счет повышения всасывания кальция из ЖКТ, так и в связи с повышенной резорбцией костей с развитием токсических эффектов, в том числе и в виде нефропатии [Вельтищев Ю.Е., Юрьева Э.А., 1989].

ИШЕМИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ

Термином «гипоксическая», или «ишемическая», нефропатия (относится к ОПП) обозначена патология почек, проявляющаяся нарушением функций отдельных частей нефрона, часто обратимым, вызываемая острой или хронической ишемией. Во всех случаях подобных нефропатий речь идет о вторичных состояниях, когда основное заболевание влечет за собой развитие нарушений обмена электролитов, которые, в свою очередь, обуславливают поражение почек.

Шок, вызванный экстремальными воздействиями на организм, приводит к серьезным нарушениям гемодинамики: уменьшение объема циркулирующей крови, ее депонирование, снижение скорости кровотока и тонуса капилляров. Нередко отмечается тканевая гипоксия при снижении поглощения кислорода тканями и нарушения в организме окислительных процессов. При шоке развивается ОПП или ОПН. С помощью световой микроскопии при ОПН в канальцах обнаруживаются кристаллы оксалата кальция, преимущественно на границе коркового и мозгового слоев.

Острая артериальная гипоксия вызывает значительное снижение объема внеклеточной жидкости в результате развития отрицательного баланса натрия с потерей его из внеклеточной жидкости за счет снижения реабсорбции натрия и хлора в канальцевом аппарате почек. При этом имеют место различные реакции почек в зависимости от степени гипоксии. При умеренной гипоксии (pO_2 крови выше 5,33) обычно повышается экскреция воды и натрия с мочой, в результате чего может развиваться эксикоз со значительной потерей массы тела ребенка. При этом величина КФ не изменяется или слегка повышается. При тяжелой гипоксии (pO_2 крови ниже 4,0) происходит снижение почечного кровотока и уровня КФ при одновременном уменьшении экскреции с мочой воды и натрия. В этом случае антинатрийуретический и антидиуретический ответ почек зависит от сужения (спазма) сосудов.

Патогенез и клинические проявления. Помимо влияния острой артериальной гипоксии на экскрецию натрия и воды, выявлены другие изменения функций почек: снижение фильтрационной фракции, повышение осмотического клиренса, значительное усиление реабсорбции осмотически свободной воды в почках. Наиболее часто развитие ишемической нефропатии наблюдается у новорожденных детей. Одним из основных симптомов развития ишемической нефропатии является количество выделяемой мочи. В норме у всех здоровых новорожденных первых трех дней жизни можно наблюдать олигурию, которую следует отнести к переходным состояниям, обусловленную недостаточным поступлением жидкости в организм и большой «неощутимой» потерей жидкости — экстраренальной. В патогенезе развития физиологической олигурии основную роль играет гиповолемия, которая приводит к сужению почечных артерий. Благодаря этому возникает централизация кровообращения с гипоперфузией почки и поддержанием достаточного кровотока в жизненно важных органах — головном мозге, надпочечниках, сердце. Поэтому важным для ранней диагностики ишемической нефропатии является определение па-

тологической олигурии как первого симптома тяжелого заболевания. Для патологической олигурии новорожденных характерно снижение диуреза менее 0,5 мл/кг/ч в первые 2 суток жизни и менее 1 мл/кг/ч со 2-х до 7-х суток жизни [Байбарина Е.Н., Антонов А.Г., 2003]. По механизму развития патологической олигурии выделяют преренальный, ренальный и постренальный генез. В первую очередь исключается постренальный генез патологической олигурии, который обусловлен оттоком мочи — сужением мочеточника, уретры (чаще всего это связано с наличием клапана уретры у мальчиков) или другой обструктивной уропатии у ребенка. Здесь основа диагностики — инструментальное и УЗИ мочевых путей. Преренальная олигурия связана с недостаточным кровоснабжением почки, ренальная — с поражением почечной паренхимы.

Диагностические критерии преренальной олигурии: наличие факторов, резко ухудшающих кровоснабжение почки. Для преренальной олигурии характерен индекс почечной недостаточности (ИПН) менее 3 и фракционная экскреция натрия (FE_{Na}) менее 3%.

Расчет этих показателей проводится по следующим формулам:

$$\text{ИПН} = \frac{U_{Na}}{U_{Cr} / P_{Cr}}; \quad FE_{Na} = \frac{U_{Na} / P_{Na}}{U_{ur} / P_{ur}}$$

где U_{Na} — концентрация натрия в моче; U_{Cr} — концентрация креатинина в моче; P_{Cr} — концентрация креатинина в крови; P_{Na} — концентрация натрия в крови; U_{ur} — концентрация мочевины в моче; P_{ur} — концентрация мочевины в крови.

При сохранении выраженной преренальной олигурии более суток развивается гипоксическая нефропатия новорожденных, связанная с развитием ишемических изменений в клубочках, канальцах и интерстиции. При ишемической нефропатии наблюдается значительное снижение КФ, азотемия, снижение реабсорбции натрия и воды за счет канальцевых нарушений.

Классификация ишемической нефропатии. Е.Н. Байбарина, А.Г. Антонов (2003) выделяют 3 степени ишемической нефропатии новорожденных, что важно для оказания помощи при критических состояниях больных.

1-я степень — уровень креатинина 89–130 мкмоль/л и/или мочевины плазмы 8–16,7 ммоль/л, олигурия до 24 ч, возможна пастозность мягких тканей и протеинурия не более 5 сут, умеренное снижение канальцевой реабсорбции воды и натрия.

2-я степень — характеризуется более высокими уровнями креатинина (более 130 мкмоль/л) и/или мочевины плазмы (более 16,7 ммоль/л), олигурия до 24 ч, нормальный или повышенный диурез, развитие склеремы (у каждого пятого недоношенного и у каждого десятого доношенного ребенка), повышение АД с 3–5-х суток у 17% детей, протеинурия не более 7 сут, иногда гематурия (более 5 эритроцитов в поле зрения) и гиалиновые цилиндры в моче. За счет выраженного снижения СКФ и канальцевых нарушений в виде повышения экскреции калия, снижения канальцевой реабсорбции воды и, в меньшей степени, натрия, диурез у большинства детей этой группы оказывается нормальным, что создает

видимость «мнимого благополучия», вследствие чего эта стадия ишемической нефропатии нередко остается нераспознанной.

3-я степень — это олигоанурическая форма ОПН и характеризуется высокими уровнями креатинина (более 130 мкмоль/л) и/или мочевины плазмы (более 16,7 ммоль/л), олигурия более 24 ч или анурия, развитие склеремы или отечный синдром 2–3-й степени со скоплением жидкости в полостях (гидроторакс, асцит, гидроперикард). Характерна нарастающая протеинурия, появление в моче измененных эритроцитов и зернистых цилиндров. Все дети с 3-й степенью ишемической нефропатии находятся в критическом состоянии, более чем у половины из них отмечается геморрагический синдром, гнойно-воспалительные заболевания, некрозы кожи.

Терапия. При лечении различных форм и стадий ОПН у новорожденных следует учитывать, что многие классические методы лечения ОПН противопоказаны новорожденным, особенно недоношенным, поскольку могут вызвать у них серьезные осложнения. Противопоказано введение реополиглюкина, маннитола, гепарина вследствие возможности появления или усиления внутрижелудочковых кровоизлияний. Большие дозы фуросемида у новорожденных могут приводить к необратимой глухоте, нефрокальцинозу.

Основой лечения должна быть коррекция объема циркулирующей крови. Для этого используют инфукол ГЭК 6% в дозе 10 мг/кг с повторными введениями по мере необходимости. В случаях снижения сократительной способности миокарда применяют кардиотоники (осторожно!) — добутамин в дозе 2–5 мкг/кг/мин с последующим очень осторожным увеличением дозы при необходимости. При сосудистой недостаточности применяют глюкокортикоиды и адреналин. Диуретики могут вводиться только при нормализации объема циркулирующей крови. Обязательно энергосбережение. При применении парентерального питания при наличии азотемии дозы аминокислот должны быть минимальными (0,6–1 г/кг), а энергообеспечение должно осуществляться за счет углеводов и жиров. При сохранении анурии более 48 ч, повышении калия в крови более 7,5 ммоль/л, явлениях гипергидратации — обязателен перитонеальный диализ.

Дети, перенесшие ишемическую нефропатию, подлежат длительному диспансерному наблюдению и регулярному контролю за функциональным состоянием почек.

НЕФРОПАТИИ, СВЯЗАННЫЕ С ЭЛЕКТРОЛИТНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

При недостатке или избытке электролитов — кальция, калия, магния — наблюдается развитие нефропатии с нарушением функции почек [Златопольски Э., 1987].

Гипокалиемическая почка. *Патофизиология обмена калия.* Калий — основной катион внутриклеточной жидкости. Общее содержание калия в организме составляет примерно 3700 ммоль, из которых только 50–70 ммоль находятся во внеклеточной жидкости, остальная часть находится внутри клеток. Основ-

ная масса внутриклеточного калия сосредоточена в мышечных клетках (около 2800 ммоль), значительно меньше — в коже, печени и в эритроцитах. В норме суточное потребление калия составляет около 100 ммоль. Для поддержания внешнего баланса необходимо, чтобы количество калия, выделенного с мочой, было идентично таковому, абсорбированному в ЖКТ [Родригес Г.С., Клар С., 1989]. В норме до 10% калия выводится с испражнениями, а остальное количество — с мочой.

Гипокалиемия наблюдается в том случае, когда концентрация калия в сыворотке крови снижается менее 3,5 ммоль/л. Почки обладают ограниченной способностью уменьшать экскрецию с мочой калия до 10–20 ммоль/сут.

Дефицит калия, возникающий при алкалозе, избытке ряда гормонов в крови (инсулин, адреналин и др.), вызывает нарушение концентрационной способности почек, снижает чувствительность дистальных канальцев почек к антидиуретическому гормону (АДГ), нарушает работу клеточных ионных насосов, вследствие чего уменьшаются реабсорбция натрия и содержание его в мозговом веществе почки. Это проявляется полиурией и никтурией. При гипокалиемии наблюдается дегенерация клеток эпителия восходящих отделов петель Генле, изменения состояния кислых мукополисахаридов в интерстициальной ткани почечного сосочка. Клинически «гипокалиемическая почка» помимо гипоизостенурии характеризуется снижением клиренса ПАГ, аминоацидурией, нарушением ацидификации мочи [Вельтищев Ю.Е., Юрьева Э.А., 1989].

Клинические проявления. При гипокалиемии могут наблюдаться признаки поражения скелетной мускулатуры (слабость, утомляемость, вялый паралич, рабдомиолиз), гладкой мускулатуры (уменьшение двигательной активности желудка, тонкого кишечника), сердечной мышцы (снижение зубца *T*, удлинение интервала *Q–T*, расширение комплекса *QRS* и развитие атриовентрикулярной блокады второй или третьей степени), периферических нервов (парестезии и ригидность конечностей).

Лечение. В зависимости от причины, которая привела к развитию гипокалиемии, проводится необходимое лечение. Выделяют пять основных причин гипокалиемии:

- 1) недостаточное поступление калия с пищей;
- 2) первичный гиперминералокортицизм: первичный альдостеронизм, болезнь Иценко–Кушинга, дефицит 11-гидроксилазы, 17-гидроксилазы и др.;
- 3) вторичный гиперминералокортицизм: злокачественная и/или реноваскулярная гипертензия, отечный синдром при заболеваниях сердца, печени и почек, ренинсекретирующие опухоли;
- 4) нарушение канальцевой функции почек: почечный канальцевый ацидоз, синдром Бартера;
- 5) смешанная группа: потери калия через ЖКТ при рвоте, поносе, приеме больших доз слабительных, диуретиков, при алкалозе, лечении инсулином диабетического кетоацидоза.

После установления причины и определения терапии основного заболевания необходимо решить вопрос о возможности возмещения калия. Для этого

необходимо определить, имеется ли адекватная почечная экскреция калия. Введение калия проводят перорально из расчета 200 ммоль/сут для взрослых. Введение калия в/в возможно при определении его низкой концентрации в сыворотке крови. В экстренных случаях признаки гипокалиемии на ЭКГ могут являться заменой определения его уровня в сыворотке крови. При в/в введении калия необходимо каждые 15 мин контролировать ЭКГ.

Нефропатия при гипомагниемии. По содержанию в организме магний занимает четвертое место среди катионов организма и второе после калия среди внутриклеточных катионов. Он играет важную физиологическую роль, являясь кофактором различных ферментов, большая часть которых утилизирует АТФ. Магний увеличивает порог стимуляции нервных волокон, снижает периферическое сопротивление сосудов и уменьшает АД. В организме количество магния составляет около 25 г, и только небольшая часть этого количества (менее 1%) находится во внеклеточной жидкости. Приблизительно 60% магния обнаружено в кости, связанная в основном с кристаллами апатитов. Около 20% магния локализовано в мышцах, оставшиеся 20% — в других органах и тканях. Концентрация магния в крови составляет до 1,9 мэкв/л, из которого 75–80% фильтруется, а оставшаяся часть связана с белком. Ежедневно с пищей поступает около 300 мг магния, преимущественно из зеленых овощей. Почки фильтруют приблизительно 2 г магния в сутки и около 100 мг выделяется с мочой. Гипомагниемию диагностируют при снижении уровня сывороточного магния менее 1,5 мг/100 мл.

Этиология и патогенез. Основные причины гипомагниемии: уменьшение всасывания в кишечнике (тяжелая диарея, хирургическая резекция части кишечника, целиакия), пониженное поступление (голодание, недостаток белков и калорий в питании), чрезмерные потери с мочой (диуретическая фаза острого канальцевого некроза, диуретическая терапия, диабетический кетоацидоз, первичный альдостеронизм, неадекватная секреция АДГ, интоксикация гентамицином, идиопатическое почечное магниевое изнурение).

Клинические проявления. Недостаток магния вызывает тяжелое поражение почечной ткани: на диете с недостатком магния развиваются гипомагниемия и гиперкальциемия, нередко азотемия, появляется отложение солей кальция в наружной зоне мозгового слоя почек. Вначале микролиты кальция появляются в просвете канальца. В дальнейшем они сливаются, увеличиваются в размерах, переходят на соседние эпителиальные структуры, вызывая вторичные изменения архитектоники почек. Известно, что магний повышает растворимость солей кальция и недостаток его сам по себе увеличивает риск образования в почках кальциевых микролитов. Кроме того, несмотря на адекватное введение калия, при гипомагниемии развивается гипокалиемия, что усиливает повреждение органов: нефрокальциноз, обусловленный недостатком магния, заметно усиливается при сопутствующем дефиците калия. Установлено, что при дефиците магния появляется нарушение транспорта калия (снижение) и натрия (повышение) внутрь клеток. Белковая недостаточность в организме человека приводит к гипомагниемии так же, как усиленное введение с пищей углеводов и липидов. Об этом необходимо помнить при длительном применении «без-

белковой» высококалорийной диеты. Повышенное введение в организм ребенка кальция и фосфатов необходимо сочетать с увеличением приема магния.

При гипوماгнемии также могут наблюдаться психические нарушения, анорексия, рвота, повышение нервно-мышечной возбудимости (проявляется тремором, судорогами).

Лечение. При лечении гипوماгнемии необходимо уточнить его этиологию, устранить основную причину. Введение препаратов магния в дозе 50–100 мэкв магния в сутки обычно за короткий срок нормализует содержание магния в крови. Из препаратов, которые можно рекомендовать для этой цели, необходимо упомянуть биологически активную добавку Натурал Калм, содержащий водорастворимый и быстроусвояемый магний (см. выше).

Нефропатия при гиперкальциемии. Гиперкальциемия представляет собой увеличение содержания общего кальция в сыворотке крови свыше 11 мг/100 мл. Легкая гиперкальциемия обычно протекает бессимптомно. В тяжелых случаях может наблюдаться развитие коматозного состояния. Выделяют три основных патогенетических механизма, приводящих к развитию гиперкальциемии:

- 1) повышенная мобилизация кальция из кости (онкогенного происхождения, гиперпаратиреозидизм — первичный и вторичный, гипертиреозидизм, ХПН, после трансплантации почки, диуретическая фаза ОПН, интоксикация витамином А);
- 2) повышенное всасывание кальция из ЖКТ (саркоидоз, интоксикация витамином D, молочно-щелочный синдром);
- 3) снижение экскреции с мочой (при передозировке диуретиков тиазидового ряда).

Клиническая картина. При выраженной гиперкальциемии наблюдается множество симптомов, что связано с появлениями дисфункции со стороны многих органов и систем (табл. 22.1).

Таблица 22.1

Клинические признаки гиперкальциемии

Общие	Апатия, сонливость, слабость
Сердечно-сосудистые	Сердечные аритмии, АГ, кальцификация сосудов
Почечные	Полиурия, гиперкальциурия, нефрокальциноз, нарушение концентрации мочи, почечная недостаточность
Желудочно-кишечные	Анорексия, тошнота, рвота, полидипсия, запоры, боли в животе, язва желудка, панкреатит
Нервно-психические и мышечные	Головная боль, потеря памяти, галлюцинации, кома, миалгии, мышечная слабость, артралгии
Метастатическая кальцификация	Лентовидная кератопатия, кальцификация сосудов, периартикулярная кальцификация

Гиперкальциемия может привести как к острому и обратимому уменьшению СКФ, так и к хронической нефропатии. Механизмы, обуславливающие снижение СКФ при гиперкальциемии, многофакторные. Гиперкальциемия может вызвать сокращение афферентных артерий и снижение почечного кровотока,

что приведет к снижению ультрафильтрации в клубочковых капиллярах. Кроме того, острая гиперкальциемия вызывает натрийурез и снижение объема внеклеточной жидкости.

При хронической гиперкальциемической нефропатии наблюдается падение СКФ, снижение концентрирующей способности почек. Мочевой синдром обычно отсутствует, иногда может выявляться небольшая протеинурия. Хроническая персистирующая гиперкальциемия постепенно приводит к развитию нефрокальциноза, локализованного чаще всего в мозговом веществе почек. Сольтеряющая нефропатия и неспособность почек концентрировать мочу могут частично объяснить наличие таких симптомов, как полиурия и полидипсия.

НЕФРОКАЛЬЦИНОЗ У ДЕТЕЙ

Проблемы нефрокальциноза и кальцификации в норме и патологии далеки от разрешения.

Нефрокальциноз — это не только проблема взрослых людей, но прежде всего детей. Практическая важность и необходимость решения данного вопроса определяется высоким процентом неблагоприятных исходов большинства патологических состояний, сопровождающихся нефрокальцинозом [Новиков П.В., 2005]. Нефрокальциноз — диффузное отложение солей кальция в ткани почек, сопровождающееся воспалительно-склеротическими изменениями и почечной недостаточностью. Нефрокальциноз («кальциевые метастазы») впервые описал Р. Вирхов. Термин «нефрокальциноз» ввел в 1934 г. F. Albright.

Различают первичный нефрокальциноз, который развивается в неизмененных почках, и вторичный — вследствие отложения солей кальция в некротизированной почечной ткани. Выделяют также почечные кальцификаты, представляющие собой очаговые обызвествления некротизированной ткани почек в зоне ишемического инфаркта, туберкулезной каверны или опухоли.

Причины нефрокальциноза разнообразны. Некоторые из заболеваний, проявляющиеся нарушением транспорта веществ в почках с развитием нефрокальциноза, перечислены в табл. 22.2.

Таблица 22.2

Нарушения транспорта веществ в почках с развитием нефрокальциноза

Заболевание	Тип наследования
Цистинурия	Аутосомно-рецессивный
Глицинурия	Аутосомно-рецессивный
Иминоглицинурия	Аутосомно-рецессивный
Болезнь Хартнупа	Аутосомно-рецессивный
Синдром Лоу	X-сцепленный рецессивный
Синдром де Тони–Дебре–Фанкони	Аутосомно-рецессивный
Фосфат-диабет	X-сцепленный доминантный
Почечный канальцевый ацидоз	Аутосомно-доминантный
Болезнь Дента	X-сцепленный рецессивный

Нефрокальциноз может развиваться при почечных и внепочечных нарушениях равновесия кислот и оснований, главным образом этому способствуют респираторный и метаболический ацидоз. При этих состояниях часто наблюдается повышение содержания кальция в крови и гиперкальциурия (экскреция кальция может достигать 500–600 мг/сут).

Повышение содержания кальция в почках сопровождается его накоплением в почечном эпителии. Но повышение концентрации кальция в почечном эпителии может продолжаться до определенного предела, за которым следует дистрофия клеток почечной ткани, отложение кальция перемещается в интерстициальное пространство или в просвет канальцев. Образующиеся при этом цилиндры закупоривают канальцы и способствуют их дилатации и атрофии. Кальциевые депозиты в интерстиции почек вызывают лимфопролиферативную реакцию с последующим нефросклерозом, способствуют камнеобразованию и развитию микробно-воспалительного процесса. Как правило, у детей с первичным нефрокальцинозом вначале поражается проксимальный отдел нефрона, а в последующем дистальный отдел и почечные клубочки.

Наиболее частые причины первичного нефрокальциноза:

1. Заболевания, сопровождающиеся избыточным поступлением кальция в организм:
 - идиопатическая гиперкальциемия новорожденных;
 - синдром Лайтвуда–Фанкони;
 - болезнь Аддисона;
 - гипервитаминоз D;
 - чрезмерное парентеральное введение солей кальция.
2. Заболевания, при которых наблюдается повышение резорбции костей и чрезмерное поступление кальция в кровотоки из костей:
 - гиперпаратиреоз;
 - опухоли костной ткани;
 - миеломная болезнь;
 - кортикостероидный остеопороз;
 - множественные переломы костей;
 - остеомиелит;
 - длительная иммобилизация;
 - болезнь Педжета;
 - тиреотоксикоз и др.
3. Болезни, при которых нарушено связывание кальция в костной ткани:
 - гипофосфатазия.
4. Наследственные нарушения обмена веществ:
 - цистиноз;
 - цистинурия;
 - оксалоз;
 - гипероксалурия;
 - глицинурия;
 - кальцифилаксия и др.

5. Наследственные болезни:

- почечный канальцевый ацидоз;
- болезнь де Тони–Дебре–Фанкони;
- синдром Лоу (окулоцереброренальный синдром);
- генерализованный гликогеноз (болезнь Гирке);
- респираторный ацидоз;
- различные типы гиперхлоремического ацидоза и др.

Клинические проявления нефрокальциноза определяются симптомами основного заболевания и признаками повышенного содержания кальция в организме.

Основные признаки повышенного содержания кальция в организме:

- общая слабость и повышенная утомляемость;
- анорексия, тошнота, рвота;
- жажда;
- сухость кожных покровов и зуд;
- запоры;
- атаксия;
- нервозность;
- боли в суставах;
- судорожные пароксизмы;
- удлинение интервала Q–T по данным ЭКГ.

Наличие полиурии, полидипсии, гипо- и изостенурии может указывать на нарушение функции почечных канальцев и снижение чувствительности канальцевого аппарата почек к антидиуретическому гормону.

Появление болей в поясничной области и почечной колики часто связано с прохождением почечных конкрементов по мочевым путям. Изменения в анализах мочи (лейкоцитурия, эритроцитурия, цилиндрурия) могут свидетельствовать о начале воспалительного процесса. Клиническая картина основного заболевания помогает установить причину нефрокальциноза.

Диагностика нефрокальциноза базируется на совокупности данных:

- обзорной рентгенографии почек, с помощью которой выявляют признаки нефрокальциноза и нефролитиаза, характер отложения солей кальция в почках, двусторонность поражения;
- УЗИ органов мочевой системы;
- радиоизотопного исследования почек или томографии;
- данных пункционной биопсии почки.

Необходимо исследовать:

- суточную экскрецию кальция;
- уровень кальция и фосфора в крови;
- активность щелочной фосфатазы крови;
- уровень паратиреоидного гормона;
- уровень кальцитонина в сыворотке крови;
- равновесие кислот и оснований крови;
- уровень креатинина в крови и моче.

Принципы терапии. Лечение должно быть направлено на устранение основной причины нефрокальциноза и нарушения кальциевого обмена. При выявлении дегидратации показано введение гидрокарбоната натрия или цитрата натрия при ацидозе и хлорида натрия при алкалозе. В случае умеренной гиперкальциемии положительный эффект может оказать диета с ограничением кальция, введение солей магния (Натурал Калм и др.), пиридоксина. При развитии острой гиперкальциемии вводят растворы фосфата натрия, сульфата магния, ЭДТА-натрия, преднизолон, тиреокальцитонин парентерально или в виде спрея. Если гиперкальциемия обусловлена ХПН, применяется экстракорпоральное очищение крови. Присоединение микробно-воспалительного процесса требует введения антибиотиков.

Прогноз. Устранение этиологического фактора, обусловившего развитие нефрокальциноза, особенно на ранних стадиях, приводит к улучшению состояния ребенка и функциональных показателей почек. При прогрессировании процесса и развитии почечной недостаточности прогноз серьезен, может быть неблагоприятным.

СИНДРОМ ЛОУ

Синонимы: синдром Lowe–Terry–McLachen, синдром Lowe–Bickel, окулоцеребробренальный синдром.

Впервые описан в 1952 г. американскими педиатрами U.C. Lowe и M. Тергу как глазо-почечно-мозговой синдром и характеризуется неврологическими, глазными и почечными аномалиями.

Генетика. Ген синдрома Лоу (*OCRL1*) локализован на длинном плече хромосомы *Xq2.5-q26.1*. Заболевание передается рецессивно, сцепленно с X-хромосомой. Болеют, как правило, мальчики. Имеются лишь единичные описания заболевания у девочек. Женщины — гетерозиготные носительницы гена заболевания. У них иногда выявляются нарушения функции почечных канальцев (повышенная экскреция аминокислот с мочой) и легкие изменения глаз (незначительное помутнение хрусталика). Популяционная частота патологии неизвестна. В литературе описано более 100 верифицированных случаев данного синдрома.

Патогенез. Предполагается, что развитие заболевания может быть связано с дефицитом белка — фосфатидилинозитол-4,5-бифосфат 5-фосфатазы, обычно локализующегося в аппарате Гольджи (белок комплекса Гольджи). Предполагается, что этот фермент контролирует процессы взаимодействия АДФ и рибозы, активность фосфолипазы D и сборку элементов цитоскелета. Недостаток данного белка в аппарате Гольджи, вероятно, может быть первичным биохимическим дефектом при синдроме Лоу.

Клинические проявления заболевания полиморфны и связаны с почечными, неврологическими, глазными нарушениями. Первые симптомы появляются в грудном и раннем детском возрасте. С рождения у больных обнаруживается выраженная мышечная гипотония и снижение или отсутствие сухожильных

рефлексов. Обычно чем меньше возраст ребенка, тем более выражена мышечная гипотония. В ряде случаев сухожильные рефлексы при рождении сохранены, но обнаруживается с первых месяцев жизни гипорефлексия. Постоянный признак заболевания — задержка нервно-психического развития. Умственная отсталость (от дебильности до имбецильности) определяется у всех больных. С возрастом умственная отсталость прогрессирует. Дети имеют визгливый голос. Изредка наблюдаются судороги.

Поражения глаз — постоянный симптом. Наиболее характерна катаракта. Она нередко врожденная, полная, закрывает весь хрусталик, оставляя небольшую зону по периферии. В первые месяцы жизни может развиваться глаукома (у 50% больных). У отдельных больных описано сочетание врожденной катаракты и глаукомы. Вследствие повышенного внутриглазного давления может развиваться буфтальмия, а позже дистрофические изменения сетчатки и роговицы. Возможны и другие аномалии глаз — микрофтальмия, экзофтальмия, знофтальмия, пигментная дегенерация сетчатки, синехии между радужкой и хрусталиком, сужение зрачков.

Характерные признаки — лицевые дисморфии: большая голова, выступающие лобные бугры, большие уши, крючковатый нос. Кожа головы нежная, истончена, нередко просвечиваются сосуды.

Почечная патология — одна из типичных характеристик синдрома Лоу. В большинстве случаев поражаются почечные канальцы и реже клубочки. Иногда может наблюдаться гематурия. Вследствие тубулярных нарушений развивается клиническая картина рахита. У детей раннего возраста картина рахита маскируется лицевой дисморфией. К концу первого года жизни признаки рахита становятся отчетливыми. Однако рахитические изменения могут формироваться к 4–7 годам жизни и позже и носить рецидивирующий характер. Отмечается низкий рост и дефицит массы тела. Постепенно развивается почечная недостаточность.

Со стороны костной системы выявляют (по рентгенологическим данным):

- генерализованный остеопороз;
- истончение кортикального слоя кости;
- спонтанные переломы;
- рахитические изменения черепа;
- запаздывание появления ядер окостенения.

Непостоянные симптомы: крипторхизм, глухота, экзема, неустойчивость температурной кривой.

При лабораторном обследовании часто выявляется умеренная протеинурия (до 0,5–2 г/л), умеренная цилиндрурия, глюкозурия канальцевого генеза, гиперфосфатурия, гипераминоацидурия, гипофосфатемия, увеличение активности щелочной фосфатазы крови, снижение клиренса креатинина, гиперхлоремический ацидоз крови. Определяется повышенная экскреция с мочой органических кислот: пировиноградной, лимонной, α -кетоглutarовой.

Электроэнцефалография или не изменена, или характеризуется явлениями умеренной дизритмией. При эхоэнцефалографическом исследовании отмечаются признаки расширения желудочков мозга и повышение пульсации эхосиг-

нала. Патоморфологические изменения в мозге неспецифичны и отличаются непостоянством. Описаны атрофия мозжечка, коры больших полушарий (чаще в лобных отделах), очаги демиелинизации нервных волокон, глиоз, нарушение слоистости коры, кистозное поражение мозга, гидроцефалия с расширением желудочков, изменения сосудов, утолщения мягкой мозговой оболочки.

S. Pueschel и соавт. (1992), используя метод магнитно-резонансной томографии, зарегистрировали перивентрикулярно диффузные T2-сигналы, указывающие на значительное нарушение белого вещества мозга. Авторы полагают, что это может быть причиной умственной отсталости и приступов мышечной гипотонии у больных.

Патоморфологические изменения почек не всегда выявляются рано и не всегда обнаруживаются даже при проведении почечной биопсии. Они могут выявляться у старших детей или во взрослом состоянии [Suchy S.F. et al., 2002].

Основные критерии диагноза синдрома Лоу:

- катаракта;
- умственная отсталость;
- синдром де Тони–Дебре–Фанкони.

Дифференциальный диагноз проводится с тубулопатиями, болезнью де Тони–Дебре–Фанкони.

Лечение. Лечение носит неспецифический, симптоматический характер. При развитии клинических признаков рахита используется комплексная терапия с включением витамина D в суточной дозе 20–30 тыс. МЕ или его активных метаболитов (0,5–1 мкг/сут). Кроме того, используют препараты фосфора (раствор Жоли: фосфатный буфер в виде двусосновного фосфата натрия 136 г/л и фосфорная кислота 58,8 г/л) и кальция (карбонат кальция, цыгалан и др.).

S. Hayasaka и соавт. (1997) рекомендуют инстилляции аскорбиновой кислоты в глаза для повышения прозрачности роговицы. При развитии катаракты или глаукомы может возникать необходимость в хирургическом лечении.

Профилактика заболевания основана на данных медико-генетического консультирования семей (X-сцепленное рецессивное наследование). Пренатальная диагностика направлена на определение пола плода.

Прогноз зависит от степени нарушений почечных функций и неблагоприятен при ХПН. Социальная адаптация больных снижена в связи с задержкой нервно-психического развития.

ГИПОФОСФАТАЗИЯ

Гипофосфатазия (фосфоэтаноламинурия) — наследственное заболевание, характеризующееся нарушением минерализации скелета и дефицитом активности сывороточной и тканевой (печень, кость, почки, легкие, кишечник) щелочной фосфатазы. Описана впервые J.C. Rathbun в 1948 г.

Генетика. Тяжелые формы заболевания — перинатальная и инфантильная — имеют аутосомно-рецессивный тип наследования. В отношении других форм — детской и взрослой — способы наследования не установлены. У гетерозигот тяжелых (аутосомно-рецессивных) форм заболевания клинических при-

знаков болезни обычно не находят, но часто при биохимическом обследовании обнаруживают умеренное снижение активности щелочной фосфатазы крови и/или повышенную экскрецию с мочой фосфоэтаноламина без скелетных изменений. Следует отметить, что описаны случаи с предполагаемым доминантным типом наследственной передачи. При этом развиваются, как правило, легкие, субклинические формы патологии. Тяжелые и среднетяжелые клинические формы гипофосфатазии обусловлены мутациями в гене тканеспецифической щелочной фосфатазы (ген *TNSALP*) [Spentchian M. et al., 2002]. Этот ген локализован на хромосоме *1p36.1-p34*, состоит из 12 экзонов размером более 50 кб и тесно сцеплен с геном Rh-фактора. Полная характеристика мутаций в гене гипофосфатазии еще не описана [Sawai H. et al., 2003]. По имеющимся данным, спектр мутаций, оцененный у лиц ряда стран Северной Америки, Японии и Европы, представлен, по крайней мере, более чем 65 типами [Mornet E., 2000]. Большинство мутаций представлено миссенс-мутациями, однако обнаружены нонсенс-мутации, сдвиг рамки считывания и др. Некоторые из этих мутаций были найдены в семьях с летальной гипофосфатазией и выявлены в процессе проведения пренатальной диагностики. Предполагают существование по меньшей мере 3 аллелей, различные сочетания которых приводят к различным вариантам патологии.

Патогенез. Снижение активности щелочной фосфатазы в костной ткани приводит к генерализованной деминерализации, особенно в зонах роста (метафизы), из-за невозможности использования минеральных солей, в почках — к повышенной экскреции с мочой фосфоэтаноламина и пирофосфата. Причина накопления фосфоэтаноламина в крови и повышенной экскреции с мочой остается неясной. Одно из объяснений состоит в том, что фосфоэтаноламин представляет собой естественный субстрат в тканях, который гидролизуется щелочной фосфатазой для высвобождения фосфатных ионов. Вследствие недостатка щелочной фосфатазы фосфоэтаноламин гидролизуется недостаточно, накапливается в крови и выделяется с мочой [Андреев И., 1980]. В связи с тем что абсорбированный кальций не используется для минерализации костного матрикса, развивается гиперкальциемия. Постоянно высокий уровень кальция в крови приводит к развитию нефрокальциноза. При почечной недостаточности развивается гиперфосфатемия.

Клиническая характеристика. Гипофосфатазия отличается выраженной клинической вариабельностью — от мертворожденности с дефектами внутриутробной минерализации скелета до патологических переломов, развивающихся в старшем детском возрасте и во взрослом состоянии.

В зависимости от сроков манифестации заболевания выделяют четыре клинические формы:

- 1) перинатальная;
- 2) инфантильная;
- 3) детская;
- 4) взрослая.

Для наиболее тяжелых форм, начинающихся внутриутробно или в раннем неонатальном возрасте, характерны остеомалация с тяжелыми деформациями

скелета по типу рахитоподобных изменений конечностей, пальцев, ребер, позвоночника; выраженные изменения основания черепа, расширение черепных швов, увеличение родничков, отсутствие окостенения костей черепа. Тяжелое общее состояние связано с гиперкальциемией и проявляется мышечной гипотонией, рвотой, дегидратацией, анорексией, повышенной нервной возбудимостью, дыхательными расстройствами, запорами. Возможна внутриутробная гибель плода, а также гибель детей в раннем неонатальном периоде вследствие выраженных дыхательных расстройств. Обычно это наступает в первые несколько часов или дней жизни ребенка. Иногда наблюдается спонтанное улучшение состояния. У беременных женщин нередко развиваются преждевременные роды. Интеллект больных детей обычно сохранен.

Детская и взрослая формы отличаются поздней манифестацией и более легким течением. Костные деформации, сходные с рахитическими (чаще по типу genu valgum), развиваются постепенно и варьируют по степени выраженности. Преимущественно поражаются нижние конечности, походка больных нарушена, длина тела уменьшена. Нередко обнаруживается краниостеноз, обусловленный преждевременным окостенением черепных швов. Грудная клетка уменьшена в объеме за счет укорочения ребер. Патогномичным признаком считается преждевременное выпадение молочных и постоянных зубов. Часто молочные зубы выпадают в возрасте 3 лет. Данный вариант болезни может у взрослых проявляться остеопорозом и повышенной ломкостью костей, ранним выпадением зубов.

Существуют варианты заболевания, протекающие бессимптомно, сниженная активность щелочной фосфатазы выявляется только биохимически. В более легких случаях гипофосфатазии скелетные изменения развиваются через несколько недель или месяцев после рождения. Чем позже после рождения манифестирует заболевание, тем менее выражены поражения скелета. Кости черепа хорошо минерализованы. Кортикальная часть диафизов длинных трубчатых костей может быть истонченной.

Для гипофосфатазии характерно снижение активности щелочной фосфатазы в лейкоцитах и сыворотке крови (до 3–4 ЕД/100 мл плазмы, при норме 11–20 ЕД/100 мл), хрящах, костях, слизистой оболочке кишечника и печени. Обычно наблюдается снижение активности щелочной фосфатазы в плазме крови в 3–20 раз по сравнению с нормой. Выявляется повышенная экскреция фосфоэтанолamina с мочой до 12–14 мг/сут (в норме у здоровых лиц фосфоэтанолamin в моче не определяется). Уровень кальция в крови повышен, особенно при ранних формах заболевания, а фосфора — нормален. У грудных и маленьких детей уровень кальция может оставаться нормальным. У ряда больных выявляются признаки почечной недостаточности.

Рентгенография костей позволяет обнаружить скелетные деформации и признаки остеомалации, нарушение минерализации костей черепа, иногда переломы трубчатых костей. При тяжелом поражении у новорожденного большинство костей рентгенологически не определяется вследствие их малой минерализации.

В отдельных случаях при экскреторной урографии выявляется нефрокальциноз.

Основные критерии диагноза:

- снижение активности щелочной фосфатазы крови;
- низкая активность щелочной фосфатазы в тканях (кости, почки, печень);
- повышенная экскреция фосфоэтаноламина с мочой;
- деформации скелета.

Дифференциальный диагноз проводится с фосфат-диабетом, синдромом де Тони–Дебре–Фанкони, первичными и вторичными тубулопатиями, несовершенным остеогенезом.

Лечение заболевания мало разработано. Показано применение фосфатов. Используют кальцитонин в виде инъекций (в зависимости от возраста и массы тела ребенка 7–15 МЕ/сут) или интраназально (спрей миокальцика по 25–50–100 МЕ/сут). При необходимости показана ортопедическая коррекция костных деформаций. У детей с краниостенозом может возникнуть необходимость нейрохирургического вмешательства.

Прогноз. В тяжелых случаях у новорожденных может наступить летальный исход вследствие дыхательных расстройств. Нефрокальциноз и нефросклероз могут привести к нарушению почечных функций и развитию хронической почечной недостаточности.

Профилактика. Предупреждение развития заболевания в семьях базируется на данных медико-генетического консультирования. Генетический риск для sibсов высок и составляет 25%. Показано исследование активности щелочной фосфатазы у родителей (гетерозигот). Аутосомно-доминантный тип наследования может быть установлен при наличии повторных случаев в ряду поколений. В спорадических случаях нельзя исключить новую мутацию. Для пренатальной диагностики может быть рекомендовано УЗ-исследование плода, для выявления тяжелых форм патологии — молекулярно-генетические исследования.

Таким образом, обменные нефропатии уже по своему названию указывают на их гетерогенность. Причины — это электролитные, ишемические нарушения, изменения обмена в связи с тяжелыми изменениями прежде всего тубулярного отдела нефрона. Одни из них первоначально касаются проксимального, другие — дистального отдела канальцев, но по мере развития болезни происходит поражение всей дистальной части нефрона. Правда, при сахарном диабете 1-го типа выявляются не только тубулярные, но гломерулярные нарушения, определяющие терапевтическую тактику врача и нередко прогноз заболевания. К обменным нефропатиям могут быть отнесены и заболевания, при которых поражение проксимального и дистального отделов нефрона наблюдаются с момента выявления патологии. Это прежде всего синдром Лоу, который может рассматриваться и как тубулопатия, когда страдает весь нефрон, хотя клиницисты обращают внимание в первую очередь на неврологическую симптоматику. Лечение обменных нефропатий должно быть ориентировано на терапию основного болезненного процесса, при котором тубулярные расстройства вторичны. Однако эти вторичные расстройства должны быть под контролем, так как нередко они определяют прогноз заболевания.

Глава 23

ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НЕФРОПАТИИ С ОКСАЛАТНО-КАЛЬЦИЕВОЙ КРИСТАЛЛУРИЕЙ: СПОРАДИЧЕСКИЕ И ЭКОЗАВИСИМЫЕ

М.С. Игнатова

В узком смысле слова термин «дисметаболическая нефропатия» может быть употреблен для полигенно наследуемого, обусловленного множественными неблагоприятными факторами экологического, диетологического характера заболевания, которое связано с патологией обмена щавелевой или мочевой кислоты и проявляется в условиях нестабильности клеточных мембран. Этот вариант патологии протекает, как ДН с ОКК. Заболевание морфологически характеризуется тубулоинтерстициальными изменениями, вплоть до развития ТИН (см. главу 26). Как осложнение нефропатий, протекающих с гипероксалурией, возможно развитие МКБ [Barrat T.M., 1999]. Необходимо также помнить, что ДН с ОКК возможны как вторичное проявление у пациентов с тяжело протекающим ГН, ПиН, наследственными и врожденными нефропатиями.

Классификация. Все ДН с гипероксалурией могут быть разделены на две большие группы:

1. Первичные гипероксалурии, оксалозы — редкие наследственные заболевания, обусловленные отсутствием ферментов обмена глиоксидовой кислоты, что вызывает резкое усиление внепочечного биосинтеза оксалатов [Camoun A., Cochat P., 2002]:
 - тип 1, обусловленный мутацией гена *AGXT* (*2q37.3*) — ответственного за активность глиоксилатаминовой аминотрансферазы, передается аутосомно-рецессивным путем;
 - тип 2, связанный с мутацией гена фермента D-глицератдегидрогеназы (расположенного на хромосоме *9q11*), наследуется аутосомно-рецессивным путем (см. главу 22).
2. Вторичные гипероксалурии с умеренным повышением биосинтеза и экскреции оксалатов, сопровождающиеся оксалатно- и/или фосфатно-кальциевой кристаллурией и снижением стабилизирующих свойств мочи.

Вторичная нефропатия с гипероксалурией или ДН с ОКК имеет следующие клинические варианты:

- вторичная тубулопатия с минимальными тубулоинтерстициальными изменениями;
- ТИН метаболического генеза;
- МКБ;
- ДН с ОКК, осложненная пиелонефритом (обычно употребляется термин — дисметаболический пиелонефрит).

Близкие по сути изменения в почечной ткани с развитием ТИН происходят при нарушении пуринового обмена, цистинурии, фосфатурии. Патогенез развития тубулоинтерстициальных изменений и особенности терапии при этих нарушениях изложены в главе ТИН.

Дисметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией (ДН с ОКК) — это самостоятельное, полигенно наследуемое заболевание с многофакторным генезом, клинически проявляющееся болями в животе, изолированным мочевым синдромом чаще в виде гематурии, оксалатно-кальциевой и/или фосфатной кристаллурии [Вельтищев Ю.Е., Юрьева Э.А., 1989]. Возможно наряду с оксалатно-кальциевой и уратная кристаллурия. Заболевание связано с нарушениями обмена щавелевой и/или мочевой кислоты, проявляется в случаях семейной нестабильности почечных клеточных мембран и снижением стабилизирующих свойств мочи. Морфологически для нее характерны различной степени выраженности тубулоинтерстициальные изменения.

ДН с ОКК широко распространена в эндемичных регионах с жарким и сухим климатом. В России, по данным эпидемиологического исследования 100 000 детей, распространенность ДН с ОКК составила 1,4:1000 детской популяции [Вельтищев Ю.Е., Игнатова М.С., 1996]. Правомочно такой вариант заболевания называть спорадическим. В последние годы в связи с неблагоприятными экологическими условиями число детей с ДН с ОКК увеличилось. В регионе с высоким содержанием тяжелых металлов в окружающей среде при частоте заболеваний органов мочевой системы 187:1000 детского населения среди обследованных детей $\frac{2}{3}$ имели признаки ДН с ОКК [Игнатова М.С., 2000]. Этот вариант ДН с ОКК можно назвать экозависимым, или «эконефропатией с гематурией». При морфологическом исследовании биоптатов почек с экозависимой ДН с ОКК выявлялся ТИН и признаки гипопластической дисплазии. Необходимо отметить, что эти дети проживали в экологически неблагоприятном регионе с антенатального периода. В эндемичном регионе при небольшой экологической нагрузке ОКК была обнаружена у 20% детей. Примерно у 14% больных детей ОКК сопровождалась гипероксалурией (выделение оксалатов за сутки превышало 130 мкмоль). Крупные агрегированные кристаллы выявлялись почти у половины обследованных, причем кристаллурия сочеталась с гематурией и/или протеинурией. В специализированном нефрологическом стационаре ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий» в различные годы больные ДН с ОКК составляют от 10 до 30%. В это число входят, как правило, дети с ТИН метаболического генеза, пиелонефритом метаболического генеза, МКБ.

Варианты патологии ДН с ОКК. ДН с ОКК формируется на основе щавелевокислого диатеза и как всякое полигенно наследуемое заболевание в своем развитии последовательно проходит несколько фаз:

- оксалатный диатез;
- пограничное состояние, при котором клинические проявления болезни отсутствуют, но отмечаются изменения на клеточном и субклеточном уровне в связи с воздействием на ребенка с оксалатным диатезом тех или иных неблагоприятных внешних факторов (это состояние носит еще название «предболезнь»);
- ДН с ОКК с явными клиническими проявлениями;
- ТИН метаболического генеза;
- МКБ.

К осложнениям ДН с ОКК следует отнести ПиН. В этих случаях ставится диагноз: пиелонефрит метаболический. Возможно одновременное присутствие у ребенка обструктивной уропатии и метаболических нарушений с ОКК — в таких случаях ставится диагноз: обструктивно-метаболический ПиН.

Этиология. В связи с полигенным характером наследования в настоящее время невозможно говорить непосредственно о генах, которые в каждом конкретном случае приводят к развитию ДН с ОКК. Однако определен удельный вес генетических факторов и особенностей внешней среды в развитии заболевания. Так, доля генетических факторов в развитии ДН с ОКК составляет 62–78%, а средовых — 22–38%. Было показано, что частота почечной патологии среди родственников первой степени родства в семьях с гипероксалурией составляет 34,2% [Ишкабулов Д., 1980].

Патогенез. Метаболические процессы, которые лежат в основе ДН с ОКК, до конца не определены.

Локальное образование кристаллов оксалата кальция в мочевой системе может быть связано с рядом механизмов:

- усиление синтеза гликоксилата из глицина и пролина в условиях окислительного стресса, активация моноаминоксидаз при наличии дефектов местной антиоксидантной защиты;
- недостаточность мембранных механизмов защиты клетки от ионов кальция;
- возможная частичная недостаточность фермента аланингликоксилатаминотрансаминазы;
- активация фосфолипаз и ускоренный метаболизм фосфолипидов (фосфатидилсерина и фосфатидилэтанолamina) как источников серина и этаноламина, окисляющихся в щавелевую кислоту;
- дефицит или разрушение химических и биологических стабилизаторов ионов щавелевой кислоты и кальция;
- эпитакия — усиление кристаллизации оксалатов кальция в условиях повышенной концентрации в крови и моче мочевой кислоты, тем более что почечная урикозурия нередко сочетается с гипероксалурией.

Образованию кристаллов оксалата кальция способствуют свободные или конъюгированные с этаноламином жирные кислоты, образующие с кальцием

нерастворимые комплексы. В процессе образования оксалатов кальция принимает участие также белок, находящийся в различных субклеточных субстанциях [Adhirai M., Selman R., 1998]. Кристаллизация, происходящая в почках, в конечном итоге приводит к образованию камней. Кроме белка, связывающего оксалат кальция, выделен белок уропонтин, защищающий почку от камнеобразования [Asprin S. et al., 1998]. Прогрессирование ДН с ОКК приводит к выраженной клинико-морфологической картине ТИН.

Клинические признаки и симптомы. Проявления ДН с ОКК разнообразны. Щавелевокислый диатез и пограничное состояние могут проявляться только наличием ОКК. При наличии пограничного состояния в моче обычно определяются фосфолипазы, фосфолипиды и другие субстанции, говорящие о нестабильности клеточных мембран тубулярного эпителия.

Проявления ДН с ОКК с первых месяцев жизни ребенка включают боли в животе и признаки кожного аллергоза. Временами может наблюдаться уменьшение объема мочи; при этом удельный вес мочи нередко достигает по пробе Зимницкого 1,028–1,030. Высокие цифры плотности мочи характерны для спорадической ДН с ОКК, при экзависимой отмечается низкий удельный вес мочи.

Обострения заболевания чаще происходят в возрасте 6–7 и 10–14 лет, т.е. в периоды наиболее быстрого роста. При экзависимой ДН с ОКК первые признаки заболевания могут наблюдаться уже на первом году жизни, причем это отчетливо проявляется в регионах большего загрязнения по сравнению с тем, что отмечается в относительно чистом районе того же региона.

При осмотре:

- как правило, дети развиты соответственно возрасту, но может наблюдаться ожирение;
- вегетососудистая дистония с артериальной гипотонией или тенденцией к ней отмечается практически у всех детей как со спорадической, так и экзависимой ДН с ОКК.

Для анализов мочи характерны:

- гематурия, протеинурия и/или абактериальная лейкоцитурия; при присоединении ИМС появляется бактериурия;
- оксалурия выявляется практически у всех больных, но она на порядок менее выражена, чем при первичной гипероксалурии;
- у всех пациентов имеется оксалатно- или фосфатнокальциевая кристаллурия, с кристаллами оксалатов, объединенными в агрегаты различной величины и формы, возможна и уратная кристаллурия;
- снижение антикристаллообразующей способности мочи, фосфолипидурия, повышение фосфолипазной активности в крови и моче;
- при проведении УЗИ почек выявляется очаговое повышение эхогенности почечной паренхимы.

Камни мочевого системы — бессимптомные или с типичными почечными коликами — чаще обнаруживают у взрослых членов пораженной семьи, но могут встречаться и у детей.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования. Диагноз ДН с ОКК ставится на основании комплекса данных. Прежде всего учитывают характер

семейного анамнеза: наличие в семье разнообразных болезней почек (пиелонефрит, ТИН, МКБ). Типичные признаки ДН с ОКК у взрослых членов семьи чаще выявляются при спорадической патологии. При экзозависимой наличие аналогичных изменений, которые характерны для ребенка, определяются, если родители с раннего возраста жили на той же загрязненной тяжелыми металлами территории. Важны данные анализов мочи: наличие в моче кристаллов оксалата кальция, особенно крупных и агрегированных, фосфолипидов, фосфолипаз, снижение антикристаллизирующей способности мочи. При этом у больного выявляется гематурия и/или протеинурия, и/или абактериальная лейкоцитурия. Как правило, отмечается повышение осмотической плотности мочи, снижение тубулярных функций — показателей аммионоацидогенеза, что обычно характеризует наблюдаемые изменения тубулоинтерстициальной ткани почек.

Для больных с экзозависимой ДН с ОКК характерны функциональные изменения прежде всего со стороны проксимальных канальцев, так как именно этот отдел повреждается тяжелыми металлами в первую очередь. Для спонтанной ДН с ОКК в начале типичны изменения дистального отдела канальцев, к которым в последующем могут присоединиться и изменения проксимальных тубул.

Мальчик Д. из семьи, где у матери имеет место неуточненный характер гематурии, а у деда по линии отца диагностирована МКБ, от беременности, протекавшей с токсикозом и угрозой прерывания, поступил под наблюдение в возрасте 3 лет (рис. 23.1). На первом году жизни у ребенка отмечался выраженный кожный аллергоз, на 2-м году — проявления астматического бронхита, на 3-м году появилась гематурия. Направлен в нефрологическую клинику для проведения нефробиопсии с предположительным диагнозом: IgA-нефропатия. Ребенок поступил в удовлетворительном состоянии. Имела место персистирующая гематурия, следовая протеинурия, выраженная ОКК (кристаллы крупные, агрегированные). Количество оксалатов в моче от 140 до 190 ммоль/сут. Была снижена антикристаллообразующая функция по отношению к оксалатам. Выявилось повышенное выделение с мочой серина и глицина, этаноламина, фосфолипаз. Ряд из этих лабораторных признаков имели место и у родителей ребенка (см. рис. 23.1), что говорило о генетической предрасположенности к развитию мембранопатологических процессов у нашего пациента. Высказано предположение о наличии у мальчика спорадической ДН с ОКК. При нефробиопсии данных за ГН, включая болезнь Берже, нет. Выражены тубулярные изменения в виде деструкции щеточных каемок проксимального и дистального канальцев. В просветах некоторых канальцев соли оксалатов кальция. Интерстициальные изменения минимальны. Диагноз: ДН с ОКК. Таким образом, уже на стадии клинико-лабораторного обследования возникло предположение о ДН с ОКК. Нефробиопсия отвергла предположение о болезни Берже и подтвердила гипотезу о ДН с ОКК.

Среднее содержание оксалатов в моче здоровых детей колеблется от 90 до 135 ммоль/сут. В осеннее время количество оксалатов может повышаться даже у здоровых детей, но агрегированных кристаллов и других изменений в моче не наблюдается. Проведение лечения: диета, мембранотропные средства, антиокси-

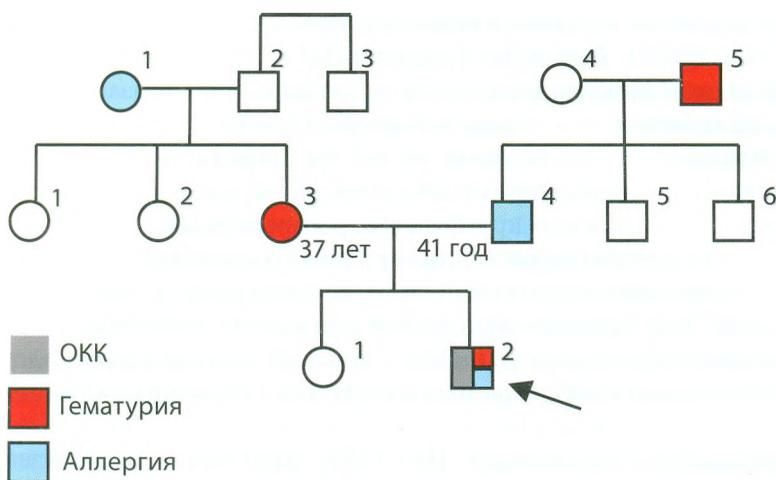


Рис. 23.1. Фрагмент родословной Даниила А. Диагноз: дисметаболическая нефропатия

данты, приводя к улучшению состояния, подтверждает правильность диагноза. Если терапия не эффективна или возникают сомнения в правильности диагноза, возникает необходимость исключить наличие гематурической формы ГН или наследственного нефрита. В этих случаях рекомендуется проведение нефробиопсии со светооптическим, ИФ- и ЭМ-исследованием биоптата почки.

Биопсия почек. Необходимость почечной биопсии зависит от клинической картины заболевания.

Для ДН с ОКК характерна деструкция щеточных каемок проксимальных и изменения дистальных канальцев с заполнением просвета канальцев ШИК-положительным веществом. Обычно выявляются признаки ТИН различной степени выраженности, у некоторых больных имеет место мезангиопролиферативная реакция в клубочках, часто это вторичная реакция. В просвете канальцев и в интерстиции нередко определяются соли оксалата кальция.

Дифференциальный диагноз. Дифференциальный диагноз должен проводиться с первичной наследственной гипероксалурией. Начальные проявления последней отмечаются в первые годы жизни. Клиническая картина определяется выраженностью МКБ и степенью ХПН. Для больных с первичной наследственной гипероксалурией характерны частые почечные колики с отхождением песка, мелких камней, постоянная гематурия вплоть до макрогематурии. При исследовании экскреции оксалатов с мочой цифры на порядок выше, чем при ДН с ОКК. При ДН с ОКК повышение оксалатов в моче более 135 ммоль/сут считается патологическим и требует дополнительных исследований, однако при ДН с ОКК никогда не наблюдается столь выраженная оксалурия, как при первичной наследственной гипероксалурии. При последней возможна экскреция оксалатов от 1100 до 4400 мкмоль/сут/1,73 м², что на порядок выше того, что свойственно ДН с ОКК (см. главу 22).

Наличие в родословной у ближайших родственников патологии почек требует дифференцировать ДН с ОКК и СА. Для СА характерна однотипность

патологии почек в семье, наличие ранних летальных исходов от ХПН, нередко выявление тугоухости у ближайших родственников и у самого пациента. При ЭМ биоптатов почек при СА можно видеть типичную деструкцию БМ клубочковых капилляров (см. главу 14), чего никогда не наблюдается при ДН с ОКК.

Необходимо проводить дифференциальный диагноз с гематурической формой латентно протекающего ГН. При ГН, как правило, в семье не наблюдается заболеваний почек. Для ГН характерна склонность к АГ в отличие от тенденции к артериальной гипотонии, отмечаемой при ДН с ОКК. Решающее значение имеет морфобиоптическая картина почечной ткани, при которой выявляется один из типичных вариантов гематурической формы ГН — МзПГН, МбПГН или ФСГС.

Лечение. Резко отличается терапия первичной наследственной гипероксалурии и ДН с ОКК. При первичной наследственной гипероксалурии, когда развивается МКБ и ХПН, проводится трансплантация почек и печени, так как при ней наблюдается недостаточная выработка ферментов, влияющих на метаболизм щавелевой кислоты, именно в печени [Danpure C., Rumsby G., 1995].

В основе лечения ДН с ОКК лежит регулярное использование лечебной диеты, которая включает рациональное смешанное питание, исключающее функциональную нагрузку для активной части нефрона — тубулярного аппарата. Антиоксалурическая диета получила название «картофельно-капустной», так как состоит в основном из приготовленных разными способами картофеля, капусты и других овощей (табл. 23.1). Предусматривается исключение экстрактивных бульонов и оксалогенных продуктов, в том числе листовных овощей, крепкого чая, какао; разрешаются белый хлеб, свежее свиное сало, растительное и сливочное масло, сметана. В целях подщелачивания организма, предотвращения гипокалиемии и гипомagneмии вводится большое количество несладких фруктов (груши, чернослив, курага).

Таблица 23.1

Антиоксалурическая (капустно-картофельная) диета

День недели	Прием пищи			
	Завтрак	Обед	Полдник	Ужин
1-й	Отварной картофель в сметане. Хлеб белый с маслом. Напиток из кураги	Суп вегетарианский. Рулет мясной с картофелем. Хлеб черный	Картофель печеный. Напиток из яблок	Капустные котлеты со сметаной. Хлеб белый с маслом. Напиток из груш
2-й	Каша гречневая. Хлеб белый с маслом. Напиток из абрикосов	Щи вегетарианские. Бефстроганов с картофелем. Хлеб черный. Яблоки	Тушеный картофель с мясом. Напиток из яблок	Картофельные котлеты со сметаной. Хлеб белый с маслом. Напиток из груш
3-й	Пшеничная каша. Хлеб белый с маслом. Напиток из груш	Щи вегетарианские. Котлеты мясные с картофелем. Хлеб черный. Яблоки	Картофель печеный. Яблоки	Капустная запеканка. Хлеб белый с маслом. Компот из яблок

Продолжение §

Окончание табл. 23.1

День недели	Прием пищи			
	Завтрак	Обед	Полдник	Ужин
4-й	Тушеная капуста. Хлеб белый с маслом. Груши	Суп рисовый вегетарианский. Суфле мясное с тушеным картофелем. Хлеб черный. Арбуз	Отварной картофель со сметанным соусом	Картофельные котлеты со сметанным соусом. Хлеб белый с маслом. Груши
5-й	Геркулесовая каша. Хлеб белый с маслом. Компот из кураги	Щи вегетарианские. Мясной фарш с картофелем. Хлеб черный. Арбуз	Картофель печеный. Яблоки	Тушеный картофель со сметаной. Хлеб белый с маслом. Напиток из яблок. Груши
6-й	Тушеный картофель со сметаной. Хлеб белый с маслом. Груши	Суп картофельный. Голубцы с мясом. Хлеб черный. Арбуз	Картофель печеный. Яблоки	Капустные котлеты со сметаной. Хлеб белый с маслом. Напиток из груш
7-й	Тушеная капуста. Хлеб белый с маслом. Напиток из кураги	Щи вегетарианские. Рулет мясной с картофелем. Хлеб черный. Арбуз	Картофель печеный. Яблоки	Картофельные оладьи. Груши

Учитывая растущие потребности детского организма в животном белке, мясо в диете не ограничивается, но рекомендуется только в отварном виде и в первую половину дня. Соотношение основных ингредиентов (белки, жиры, углеводы) в пище поддерживается в пределах возрастных потребностей.

Детям с дисметаболической нефропатией с ОКК:

- *Запрещаются* продукты с большим содержанием витамина С и щавелевой кислоты: горох, фасоль, бобы, свекла, редька, редис, салат, щавель, шпинат, петрушка, укроп, шиповник, смородина, цитрусовые. Кальцийсодержащие продукты: сыр, творог, какао, крепкие бульоны, мясные и рыбные консервы.
- *Разрешаются в ограниченном количестве:* крупяные, мучные, макаронные изделия, сливочное масло, молоко, молочные продукты жидкие, яйцо, помидоры, вываренное мясо и рыба, вареные колбасные изделия, лук, кукуруза.
- *Разрешаются:* бананы, яблоки (кроме антоновки), груши, кизил, сливы, айва, персики, абрикосы, земляника, клубника, все бахчевые культуры, картофель, белокочанная капуста, огурцы, клюквенный морс, минеральная вода «Смирновская», «Славянская», «Бжни», «Нафтуса».

Применение картофельно-капустной диеты в течение 2–3 нед. сопровождается статистически достоверным снижением экскреции оксалатов, что сочетается с улучшением мочевого синдрома. Картофельно-капустная диета назначается на 3 нед. с 3-недельными перерывами. В перерывы ребенок получает диету № 5 по Певзнеру.

В обычной диете содержится от 97 до 930 мг оксалатов, но только 2,3–4,5% из них в норме адсорбируются в кишечнике.

Ребенок должен постоянно соблюдать режим приема повышенного количества жидкости, в том числе в вечерние часы в целях профилактики кристаллообразования в ночное время.

При любом варианте ДН с ОКК, как спорадически возникшей, так и связанной с экологически неблагоприятными влияниями, должны использоваться антиоксиданты и мембраностабилизаторы [Харина Е.А. и др., 2003].

При ДН с ОКК используются различные медикаментозные средства. Как правило, проводится комплексное лечение витаминами А, В₆ и Е. Рандомизированных, контролируемых исследований не проводилось. Результативность лечения оценивают по клинико-лабораторным данным. Комплексную лекарственную терапию используют на всех стадиях болезни, так же как и антиоксалурическую диету, высокожидкостный режим, преимущественно минеральными водами типа славянской или смирновской, а также в виде фитотерапии. В качестве фитотерапии преимущество отдается отвару овса, почечному чаю, отвару спорыша и фитолизину.

У детей с ДН с ОКК широко используют фитопрепараты и лекарственные растения, обладающие литолитическим действием, улучшающие обменные процессы, способствующие выведению продуктов обмена не только через мочевыделительную систему, но и через желудочно-кишечный тракт, а также антиоксиданты, особенно содержащие флавоноиды. Фитотерапия должна проводиться регулярно с использованием сборов трав, по 1 мес. ежеквартально: спорыш, укроп, золотая розга, земляника лесная, хвощ полевой, мята перечная, пырей, кукурузные рыльца (табл. 23.2).

Таблица 23.2

Прописи лекарственных сборов для лечения детей с обменными нефропатиями [Чистякова А.И., 1994]

№	Состав	
1	Брусника, лист	2 части
	Спорыш, трава	2 части
	Береза, лист	1 часть
2	Толокнянка, лист	1 часть
	Кукурузные рыльца	1 часть
3	Укроп, семя	1 часть
	Земляника лесная, плоды и лист	2 части
	Петрушка, лист	2 части
	Смородина черная, лист	2 части
4	Фенхель, плоды	1 часть
	Брусника, лист	2 части
	Одуванчик, корень	1 часть
	Шиповник, плоды	1 часть
	Кукурузные рыльца	1 часть

Из комбинированных фитопрепаратов рекомендуется использовать цистон, фитолизин или канефрон Н [Длин В.В. и др., 2008]. Наибольшей популярностью и результативностью при использовании обладает канефрон.

Канефрон Н — лекарственное средство, содержащее экстракты золототысячника, шиповника, любистока, розмарина и 19 об.% спирта. Канефрон оказывает диуретическое, противовоспалительное, спазмолитическое, антиоксидантное и нефропротективное действие. Терапевтические свойства канефрона обусловлены входящими в его состав эфирными маслами (любисток, розмарин), фенолкарбоновыми кислотами (розмарин, любисток, золототысячник), фталидами (любисток), горечами (золототысячник), аскорбиновой, пектиновой, лимонной и яблочной кислотами. Противовоспалительные свойства канефрона связаны с антагонизмом розмариновой кислоты в отношении медиаторов воспаления, с блокированием неспецифической активации комплемента и липооксигеназы с последующим угнетением синтеза лейкотриенов. Диуретическое действие препарата определяется сочетанным действием эфирных масел и фенолкарбоновых кислот. Эфирные масла расширяют сосуды почек, что увеличивает их кровоснабжение. Фенолкарбоновые кислоты при попадании в просвет почечных канальцев создают высокое осмотическое давление, что также снижает реабсорбцию воды и ионов натрия. Таким образом, увеличение выведения воды происходит без нарушения ионного баланса. Спазмолитический эффект обусловлен флавоноидной составляющей препарата. Аналогичное действие проявляют фталиды (любисток), розмариновое масло. Обнаружена эффективность флавоноидов в уменьшении протеинурии. Благодаря антиоксидантным свойствам флавоноиды способствуют защите почек от повреждения свободными радикалами. По клиническим данным, канефрон увеличивает выделение мочевой кислоты и способствует поддержанию рН мочи в диапазоне 6,2–6,8, что важно в лечении и профилактике уратного и кальций-оксалатного уролитиаза. Флавоноиды и розмариновая кислота могут связывать кальций и магний в хелатные комплексы, а наличие мочегонных свойств способствует их быстрому выведению из организма. Препарат выпускается в виде капель и драже. Применяют канефрон по 2 драже или по 50 капель 3 раза в день. Для детей: по 10–25 капель или по 1 драже 3 раза в день в течение 6–8 нед. при оксалатной и/или уратной кристаллурии.

Из минеральных вод применяют «Бжни», «Нафтусю», «Славяновскую», «Смирновскую» и некоторые другие по 3–5 мл/кг/сут на 3 приема длительно — до 1 мес. 2 раза в год [Чистякова А.И., 1994].

При развитии ТИН метаболического генеза дополнительно применяют дипиридамол 6–8 мг/кг/сут в 3 приема на протяжении 3–6 мес., более длительные курсы мембраностабилизирующих препаратов (ксидифон, димефосфон) и комбинированные фитопрепараты, прежде всего канефрон.

В табл. 23.3 суммированы лечебно-профилактические средства, используемые на разных стадиях ДН с ОКК. В случае присоединения микробно-воспалительного процесса проводят курсы лечения антибиотиками и уросептиками.

Диспансерное наблюдение. При ДН с ОКК для профилактики кальциевого нефролитиаза рекомендуется диспансерное наблюдение за детьми из семей, в которых имеется наследственная предрасположенность к МКБ с проведением регулярного профилактического лечения, включающего диетотерапию, питье-

Основные лечебно-профилактические средства на различных стадиях ДН с ОКК

Лечебные и диетические средства	Дозы, период и длительность приема		
	Оксалатный диатез	ДН с ОКК	ТИН метаболического генеза
Антиоксалурическая диета	По 6 нед. весной и осенью	6 нед. ежеквартально или 3 нед. с 3-недельными перерывами	6 нед. ежеквартально или 3 нед. с 3-недельными перерывами
Повышенный питьевой режим (2 л/1,73 м ² /сут)	+	+	+
Минеральные воды типа «Бжни», «Нафтуся», «Славяновская», «Смирновская»	3–5 мл/кг/сут по 3–4 нед. весной и осенью	3–5 мл/кг/сут 6 нед. ежеквартально	3–5 мл/кг/сут 6 нед. ежеквартально
Витамин В ₆	1–3 мг/кг/сут 3–4 нед. весной и осенью	1–3 мг/кг/сут 3–4 нед. ежеквартально	1–3 мг/кг/сут 3–4 нед. ежеквартально
Витамин А	1000 ЕД/год/сут 2–3 нед. весной и осенью	1000 ЕД/год/сут 2–3 нед. ежеквартально	1000 ЕД/год/сут 2–3 нед. ежеквартально
Витамин Е	1–1,5 мг/кг/сут (не более 15 мг/сут) 2–3 нед. весной и осенью	1–1,5 мг/кг/сут (не более 15 мг/сут) 2–3 нед. ежеквартально	1–1,5 мг/кг/сут (не более 15 мг/сут) 2–3 нед. ежеквартально
Оксид магния: – до 7 лет – 100 мг/сут в 2 приема; – 7–10 лет – 150 мг/сут в 3 приема; – старше 10 лет – 200 мг/сут в 2 приема	2–3 нед. весной и осенью	3–4 нед. ежеквартально	3–4 нед. ежеквартально
«Натурал Калм»: – до 10 лет – 1/4–1 ч. л. в 1 прием; – старше 10 лет 1/2–1 ч. л. в 1–2 приема	2–3 нед. весной и осенью	3–4 нед. ежеквартально	3–4 нед. ежеквартально
Димефосфон 15% 1 мл на каждые 5 кг массы тела в 3 приема или	–	3–4 нед. ежеквартально	3–4 нед. ежеквартально
Ксидифон 2%, 10 мг/кг/сут в 3 приема	–	3–4 нед. ежеквартально	3–4 нед. ежеквартально
Курантил 6–8 мг/кг/сут в 3 приема	–	–	3–6 мес., 2 курса в год

Лечебные и диетические средства	Дозы, период и длительность приема		
	Оксалатный диатез	ДН с ОКК	ТИН метаболического генеза
Канефрон Н: — детям с 12 лет по 2 драже или по 50 капель 3 раза в день; — до 12 лет — по 10–25 капель или по 1 драже 3 раза в день	2–3 нед. весной и осенью	6–8 нед. 2–3 курса в год	6–8 нед., 2–3 курса в год
Цистон по 1 таб. 2–3 раза в день	2–3 нед. весной и осенью	3–4 нед. ежеквартально	2–3 мес., 2–3 курса в год
Фитолизин по $\frac{1}{4}$ –1 ч. л. 2–3 раза в день	2–3 нед. весной и осенью	3–4 нед. ежеквартально	3–4 нед. ежеквартально
Сборы трав (не более трех)	2–3 нед. весной и осенью	3–4 нед. ежеквартально	3–4 нед. ежеквартально

вой режим, витаминотерапию (А, Е, В₆) и другие мембраностабилизирующие препараты.

У пациентов, у которых при наличии ДН с ОКК развивается метаболический ПиН, необходимо проводить соответствующее антимикробное лечение (см. главу 25).

В семьях детей, страдающих ДН с ОКК, целесообразно использовать для всех членов семейства вне зависимости от возраста профилактическое или лечебное применение антиоксалурической диеты, высокожидкостного режима, антиоксидантов и мембраностабилизирующих средств (ксидифон — этидроновая кислота, димефосфон — диметилкобутилфосфонилдиметилат). В случаях проживания детей в условиях повышенного экологического загрязнения тяжелыми металлами и развития у них эконефропатии с гематурией целесообразно использовать соответствующие сорбенты. В наших наблюдениях оптимальный эффект имели алгинаты натрия и кальция и кламин.

Фармакотерапия. Всем пациентам с ДН с ОКК назначают:

- ретинол внутрь 1000 ЕД × число лет жизни/сут, 2 нед. каждого месяца, длительно;
- пиридоксин внутрь 1–3 мг/кг 1 раз в сутки в первую половину дня, 1 мес. каждого квартала, длительно;
- витамин Е внутрь 1–1,5 мг/кг 1 раз в сутки (не более 15 мг/сут), две недели каждого квартала, длительно;
- димефосфон 15% раствор внутрь (запивать молоком или фруктовым соком) 1 мл/5 кг 3 раза в сутки 1 мес. в осеннее и весеннее время, длительно;
- этидроновую кислоту (ксидифон) внутрь детям до 3 лет 3 мг/кг/сут, детям 3–10 лет 6–7 мг/кг/сут, детям старше 10 лет 10 мг/кг/сут в 3 приема, 2–4 нед. в весеннее и осеннее время, длительно. Может использоваться КСИ-крем для втирания в кожу спины 1 раз в день;
- магния оксид внутрь 50 мг детям до 7 лет 2 раза в сутки, детям 7–10 лет 3 раза в сутки, 2 нед. каждого квартала, детям старше 10 лет 100 мг 2 раза в сутки 1 мес. каждого квартала, длительно.

Курсы терапии курантила (дипиридамола) можно чередовать с курсами эуфиллина.

В случае развития метаболического ПиН назначают защищенные пенициллины, цефалоспорины II или III поколений на 8–10 дней в возрастных дозах. Поддерживающую терапию проводят обычно нитрофурановыми препаратами на протяжении нескольких месяцев в уменьшенной дозировке (третья часть от возрастной). Одновременно проводят полностью терапию ДН с ОКК.

Больным ДН с ОКК, проживающим на территориях, загрязненных тяжелыми металлами, дополнительно назначают энтеросорбенты:

- кальция алгинат внутрь 150 мг/кг/сут (в измельченном виде с $1/4$ – $1/2$ стакана воды), 3 нед. каждого квартала или
- натрия алгинат 15–20 мг/кг/сут, 3 нед. каждого квартала.

Могут использоваться и другие энтеросорбенты, число которых постоянно растет с каждым годом.

Об эффективности лечения ДН с ОКК свидетельствуют улучшение самочувствия, исчезновение болей в животе, нормализация состава мочи.

Возможные побочные эффекты в начале применения димефосфона включают диспепсические расстройства и сонливость, а при применении ксидифона — металлический привкус во рту, нарушения осязания. Появление диареи при приеме оксида магния требует уменьшения дозы препарата. Прием дипиридамола может сопровождаться диспепсией, головными болями, головокружениями, артериальной гипотонией с преходящей тахикардией, изменениями в проводящей системе сердца, кожными аллергическими реакциями. В этих случаях следует уменьшить дозу препарата либо использовать другое лекарственное средство с близким фармакологическим действием.

Прогноз. Прогноз заболевания благоприятен, особенно если лечебно-профилактические мероприятия начинают проводить еще на стадии щавелевокислого диатеза и пограничного состояния. Но и при клинически выраженной ДН с ОКК систематическое лечение препятствует развитию ТИН метаболического генеза и МКБ. Возможны длительные ремиссии заболевания, но говорить о полном излечении при наличии оксалатного диатеза даже во взрослом состоянии вряд ли целесообразно.

Глава 24

МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

И.М. Османов

Почечнокаменная болезнь, мочекаменная болезнь, уролитиаз и нефролитиаз — это термины-синонимы, которые определяют клинический синдром образования и перемещения камней в мочеобразующей и мочесобирающей системе почек. Мочевые камни (конкременты) представляют собой необычно твердые, нерастворимые вещества, которые чаще образуются в системе прямых мочевых канальцев почек. Нефрокальциноз — это отложение солей кальция в паренхиме почек. Термин «мочекаменная болезнь» широко используется для обозначения любого типа камней в ОМС независимо от их состава, механизма образования и возможностей рецидивирования.

Классификация. Используется минералогическая классификация камней [Дзеранов Н.К. и др., 2003]:

- около 60–80% всех мочевых камней — неорганические соединения кальция — кальций-оксалатные (ведделлит, вевеллит), кальций-фосфатные (витлокит, брушит, апатит, гидроксиапатит);
- камни, состоящие из мочевой кислоты (дигидрат мочевой кислоты) и солей мочевой кислоты (урат натрия и урат аммония), встречаются в 7–15% случаев;
- магний-содержащие камни (ньоберит, струвит) составляют 7–10% от всех мочевых камней и часто сочетаются с ИМС [Витворт Дж.А. и др., 2000; Князев Ю.А., 2001];
- наиболее редкими являются белковые камни — цистиновые (выявляются в 1–3% случаев);
- камни из смешанной фосфорнокислой соли магния и аммония (струвита) образуются вследствие ИМС, вызванной *Proteus* и *Pseudomonas*.

Proteus и *Pseudomonas* обладают уреазной активностью, т.е. расщепляют мочевину и способствуют продукции аммония и гидроксильных групп, что при-

водит к повышению рН мочи. При повышении рН мочи происходит выпадение кристаллов фосфорнокислой соли магния и аммония (струвита).

Содержащиеся в кишечнике бактерии *Oxalobacter formigenes* — важный компонент в поддержании кальций-оксалатного гомеостаза, и их отсутствие может увеличивать риск образования кальций-оксалатных конкрементов [Kwak S. et al., 2003]. В большинстве случаев камни имеют смешанный состав, что связано с нарушением сразу в нескольких метаболических звеньях и присоединением инфекции [Витворт Дж.А. и др., 2000; Князев Ю.А., 2001].

Камни почки могут быть одиночными и множественными. Величина их самая разнообразная — от 0,1 до 10–15 см и более, масса от долей грамма до 2,5 кг и более. Нередко камень полностью заполняет чашечку и лоханку, как слепок с утолщениями на концах отростков, находящихся в чашечках. Такие камни называют коралловидными.

Эпидемиология. Уролитиаз — одно из самых распространенных урологических заболеваний с выраженной эндемичностью. Удельный вес МКБ среди других урологических заболеваний составляет 25–45%. Эндемичными регионами по МКБ являются: ряд стран Северной и Южной Америки, страны Африки, Европы, Австралия. МКБ ежегодно заболевают 0,1% всего населения земного шара. На нашем континенте МКБ чаще всего наблюдается среди жителей Казахстана, Средней Азии, Северного Кавказа, Поволжья, Урала, Крайнего Севера. В эндемичных районах наблюдается высокая распространенность МКБ и у детей. В Таджикистане МКБ у детей занимает 54,7% среди всех урологических заболеваний детского возраста, в Грузии — 15,3% от общего числа всех больных с заболеваниями мочевой системы. В Казахстане дети с МКБ составляют 2,6% всех хирургических больных и 18,6% от общего числа урологических больных. Отмечается выраженная неравномерность распространения МКБ по всему земному шару. Так, в Китае частота детского уролитиаза достигает 25% (относительно взрослых), в Палестине — 68%. Приведенные статистические данные свидетельствуют, что в районах с жарким климатом (Средняя Азия, Грузия, Южная Осетия, Азербайджан, Дагестан и др.) уролитиаз у детей достигает 59,5%, тогда как в условиях умеренного и холодного климата: Хабаровск, Амурская область, Рязань — значительно меньше — 10,6% от общего числа больных МКБ. Важная роль в эндемичном распространении МКБ отводится процессам дегидратации организма, наблюдаемой в условиях сухого и жаркого климата [Казиллов Б.М., 1995; Юрьева Э.А. и др., 2004].

Первое описание МКБ у детей появилось в Венгрии в 1946 г. Но уже в работах Н.И. Мамонтова (1950) были опубликованы данные о 923 случаях камней мочевого пузыря, из которых 77% пациентов составляли дети до 15 лет. О том, что камни могут встречаться у грудных детей, сообщил И.В. Троицкий в 1981 г., опубликовав случай камня мочевого пузыря у ребенка 1 мес.

МКБ встречается в любом возрасте, но у детей и стариков камни почек и мочеточников отмечаются реже, а камни мочевого пузыря — чаще. Камни локализуются несколько чаще в правой почке, чем в левой. Двусторонние камни почек у детей наблюдаются в 2,2–20,2% случаев, у взрослых — в 15–20% случаев. МКБ

регистрируется у детей всех возрастных групп, включая новорожденных, но обычно камни в ОМС выявляются в возрасте 3–11 лет. В настоящее время МКБ у детей считается распространенным заболеванием и занимает одно из первых мест по частоте хирургического вмешательства на ОМС.

Этиология. Полиэтиологическая природа уролитиаза, сложности в установлении патогенетических основ ее возникновения затрудняют выбор адекватного лечения больных. Этим, по-видимому, можно объяснить высокую частоту (до 80%) рецидивов камнеобразования. Особая актуальность этой проблемы у детей заключается в том, что уролитиаз и калькулезный ПиН способствуют быстрому развитию стойких морфологических изменений почечной паренхимы и, как следствие, приводит к ХПН.

Как правило, МКБ развивается на основе кристаллизации, которая возникает в случаях нарушения ионного состава мочи. Главный катион в большинстве камней — кальций. Гиперкальциурия — это выделение с мочой больше 300 мг/сут кальция у мужчин и больше 250 мг/сут у женщин. Более точное определение — выделение кальция с мочой в количестве > 4 мг/кг идеальной массы тела в день у лиц любого пола. У детей гиперкальциурия диагностируется при выделении кальция с мочой более 0,5 ммоль/ммоль креатинина/сут (см. главу 21). Приводятся причины гиперкальциурии, сочетающиеся с образованием камней в мочевой системе [Лангман К., 2006]. При этом выделяется состояние с гиперкальциемией и без нее. В случаях выявляемой гиперкальциемии на первое место в качестве причины МКБ выходит первичный гиперпаратиреоз или гиперпаратиреозидизм.

Первичный гиперпаратиреозидизм (аденома околощитовидных желез) характеризуется высоким уровнем кальция в крови и моче, фосфатурией, повышением активности ЩФ, полиурией, снижением концентрационного процесса в почке. Частота первичного гиперпаратиреозидизма у больных нефролитиазом невысокая (1–2%). Вторичный, или компенсаторный, гиперпаратиреозидизм — следствие воспалительного процесса в почках. Однако его наблюдают и при асептическом нефролитиазе, а также при тубулопатиях, не сопровождающихся ПиН. Эти поражения почки вызывают нарушение реабсорбции фосфатов и кальция в почечных канальцах, что, в свою очередь, приводит к компенсаторному усилению функции околощитовидной железы, гормон которой обуславливает вымывание фосфатов и кальция из костей. Вторичный гиперпаратиреозидизм характеризуется гипокальциемией.

Частота *вторичного гиперпаратиреозидизма* высокая и составляет у больных нефролитиазом около 40%, а при коралловидных камнях почки — около 70%. Вторичный гиперпаратиреозидизм сопровождает тубулопатии у родственников 6% больных.

МКБ с гиперкальциемией развивается при болезни кошачьих царапин, при идиопатической гиперкальциемии новорожденных, при синдромах Барттера 1-го и 4-го типов, при гипертиреотоксикозе.

Развитие МКБ без гиперкальциемии возможно в случаях идиопатической гиперкальциурии. Идиопатическая гиперкальциурия — гетерогенное нару-

шение, связанное с повышенным выведением кальция с мочой при кишечной гиперабсорбции (абсорбтивная гиперкальциурия) или сниженной реабсорбции кальция в почечных канальцах (потеря через почки). Идиопатическая гиперкальциурия относится к наиболее распространенным причинам рецидивирующего кальций-оксалатного уролитиаза [Siener R. et al., 2000; 2003]. МКБ без гиперкальциемии может формироваться при болезнях, связанных с мутацией гена хлоридного канала *CLCN5*, при губчатой почке, в случаях назначения фуросемида новорожденным, при длительном лечении ГКС и некоторых других состояниях [Лангман К., 2006]. Среди анионов мочи, входящих в состав кальциевых камней, преобладает оксалат (гидрооксалат и дигидрооксалат). На втором месте стоит фосфат.

Определенное значение в происхождении камнеобразования у детей придается желудочно-кишечным заболеваниям, особенно дизентерии и токсической диспепсии, сопровождающихся длительным обезвоживанием организма ребенка. Мочекислый инфаркт новорожденных, при котором соли мочевой кислоты, не успевающие выводиться почками, осаждаются в почечных сосочках, нередко может служить началом образования конкрементов.

Генетические аспекты. При изучении причин формирования МКБ обращается внимание на роль генетических факторов в ее патогенезе [Мое О.В., Вонгу О., 2005]. Среди родственников детей с МКБ (Азербайджан, 96 семей, 837 родственников) частота МКБ более чем в 2 раза выше по сравнению с аналогичными показателями в семьях здоровых детей. У родственников больных детей имелись однотипные нарушения обмена оксалатов и мочевой кислоты. У родителей детей с МКБ была выявлена значительная частота кровнородственных браков (42,7%), что в 6 раз выше, чем в контрольной группе (7,3%). У братьев и сестер от кровнородственных браков частота МКБ, а также уровень суточной экскреции оксалатов и уратов с мочой оказались достоверно выше, чем у детей от неродственных браков.

Кроме того, показана ассоциативная связь оксалатных нефропатий с антигенами HLA-системы — В12, и обнаружено сходство по генетическим факторам между оксалатной нефропатией и МКБ. Изучение гаплотипов HLA в семьях детей с отягощенным по МКБ анамнезом показало, что подверженными развитию оксалатной нефропатии оказывались дети, унаследовавшие гаплотип одного из родителей (отца или матери), страдающего МКБ, чаще всего содержащего антиген В12. В гаплотипе обследованных здоровых родителей и детей указанный антиген не выявлялся [Балтаев У.Б., 1990].

В качестве факторов риска развития МКБ указывают на аномалии развития мочевыводящих путей. Среди пороков развития почек факторы риска МКБ чаще всего гидронефроз, удвоенная почка, ГДП. У больных с анатомическими аномалиями ОМС значительно чаще выявляются обменные нарушения и структурные изменения почечной ткани, приводящие к МКБ, чем у больных с нормально сформированными мочевыводящими путями. При изучении методом инфракрасной спектроскопии мукополисахаридных комплексов в сыворотке крови, моче и ткани почек у 180 больных нефролитиазом установлено нарушение структуры мукополисахаридов, возникающее в области почечных

сосочков и приводящее к проникновению в мочу низкомолекулярных белков и расщепленных мукополисахаридов. Это, по мнению S. Szytrog и соавт. (2003), может служить пусковым моментом кристаллообразования и является дополнительным доводом в пользу матричной гипотезы камнеобразования (ядрообразование). Авторы считают, что применение инфракрасной спектроскопии позволяет выявить признаки камнеобразования на ранних этапах заболевания.

Патогенез. Большую важность представляет состояние фибринолиза, с учетом роли локального фибринолиза в механизме камнеобразования. Среди многочисленных теорий патогенеза МКБ привлекает внимание гипотеза, согласно которой образованию белковой матрицы с последующим осаждением на ней солей препятствует фибринолитическая активность мочи, обусловленная ферментом урокиназой, а также наличием в моче биокомплексов. Было показано, что в активной стадии ПиН у детей с МКБ отмечается повышение уровня продуктов деградации фибриногена и фибрина, растворимых комплексов фибрин-мономера, фибринстабилизирующего фактора, снижение антитромбина, угнетение фибринолитической активности крови и мочи. Параллельно наблюдается снижение в моче содержания неорганических пирофосфатов, стабилизирующих растворимость ионов кальция [Завурбеков М.М. и др., 1990]. Предполагается, что в основе возникновения мочевых камней лежат 2 главных фактора риска: недостаточность протеолиза мочи, приводящая к накоплению белковой части матрицы камня, и оптимальные для кристаллизации мочевых солей диапазоны рН мочи, обуславливающие выпадение и формирование кристаллической части камня [Ashby R.A. et al., 1990].

К факторам риска формирования МКБ относится также повышенное потребление пуринов, недостаточное употребление жидкости, снижение уровня цитратов, магния и гликозаминогликанов в моче, ИМС. Первичной называется идиопатическая гипоцитратурия. Вторичные причины низкого содержания цитрата включают метаболический ацидоз, гипокалиемию, тиазидные диуретики, ингибиторы карбоангидразы, дефицит магния, почечно-кальциевый ацидоз и диарею. Цитрат свободно фильтруется клубочками почек, и 75% его реабсорбируется проксимальными извитыми канальцами. Экскреция цитрата небольшая. Большинство причин приводит к уменьшению выделения цитрата с мочой путем усиления его реабсорбции в проксимальных почечных канальцах. Диарея вызывает прямую потерю цитрата и магния через ЖКТ.

ИМС — один из важных факторов риска камнеобразования, особенно велика ее роль в образовании фосфатных камней, тогда как в образовании уратных и оксалатных камней почек большое значение имеют общие метаболические нарушения в организме.

Несомненно, предрасполагающее значение в развитии МКБ имеют нарушения гормональной регуляции фосфорно-кальциевого обмена в организме [Тиктинский О.Л. и др., 2000; Юрьева Э.А. и др., 2004]. Об этом говорят данные, представленные National Kidney Foundation (2003), опубликованные в качестве приложения к журналу «Нефрология и диализ» (2008).

Развитие МКБ связывают с одной из трех основных гипотез:

- 1) усиленной преципитации-кристаллизации;
- 2) формирования матрицы ядрообразования;
- 3) недостаточности ингибиторов кристаллизации.

В *гипотезе преципитации-кристаллизации* подчеркивается значение перенасыщения мочи кристаллоидами, что приводит к их осаждению в виде кристаллов. Такой механизм, очевидно, имеет место при цистинурии, уратурии, трипельфосфатной кристаллурии. Однако этим механизмом нельзя объяснить происхождение оксалатно-кальциевого камнеобразования, при котором экскреция основных камнеобразующих компонентов практически не повышается [Evan A. et al., 2006].

Матричная гипотеза камнеобразования основывается на предположении, что ряд органических субстанций вначале формирует ядро, на котором в дальнейшем происходит рост камня вследствие преципитации кристаллов. К таким субстанциям относят мочевой микроглобулин, коллаген, мукопротеиды и т.д. Несмотря на то что мочевой микроглобулин всегда обнаруживается в почечных камнях, нет доказательств его первичной роли в образовании конкрементов. Моча может удерживать в растворенном состоянии значительно большее количество солей, чем водные растворы, в связи с наличием в ней ингибиторов кристаллообразования.

Третья гипотеза, *недостаточности ингибиторов кристаллизации*, связывает развитие МКБ с отсутствием ингибиторов даже при нормальной концентрации солей в моче. Однако нет доказательств отсутствия какого-то одного ингибитора при камнеобразовании, или постоянного дефицита основных ингибиторов кристаллообразования у больных мочекаменной болезнью.

Упомянутые гипотезы камнеобразования, несомненно, отражают некоторые механизмы развития МКБ. Однако патогенез процесса камнеобразования необходимо рассматривать с точки зрения всех источников происхождения значительных количеств кристаллоидов, матричных субстанций, причин снижения концентрации экскретируемых с мочой ингибиторов кристаллообразования.

Повышение камнеобразующих веществ в сыворотке крови приводит к усилению их выделения почками и к перенасыщению мочи. В перенасыщенном растворе наблюдается выпадение солей в виде кристаллов, что может в дальнейшем служить фактором образования сначала микролитов, а затем, за счет оседания новых кристаллов — образования мочевых камней. Но моча часто бывает перенасыщена солями вследствие изменения характера питания, изменения климатических условий, но при этом образования конкрементов не происходит. Наличие только одного перенасыщения мочи недостаточно для образования конкремента. Для развития МКБ необходимы и другие факторы, такие как нарушение оттока мочи. Кроме того, в моче присутствуют вещества, способствующие поддержанию солей в растворенном виде и препятствующие их кристаллизации — цитрат, ионы магния, ионы цинка, неорганический пиррофосфат, гликозаминогликаны, нефрокальцин, белок Тамма–Хорсфалла. Нефрокальцин — это анионный белок, который образуется в проксимальных почечных канальцах и петле Генле. Если его структура аномальна, он способствует

камнеобразованию. Низкая концентрация цитрата может быть идиопатической или вторичной. При вторичной гипоцитратурии ее причины — метаболический ацидоз, снижение калия, прием тиазидных диуретиков, снижение концентрации магния, диарея. Цитрат свободно фильтруется клубочками почек и на 75% реабсорбируется в проксимальных извитых канальцах. Большинство вторичных причин приводит к снижению выделения цитрата с мочой за счет усиленной реабсорбции в канальцах. У большинства больных МКБ концентрация этих веществ в моче снижена или они отсутствуют. Исследования показывают, что кристаллы оксалата кальция связываются с анионами, гликопротеинами, содержащими сиаловую кислоту, на апикальной поверхности эпителиальных клеток почечных канальцев, что способствует их дальнейшему росту. Необходимое условие поддержания солей в растворенном виде — концентрация водородных ионов, т.е. pH мочи. Нормальное значение pH мочи (5,8–6,2) обеспечивает стабильное коллоидное состояние мочи [Дзеранов Н.К. и др., 2003; Витворт Дж.А. и др., 2000].

Обычно камни возникают в почечных сосочках [Kim S.C. et al., 2005]. Сформировавшийся камень может отделиться, перемещаться дистально и вызвать обструкцию. Обычные места обструкции: переход почечной лоханки в мочеточник, середина мочеточника и мочеточниково-пузырное соустье.

Интенсивно разрабатываются клинико-биохимические аспекты особого состояния организма, приводящего к МКБ или кальцификации мягких тканей — кальцифилаксии (кальцергии). Довольно специфичными оказались биохимические признаки этого состояния: снижение антикристаллообразующих свойств мочи, образование агрегированных кристаллов фосфатов, оксалатов кальция или трипельфосфатов. У больных с рецидивирующим камнеобразованием в моче обнаружены значительные количества фосфолипидов при полном отсутствии их в норме. У всех больных в моче обнаруживают водорастворимые (полярные) липиды, значительная часть которых осаждается ионами кальция (этаноламиновые мыла). У здоровых людей и у лиц, не имеющих предрасположенности к МКБ, полярные липиды в моче не обнаруживаются, что говорит о высокой специфичности и диагностической ценности метода определения полярных липидов. По их количеству можно судить о тяжести и активности процесса, приводящего к камнеобразованию [Юрьева Э.А. и др., 2004].

К разряду полярных липидов относятся все метаболиты перекисного окисления липидов, а также побочные продукты, образующиеся при синтезе простагландинов: лейкотриены, тромбоксаны, лизоформы фосфолипидов, а также «кислые» фосфолипиды. Последние могут появляться в биологических жидкостях из клеточных мембран в результате различных патологических состояний: А-авитаминоз, недостаток витамина Е, рахит. Существует мнение, что полярные липиды могут быть промотором воспаления и кристаллизации кальция и фосфатов в почке. Появление фосфолипазы С в моче отражает активное камнеобразование и наличие мембранодеструктивного процесса в почечной ткани. При рецидивирующем камнеобразовании в моче больных обнаруживается аминоксилат, который в норме распределяется исключительно в наружных клеточных мембранах. Появление его в моче в значительных количествах может

быть маркером повреждения наружных клеточных мембран при фосфатно-кальциевом камнеобразовании. Представленные сведения позволяют выдвинуть гипотезу первичного нарушения клеточного гомеостаза кальция на уровне плазматических клеточных мембран, обусловленного преимущественным массивным разрушением мембранных фосфолипидов, принимающих участие в клеточном гомеостазе кальция [Вельтищев Ю.Е. и др., 1990; Юрьева Э.А., 1979].

Морфологическая картина. Гистологические и иммунологические исследования показали, что изменения в интерстиции почек больных МКБ чрезвычайно пестры — от умеренных дистрофических до атрофических. Когда регенерация канальцев нарушена, в процесс вторично вовлекаются клубочки. Поражения последних также многообразны — от сегментарного склероза до тотального фиброгиалиноза. Наряду с этим выявляют иммунные отложения, возможно как результат иммунопатологической реакции [Казиллов Б.М. и др., 2003]. При двустороннем рецидивирующем нефролитиазе отмечают признаки почечного дизэмбриогенеза. Односторонний нефролитиаз характеризуется умеренными изменениями почечной структуры, диффузной гиперклеточностью, активацией юкстагломерулярного комплекса. Выявленные изменения дают основание считать, что у детей с МКБ имеют место как врожденные изменения ткани почек, которые можно расценить как тканевой дизэмбриогенез, так и изменения, характерные для хронического воздействия повышенного уровня ПТГ. Возможно, что у этих детей нет истинного гиперпаратиреоза, а аномально развитая почка, не обеспечивая своевременного удаления ПТГ из циркуляции, обуславливает задержку его в крови и развитие вторичного гиперпаратиреоза. Оба указанных фактора (дизэмбриогенез и нарушение регуляции гомеостаза кальция в почках) обуславливают высокий риск камнеобразования.

Клиническая картина. При одиночных, не рецидивных камнях почек и мочеточников отмечено почти равномерное распределение больных по полу. Среди детей с коралловидными конкрементами и множественными рецидивирующими камнями 81% составляют мальчики и только 19% — девочки.

Почечные камни могут быть бессимптомными и обнаруживаются как случайная находка на рентгенограмме или при УЗИ почек, которое нередко проводится по другим причинам. МКБ может давать знать о себе тупой болью в боку. Однако классическим симптомом почечных камней является мучительная и периодическая боль — «почечная колика». Она начинается в поясничной области сзади, затем распространяется кпереди и вниз на живот, в пах, половые органы и медиальную часть бедра. Наблюдаются рвота, тошнота, потоотделение и общая слабость. Интенсивная боль может продолжаться несколько часов, за ней следует тупая боль в боку. Пациент с почечной коликой выглядит тяжело больным и беспокойным, поворачивается с боку на бок, пытаясь облегчить боль. Иногда наблюдаются лихорадка, озноб и гематурия. Объективное обследование позволяет обнаружить болезненность и рефлекторное напряжение соответствующей поясничной области. Обструкция мочевыводящих путей, если она есть, обычно односторонняя. У детей с конкрементами мочевого пузыря клиническая картина характеризуется болями в животе, дизурическими явлениями (задержкой мочеиспускания, учащенным и болезненным мочеиспусканием). У 10% детей с МКБ

отмечается самопроизвольное отхождение камней и песка. У большинства детей определяется бактериурия и непостоянная лейкоцитурия. При рентгенологическом обследовании детей с конкрементами мочевого пузыря нередко выявляется удвоение почки и другие аномалии ОМС с нарушением уродинамики. У детей раннего возраста типичная классическая картина почечной колики чаще отсутствует и обычно наблюдается лихорадка, интоксикация, беспокойство и рвота. Диагноз можно поставить после комплексного обследования ребенка.

Конкременты мочевого пузыря чаще бывают фосфатными или смешанными, желтовато-белого цвета, обычно больших размеров, нередко плотно фиксированы к слизистой мочевого пузыря (лигатурные).

Наиболее тяжелое течение МКБ отмечается у детей с коралловидными камнями и множественным рецидивирующим камнеобразованием в почках. Почти у всех детей конкременты обнаруживаются в дошкольном возрасте при упорно прогрессирующем увеличении размеров камня или количества рецидивов МКБ. Коралловидное камнеобразование протекает чаще всего бессимптомно, выявляется случайно уже с резким снижением или отсутствием функции пораженной почки. Для всех детей с коралловидными камнями характерно упорное торпидное мало поддающееся терапии течение ПиН. По данным родословных, в 40% случаев отмечается наследственная предрасположенность к МКБ по линии матери.

У детей с одиночными камнями почек и мочеточника конкременты различной локализации и степени плотности хорошо определяются рентгенологически. Конкременты нередко вызывают нарушение функции почек, расширение и деформацию чашечно-лоханочной системы. У детей с одиночными камнями в почках часто отмечается самопроизвольное отхождение конкрементов. Для детей характерны фосфатно-кальциевые или оксалатно-кальциевые камни. У всех детей в моче обнаруживаются кристаллы оксалатов, фосфатов кальция и трипельфосфатов.

Кристаллы моногидрата оксалата кальция овальной формы и напоминают эритроциты. Кристаллы дигидрата оксалата кальция пирамидной формы и имеют вид конверта. Кристаллы фосфата кальция слишком малы для обнаружения в обычном световом микроскопе и подобны осколкам. Кристаллы мочевой кислоты также обычно напоминают осколки, но они имеют характерный желто-коричневый цвет. Несколько реже дигидраты мочевой кислоты могут быть ромбовидной формы или напоминать шестигранные ромбы на колоде карт. В моче здорового человека можно обнаружить любой из этих кристаллов; их наличие не является диагностическим признаком болезни. Однако цистиновые кристаллы всегда означают наличие цистинурии. Цистиновые кристаллы — плоские шестиугольные пластинки, подобные бензольным кольцам, но в отличие от них кольца цистиновых кристаллов могут иметь равные или неравные грани. Кристаллы фосфата аммония с магнием представляют собой прямоугольные призмы, напоминая «крышку гроба».

В большинстве случаев в моче выявляются перекиси и оксипролин. У детей с МКБ активность ЩФ в моче в 2–3 раза выше нормы. Экскреция оксалатов за сутки в 1,5–2 раза превышает норму. У детей с МКБ отмечается резкое сни-

Таблица 24.1

Показатели структурно-функционального повреждения цитомембран почек при МКБ у детей

Группы	Активность АТФаз эритроцитов, мкМ/л/с	Фосфолипиды эритроцитов, мкМ/10 ¹²	Активность ксантиноксидазы сыв., мкМ/л/с	Липиды мочи, ед	N-ацилэтанол-амин, мг/сут	Фосфолипиды мочи, мг/сут
Группа сравнения	2,27 ± 0,2	146,6 ± 14,1	90,0 ± 8,1	0	150,0 ± 14,0	0
Посттравматическая стриктура уретры +МКБ	2,2 ± 0,12	110,0 ± 10,3	459,0 ± 39,0	1259,0 ± 100,0	576,0 ± 60,0	Следы
Посттравматическая стриктура уретры без МКБ	2,0 ± 0,15	128,0 ± 12,0	162,2 ± 14,0	1022,0 ± 157,0	656,0 ± 52,0	Следы
Конкременты мочевого пузыря	2,3 ± 0,15	142,6 ± 11,0	–	265,4 ± 32,0	498,0 ± 51,0	Следы
ДН с ОКК	1,1 ± 0,03	94,6 ± 9,2	162,0 ± 20,0	213,0 ± 19,0	386,0 ± 40,0	Следы
Коралловидные камни почек	0,75 ± 0,03	62,8 ± 8,8	525,0 ± 48,0	820,0 ± 90,0	800,0 ± 75,0	32,0 ± 4,0
Множественные рецидивирующие камни почек	0,49 ± 0,13	24,0 ± 1,2	450,0 ± 41,0	733,0 ± 69,0	776,0 ± 52,0	24,0 ± 3,1
Единичные камни почек	1,7 ± 0,19	86,6 ± 9,2	380,0 ± 35,0	380,0 ± 62,0	530,0 ± 60,0	Следы

жение (в 3–5 раз) фибринолитической активности мочи ночью, в то время как днем она бывает снижена в основном при тяжелом течении болезни (табл. 24.1). Выявленные изменения фибринолитической активности мочи достоверно подтверждают роль ее снижения в патогенезе МКБ и подтверждают необходимость применения средств, повышающих фибринолитическую активность мочи, при лечении МКБ, особенно при пиелолитотомии. Активность ксантинооксидазы сыворотки крови у детей с МКБ повышена в 2–6 раз по сравнению с нормой. Отмечается 2–3-кратное повышение активности ЛДГ и ЩФ в сыворотке крови у больных с активным камнеобразованием, а также повышение содержания ионизированного кальция на 15–30% от нормы [Казиллов Б.М., 1995].

У детей с двусторонним и рецидивирующим камнеобразованием имеется стойкое повышение активности ПТГ в крови. Это вторичный гиперпаратиреозидизм. При нефролитиазе у детей препубертатного и пубертатного возраста отмечается выраженное повышение активности и отсутствие циркадной периодичности кальцийрегулирующего гормона щитовидной железы — кальцитонина, что указывает на необходимость медикаментозной коррекции функции щитовидной железы до и после удаления конкремента из мочевыводящих путей.

По своему влиянию на обмен кальция тиреокальцитонин и ПТГ обладают противоположным действием. Вызывая снижение концентрации кальция в крови, кальцитонин стимулирует поступление в кровь ПТГ, который, в свою очередь, ускоряет всасывание кальция в кишечнике и его выход из костных депо [Бауман К.В., 1989; Вельтищев Ю.Е. и др., 1990; Гришкова Н.В., 1993]. Считают, что кальцитонин не только снижает мобилизацию кальция в костях, но и умеренно увеличивает экскрецию кальция и фосфатов почками. При гиперпаратиреозе отмечено не только повышение секреции кальцитонина, но и других тиреоидных гормонов, что может иметь значение при оценке состояния регуляторных механизмов обмена кальция у детей с МКБ [Казиллов Б.М., 1995].

Диагностика. Для диагностики МКБ широко используют рентгенологические методы исследования. Рентгенограммы почек, мочеточников и мочевого пузыря выявляют кальциевые камни, но без дифференциации их типов. Рентгенограммы почек, мочеточников и мочевого пузыря в сочетании с томограммами или использованием цифровых методов изображения почек, мочеточников и мочевого пузыря лучше определяют локализацию почечных камней и их идентификацию. Оксалатные камни обычно маленькие, плотные с четкими границами. Цистиновые камни слабо видны, мягкие и восковидные. Струвитные камни (из фосфата магния и аммония) — неправильной формы и плотные. Мочекислые камни прозрачны в рентгеновских лучах и не видны на рентгенограммах почек, мочеточников и мочевого пузыря. Внутривенная пиелография поможет выявить локализацию камней в мочевых путях, степень обструкции и функцию почек. Рентгенопрозрачная обструкция, обнаруживаемая на пиелограмме, предполагает наличие мочекислого камня. Однако может потребоваться неконтрастная компьютерная томографическая сканограмма, для того чтобы исключить злокачественную опухоль эпителия мочевых путей. При исследовании почечных камней УЗИ имеет меньшую диагностическую ценность. Цистоскопия показана для выявления и извлечения камней из мочевого пузыря

и удаления из мочеточников камней, расположенных вблизи мочеточниково-пузырного соустья.

Для выяснения причин камнеобразования применяют алгоритм диагностики:

1. На *1-м этапе* (после выявления камней клинически или подтвержденных рентгенологически или при УЗИ) назначается биохимический анализ крови: определение в крови Na^+ , K^+ , Cl^- , азота мочевины, креатинина, глюкозы, кальция, фосфора, альбумина, магния и мочевой кислоты. Проведение этого исследования плюс анализ суточной мочи на креатинин, Na^+ , K^+ , Cl^- , кальций, фосфор, магний, оксалат и цитрат помогут понять причину МКБ.
2. На *2-м этапе* проводится определение содержания интактного ПТГ, 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке, сульфатов и мочевины в суточной моче.
3. Если диагноз остается под сомнением, то на *3-м этапе* проводится специальное исследование мочи. После ночного голодания следует определить натощак количество кальция и креатинина в сыворотке крови и кальция и креатинина в 2-часовой моче. Вслед за этим необходимо исследовать 4-часовую мочу на содержание кальция и креатинина после приема внутрь 1 г свободного кальция. По этим данным можно вычислить содержание кальция в моче натощак (норма < 0,11 мг/дл), а абсорбцию кальция определить, рассчитав соотношение кальций/креатинин в моче (норма < 0,20 мг/кг).

Лечение. Лечение больных при МКБ может быть консервативным и оперативным. Как правило, больных подвергают комплексному лечению. Хирургическое удаление конкрементов из органов мочевой системы (рентген-эндоурологические операции, открытые операции, литотрипсия) — основной метод лечения. Однако с устранением конкремента не устраняется возникший в организме процесс камнеобразования, который без фармакологической коррекции нередко является причиной вторичного и рецидивного нефролитиаза [Юрьева Э.А., 2001].

Консервативное лечение направлено на коррекцию биохимических изменений в крови и моче, ликвидацию болевых ощущений и воспалительного процесса, на профилактику рецидивов и осложнений заболевания, а также способствует отхождению мелких конкрементов. Консервативное лечение показано в тех случаях, когда конкремент не вызывает нарушения оттока мочи, гидронефритической трансформации или сморщивания почки в результате воспалительного процесса, например, при небольших камнях в почечных чашечках. Консервативную терапию проводят также при наличии противопоказаний к оперативному лечению нефроуретеролитиаза.

Консервативная терапия состоит из общеукрепляющих мероприятий, диетического питания, медикаментозного и санаторно-курортного лечения. Рациональная диета способствует восстановлению нормального обмена веществ и поддержанию гомеостаза. Ее назначают в зависимости от вида нарушения солевого обмена.

Большое значение в терапии, особенно для профилактики МКБ у детей, играет диета, включающая ограничение оксалогенных (лиственные овощи) и содержащих ураты (мясо птицы, шпроты, субпродукты) продуктов и высокожидкостной питьевой режим (см. главы 22 и 23).

Умеренное гипокальциемическое действие оказывают витамины А и Е, которые тормозят процессы перекисного окисления липидов, снижают концентрацию свободных радикалов кислорода, в то время как недостаточность витамина Е усиливает метастатическую кальцификацию аорты, сердца и почек. ГКС относятся к антагонистам витамина D, и их длительное применение нарушает обмен витамина D и кальция в организме. Введение преднизолона уменьшает адсорбцию кальция, тормозит мобилизацию кальция из костной ткани, снижает гиперкальциемию и ускоряет выведение кальция из организма [Руснак Ф.И., 1992; Deftos L.J., 1990].

В качестве факторов, подавляющих резорбцию костной ткани и развитие гиперкальциемии, применяются различные бисфосфонаты, которые являются синтетическими аналогами естественных неорганических пирофосфатов, принимающих участие в обмене кальция и фосфора в организме [Матковская Т.А. и др., 2001; Юрьева Э.А., 2001]. Было показано, что использование отечественного бисфосфоната — ксидифона (K^+/Na^+ -этидроната) приводит к нормализации целого ряда патологических изменений в обмене кальция [Родионова С.С. и др., 2001]. Ксидифон при МКБ подавляет активность фосфолипаз А и С в моче, повышение которых характерно для ТИН и МКБ [Казиллов Б.М., 1995], снижает повышенную экскрецию оксалатов и фосфатов — основных камнеобразующих анионов, уменьшает кристаллообразование в моче, снижает потерю с мочой неорганических фосфатов, кальция, липидов и их конъюгатов с этаноламином. Ксидифон нормализует содержание ПТГ в крови и активность стимулируемой ПТГ ксантинооксидазы [Казенов А.Т. и др., 1984; Юрьева Э.А. и др., 1991].

Свойство ксидифона снижать не только гиперфункцию паразитовидных желез, но и почечные проявления этой патологии, было использовано при проведении послеоперационного восходящего литолиза 0,2% раствором ксидифона [Завурбеков М.М. и др., 1990]. Выявлен достоверный локальный положительный эффект ксидифона, выражающийся в снижении патологической энзимурии, прекращении кристаллурии, уменьшении слизи в моче, фосфатурии, оксалатурии, а также обнаружено нормализующее действие ксидифона на резко сниженную фибринолитическую активность мочи [Канатбаева А.Б. и др., 1989]. Общее (системное) положительное влияние ксидифона в качестве литолитической жидкости выражалось в нормализации количества ионизированного кальция в сыворотке крови, а также в снижении патологически повышенной активности ксантинооксидазы, ЦФ, отражающих наличие в организме мембрано-деструктивных процессов с нарушением кальциевого гомеостаза. Длительное использование бисфосфонатов рекомендуется при гиперкальциурии [Freundlich M., Alon U., 2008].

Ксидифон применяется в дозе 10 мг/кг 2 раза в день в виде 2% микстуры в течение 1–2 мес. 2–3 раза в год. Целесообразно применять ксидифон и в виде 2% крема (ксикрем) для втирания в кожу спины — 1 раз в день в течение

2–3 мес., меняя места нанесения препарата (воротниковая зона, поясница, крестец). Ксидифон хорошо всасывается через кожу и создает терапевтическую дозу в организме в течение 24 ч. Как правило, у детей с МКБ наиболее выраженные обменные нарушения отмечаются в ночные часы, что обуславливает необходимость назначения лекарственных средств в вечернее и ночное время [Алексеева Н.В., 2001; Лопаткин Н.А. и др., 1995].

Для индивидуального подбора лекарственных средств у детей с МКБ была использована проба с Ca^{2+} -АТФазами эритроцитов больного [Гришкова Н.В., 1993; Юрьева Э.А., 2001]. Было показано, что влияние ксидифона и лазикса на активность Ca^{2+} -АТФаз *in vitro* и *in vivo* совпадает, и что эффективность лечения этими препаратами можно прогнозировать по реакции Ca^{2+} -АТФаз *in vitro* [Петруняк В.В., 1983; Симанина Л.В., 1988; Татьяненко Л.В. и др., 1982].

В зависимости от патогенеза МКБ, клинических симптомов используются различные средства лечения и профилактики, суммированные в табл. 24.2.

Таблица 24.2

Отдельные патологические признаки и способы их коррекции при МКБ у детей

Нарушения	Признаки	Средства коррекции
Первичный и вторичный гиперпаратиреоз (повышение паратгормона в крови)	Резорбция кости	Высокожидкостный питьевой режим
	Гиперкальциемия, гиперфосфатурия	Ксидифон 2% раствор Ксикрем
	Щелочная реакция мочи	Красильная марена
	Фосфатная кристаллурия	Цистенал
	Уратная кристаллурия	Ограничение мяса птицы, субпродуктов
Гормональный дисбаланс	Активация ксантиноксидазы с усилением перекисных процессов	Никотинамид, аевит, рутин, кварцитин, эссенциале
	Снижение синтеза кальцитриола в почках	Кальцитриол (витамин D_3) под защитой ксидифона
	Нефрокальциноз	Спазмолитики
	Нефролитиаз	Противовоспалительные средства Лазикс (осторожно)
Стрессы (повышение адреналина, паратгормона в крови)	Спазмы сосудов почек с последующей реперфузией, микронекрозами и кальцификациями в мозговом слое почек	Обильное питье Спазмолитики Ксидифон и другие бисфосфонаты Транквилизаторы (симптоматически) Лазикс
	Усиление перекисных процессов с образованием липидных медиаторов воспаления (лейкотриены)	Аевит, никотинамид, витамин B_6 , витамин D_3 + ксидифон Противовоспалительные средства
	Оксалатно-кальциевая кристаллурия	Ограничение листовных овощей
Пиелонефрит	Бактериурия, лейкоцитурия, протеинурия	Антибиотики Уросептики

Особое место в лечении нефроуретеролитиаза занимают мероприятия по купированию почечной колики и литолитические препараты.

Препараты для растворения (литолиза) мочевых камней и ощелачивания мочи. Лекарственному литолизу подвергаются уратные и смешанные камни [Аляев Ю.Г. и др., 2003; Дзеранов Н.К. и др., 2003]. Учитывая, что уратные камни возникают при снижении рН мочи, для их растворения необходимо создание постоянно повышенного значения рН мочи (рН 6,2–6,8), что достигается приемом цитратных смесей. В России применяют следующие цитратные смеси: блемарен, уралит У. Терапия цитратными смесями проводится в течение от 1 до 6 мес. Критерий эффективности лечения и профилактики — повышение рН до 6,2–6,8 и литолиз конкрементов. При камнях другой химической структуры лекарственный литолиз лишь вспомогательный метод лечения (например, для достижения наилучшей дезинтеграции при литотрипсии, отхождения резидуальных фрагментов). Комплексное влияние цитрата на физико-химическое состояние мочи приводит к растворению уратов, микрокальцинатов, в первую очередь оксалатных камней, смешанных магний-аммониево-фосфатных, способствуя торможению камнеобразования. Цитратные смеси можно применять в качестве предоперационной подготовки (например, к литотрипсии) при смешанных камнях [Аляев Ю.Г. и др., 2003; Soygur T. et al., 2002]. Цитратные смеси используют у больных с кальций-оксалатным уролитиазом при гипоцитратурии [Дзеранов Н.К. и др., 2003; Витворт Дж. А. и др., 2000].

Растительные литолитические препараты, используемые при лечении МКБ, обычно обладают комбинированным действием: литолитическим, спазмолитическим, диуретическим и многие — слабым уросептическим.

К растительным литолитическим препаратам относятся: ганджалелинг, цистон, канефрон Н, фитолизин, цистенал, спазмоцистенал, уролесан, экстракт марены красильной, ависан, пинабин.

Спазмолитические препараты. Препараты этой группы применяют в качестве терапии, направленной на устранение приступа почечной колики. Спазмоанальгетики улучшают отхождение мелких конкрементов, уменьшают отек тканей при длительном стоянии конкремента. Учитывая, что воспалительные изменения обычно сопровождаются болью и лихорадкой, целесообразно в ряде случаев комбинировать спазмолитики с нестероидными противовоспалительными препаратами. В лечении МКБ применяют как нейротропные, так и миотропные спазмолитики.

Миотропные спазмолитики уменьшают мышечный тонус путем ингибирования фермента фосфодиэстеразы, превращающего цАМФ в цГМФ. Это приводит к снижению поступления в клетку ионизированного кальция за счет увеличения внутриклеточного цАМФ. Наиболее часто в России применяется препарат дротаверин. Дротаверин селективно блокирует фосфодиэстеразу IV, которая содержится в гладкомышечных клетках мочевых путей, вследствие чего повышается концентрация цАМФ. *Нейротропные спазмолитики* оказывают спазмолитический эффект путем нарушения передачи нервных импульсов в вегетативных ганглиях или нервных окончаниях, стимулирующих гладкие мышцы. К нейротропным спазмолитикам относятся М-холиноблокаторы. Наи-

более часто используемыми анальгезирующими и противовоспалительными средствами являются НПВП.

Для лечения *идиопатической гиперкальциурии* как возможной основы развития МКБ применяют *тиазидные диуретики*. Тиазидные диуретики (гипотиазид, индапамид) подавляют реабсорбцию ионов натрия и хлора в проксимальных канальцах почек. В дистальном извитом канальце существует также активный механизм реабсорбции для ионов кальция, регулируемый ПТГ. Тиазидные диуретики уменьшают гиперкальциурию, но могут вызвать гипокалиемию и гипоцитратурию [Катцунг Г., Бертран, 1998]. Калий следует восполнить введением цитрата калия, а для оценки эффекта произвести определение его содержания в моче через 2 мес. после лечения.

Для увеличения растворимости твердых веществ при лечении мочекислых и цистиновых камней рекомендуется подщелачивание мочи. Однако использование бикарбоната натрия усиливает экскрецию натрия, а значит, и кальция. Цитрат калия — лучшее подщелачивающее средство, потому что он усиливает действие ингибитора цитрата без увеличения содержания натрия в моче и кальциевой нагрузки. Поэтому следует начать лечение тиазидами и цитратом калия, а магний восполнять по мере надобности.

Ограничение кальция может уменьшить гиперкальциурию. Но оно может снизить связывание оксалата в кишечнике, увеличить его абсорбцию, что приводит к гипероксалурии и будет способствовать образованию оксалатных камней.

Лечебные мероприятия при МКБ должны заключаться не только в удалении камня (или его самостоятельного отхождении), но и в проведении в дальнейшем противорецидивного лечения. Это связано с тем, что рецидивы заболевания в зависимости от той или иной формы МКБ возникают у 10–40% больных без противорецидивного лечения [Дзеранов Н.К. и др., 2003]. Противорецидивное лечение основывается на диетических рекомендациях, коррекции биохимических изменений, применении мембраностабилизирующих препаратов, проведении лекарственного литолиза (по показаниям). Контроль эффективности противорецидивного лечения в первый год наблюдения проводят через каждые 3 мес. В последующем контроль осуществляется 1 раз в 6 мес. Контроль за проведением профилактического лечения рекомендуется осуществлять в течение 5 лет после выявления МКБ [Дзеранов Н.К. и др., 2003].

Немаловажное значение в комплексном лечении больных МКБ имеет санаторно-курортное лечение. Минеральные воды повышают диурез, позволяют изменять рН мочи, ее электролитный состав и кислотно-основное состояние. Санаторно-курортное лечение целесообразно рекомендовать после отхождения камня или его удаления оперативным путем при удовлетворительной функции почек и достаточной динамике опорожнения лоханки и мочеточника. Для больных с мочекислым и кальций-оксалатным уролитиазом при кислой реакции мочи показано лечение минеральными водами на курортах Железноводск («Славяновская», «Смирновская», «Ессентуки» № 4 и 17), Пятигорск и других со слабоминерализованными щелочными минеральными водами. При кальций-оксалатным уролитиазе также показано лечение на курорте Трускавец

(«Нафтуся»), где минеральная вода слабокислая и маломинерализованная. При кальций-фосфатном уролитиазе, вызванном нарушением фосфорно-кальциевого обмена, и, как правило, щелочной реакции мочи, показаны курорты Пятигорск, Кисловодск, Трускавец, где минеральная вода носит слабокислый характер. При цистиновых камнях показаны курорты Железноводск, Ессентуки, Пятигорск.

Таким образом, МКБ по своей сути гетерогенное заболевание, требующее анализа не только клинических проявлений болезни и характера образующихся камней, но тщательного биохимического осмысления процессов, которые ведут к этому тяжелому болезненному состоянию. Все это основа для сложного, многокомпонентного лечения, которое, к сожалению, не всегда дает необходимый результат в связи с возможностью рецидивирования МКБ, для чего, как правило, имеются генетические и биологические основания.

Глава 25

МИКРОБНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ

Н.А. Коровина, В.В. Длин, М.С. Игнатова

Инфекция мочевой системы — микробное инфицирование ОМС без специального указания на уровень поражения и определения характера воспалительного процесса, связанного с этим инфицированием.

Термин «инфекция мочевой системы» употребляется в тех случаях, когда впервые у ребенка возникает микробно-воспалительный процесс в ОМС, или в том случае, когда после обследования установить топику поражения мочевых путей не удается.

ПИЕЛОНЕФРИТ

Пиелонефрит — неспецифический микробно-воспалительный процесс в тубулоинтерстициальной ткани и собирательной системе почек с вовлечением в патологический процесс канальцев, кровеносных и лимфатических сосудов.

Общепринятой классификации ПиН в настоящее время не существует. В практической работе многими педиатрами-нефрологами России применяется классификация ПиН, предложенная на Всесоюзном симпозиуме «Хронический пиелонефрит» в 1980 г. В 2007 г. М.С. Игнатовой и Н.А. Коровиной дан вариант классификации ПиН, в котором так же, как и при ГН, выделяют степени активности заболевания и характеристику различных вариантов вторичного ПиН, что следует учитывать, проводя лечение больного с различной степенью выраженности патологического процесса (табл. 25.1).

Первичный ПиН — неспецифический микробно-воспалительный процесс тубулоинтерстициальной ткани и собирательной системы почек, при котором, используя современный комплекс диагностических мероприятий, не уточнены причины, способствующие фиксации микроорганизмов в почке. Встречается чрезвычайно редко, так как обычно есть анатомические, обменные или эндо-

кринные предпосылки, которые способствуют развитию микробно-воспалительного процесса в почечной ткани.

Таблица 25.1

Классификация пиелонефрита

Форма пиелонефрита	Течение	Фаза и степень активность	Функция почек
Первичный Вторичный: – обструктивный; – дисметаболический; – обструктивный и дисметаболический	Острое Хроническое	Разгар – III Стихание – II–I Ремиссия – 0	Сохранна Нарушена ОПН ХПН

Острый ПиН (часто ставится диагноз острая ИМС) – первое манифестное проявление микробно-воспалительного процесса в интерстиции и чашечно-лоханочной системе почки, имеющего циклическое течение с развитием клинико-лабораторной ремиссии. К сожалению, ремиссия наступает часто при правильном лечении, но процесс продолжается, нередко имея латентный, скрытый характер. Часто за первичный ПиН принимается острая ИМС, как правило, в минимальной степени затрагивающая почечную паренхиму. Если же развивается манифестный острый ПиН, то без соответствующего лечения возможно развитие апостематозного нефрита, абсцесса и даже карбункула почек, т.е. деструктивного процесса в почечной паренхиме.

Хронический ПиН – микробно-воспалительный процесс в интерстиции и чашечно-лоханочной системе почки, характеризующийся затяжным и/или рецидивирующим течением. Хронический ПиН, по определению А.В. Панаяна и Н.Д. Савенковой (1997), диагностируется при сохранении признаков болезни более 6 мес. от начала или наличия за этот период не менее двух рецидивов. По нашему мнению, вряд ли период времени заболевания должен лежать в основе дифференцирования острого и хронического ПиН, так как нередко у детей наблюдается латентное течение микробно-воспалительного процесса в почечной паренхиме и когда заболевание выявляется, то его редко определяют как остро развившееся заболевание. По-видимому, всякое повреждение почечной паренхимы микробного характера может иметь длительное рецидивирующее течение, хотя при соответствующем лечении на определенный период времени развивается ремиссия, которая нередко воспринимается как выздоровление. Поэтому чаще в литературе пользуются термином «пиелонефрит», имея в виду микробно-воспалительный процесс в почечной ткани. Настаивать на термине «острый» или «хронический» ПиН вряд ли стоит, так как микробно-воспалительное поражение почечной паренхимы, затрагивающее все элементы такого сложного образования, как почка, может при неблагоприятных условиях дать обострение.

Вторичный обструктивный ПиН – микробно-воспалительный процесс в почечной ткани, развивающийся при наличии органических (врожденных, наследственных, приобретенных) или функциональных нарушений уродинамики.

Вторичный необструктивный ПиН — микробно-воспалительный процесс в почечной ткани, возникающий при обменных нарушениях (оксалурии, уратурии, фосфатурии, цистинурии и т.д.), врожденных иммунодефицитных состояниях, эндокринных дисфункциях.

Вторичный ПиН дисметаболический — объединяющее понятие для нескольких вариантов микробно-воспалительного процесса в почечной ткани, где бактериальная инвазия произошла при нарушении метаболизма щавелевой, мочевой кислот, при тубулопатиях и т.д.

Вторичный ПиН обструктивно-дисметаболический — форма патологии, при которой микробно-воспалительный процесс в интерстиции и чашечно-лоханочной системе почки развивается при наличии обструктивной уропатии и метаболических нарушениях различного генеза. Необходимо иметь в виду, что метаболические нарушения могут носить вторичный характер при тяжелом микробно-воспалительном процессе в почке.

При лечении важно определить не только степень активности процесса, характер течения заболевания, функциональное состояние почек, но и характер микрофлоры, выделенный из мочи до начала антибактериальной терапии. Поэтому наиболее важным для подбора адекватной терапии считается проведение микробиологического анализа мочи с определением чувствительности выделенного микробного агента к антибиотикам и уросептикам, наиболее часто применяемым для лечения ИМС.

С этих позиций важно выделить еще два понятия.

Симптоматическая бактериурия — присутствие в моче микроорганизмов в сочетании с клиническими симптомами воспалительного процесса в ОМС, по сути это вариант ИМС.

Бессимптомная бактериурия (изолированная, асимптоматическая) — наличие в моче персистенции микроорганизмов в диагностически значимом титре при отсутствии клинических и лабораторных симптомов воспалительного процесса в ОМС. По поводу бессимптомной бактериурии существуют различные точки зрения. По-видимому, оптимальным является, не прибегая к лечению, систематически наблюдать за состоянием органов мочевой системы. Появление лейкоцитурии будет сигналом необходимости антимикробной терапии, так как в этом случае речь идет о воспалительном процессе.

Диагностически значимой бактериурией считают [Вяжкова А.А., 1995; Гриценко В.А. и др., 1997; Коровина Н.А. и др., 2000]:

- наличие в моче, полученной из средней струи мочи, микроорганизмов одного вида в количестве 10^4 – 10^5 /мл и более;
- любое количество колоний микроорганизмов в 1 мл мочи, полученной путем надлобковой пункции;
- наличие в моче, полученной катетером, микроорганизмов одного вида в количестве 10^4 /мл и более;
- любое количество колоний микроорганизмов в 1 мл мочи, полученной одним из вышеперечисленных способов, при высеве протей, клебсиеллы, синегнойной палочки, штаммов с высоким уропатогенным потенциалом.

В педиатрической практике наиболее физиологичным является посев мочи из средней струи при свободном мочеиспускании. При этом необходимо тщательно вымыть руки, промежность и гениталии ребенка с мылом. Девочку подмывают спереди назад, а мальчику, по возможности, необходимо промыть препуциальный мешок. Для посева мочу собирают в стерильную пробирку, лучше утреннюю порцию. Катетеризацию мочевого пузыря в целях исследования мочевого осадка и для посева мочи используют только по строгим показаниям, чаще всего при острой задержке мочи. Она проводится после обработки промежности, стерильным катетером, из средней струи; надлобковая пункция мочевого пузыря в целях получения мочи для микробиологического исследования в России практически не применяется.

Микробиологическое исследование мочи оптимально проводить до начала антибактериальной терапии. В некоторых случаях при остром манифестном начале заболевания лечение начинается и только после этого получается ответ, говорящий о сущности микробной флоры. В любом случае знание о характере микробной флоры необходимо через 3–4 дня после начала антибактериальной терапии для перехода от эмпирического лечения к целенаправленному на выделенный микроорганизм. Повторное исследование целесообразно провести через 1–3 дня после окончания лечения. Пробы мочи должны быть доставлены в лабораторию в течение часа после ее забора и незамедлительно исследованы. В случае невозможности выполнить это условие, необходимо хранить мочу в холодильнике в закрытой стерильной посуде не более 24 ч.

Факторы риска развития ИМС у детей. Под факторами риска необходимо понимать причины и/или условия (внутренние и внешнесредовые), способствующие развитию ИМС при инвазии микроорганизмов:

- снижающие колонизационную резистентность макроорганизма и обеспечивающие формирование у него эндогенных источников потенциальных уропатогенов;
- способствующие проникновению бактерий в лимфо-кровеносную систему макроорганизма и приводящие к развитию бактериемии и инфицированию почек;
- облегчающие фиксацию уропатогенов в тубулоинтерстициальной ткани почек;
- структурные изменения в почечной паренхиме, благоприятствующие возникновению инфекционно-воспалительного процесса в почках.

Из эндогенных факторов риска развития ИМС большое значение имеют: патология ЖКТ и печени, наличие кишечной или вирусной инфекции, иммунодефицитные состояния, морфофункциональные нарушения органа. Среди экзогенных факторов выделяются: применение химиотерапевтических средств, стрессовые воздействия, экотоксиканты, тератогенные факторы при беременности.

Важные факторы риска развития ИМС:

- пузырно-мочеточниковый рефлюкс;
- незрелость и нарушение дифференцировки почечной ткани;
- дисфункция мочевого пузыря;

- нарушение внутривенного кровотока и лимфооттока;
- обменные нарушения;
- сегментарная гипоплазия мышц мочеточника;
- первичные и вторичные иммунодефицитные состояния;
- генетические факторы (имеется в виду неполноценность генов, определяющих недостаточную защиту организма от воздействия микробного агента);
- ятрогенные воздействия (катетеризация мочевого пузыря, введение рентгеноконтрастных препаратов, применение нефротоксичных лекарств и др.).

Этиология и патогенез. Этиологическим фактором развития ИМС у детей является уропатогенная микробная флора. Имеются особенности характера микробной флоры у детей с ИМС в зависимости от ряда факторов [Вялкова А.А. и др., 2002]:

- амбулаторная или нозокомиальная инфекция;
- от источника инфицирования и путей распространения инфекции;
- от возраста ребенка.

Многочисленные исследования последних десятилетий показали, что основным этиологическим фактором развития ПиН у детей и взрослых являются грамотрицательные микроорганизмы из семейства *Enterobacteriaceae*. Это прежде всего *E. coli*, которая высевается, по данным разных авторов, у 80–90% больных, реже — *Proteus spp.* (в 8% случаев) и *Klebsiella pneumoniae* (2–21%) [Вялкова А.А. и др., 2002; Thanassi M., 1997]. Значительно реже (5–20%) ИМС вызывается стафилококком и стрептококком. По данным многоцентровых исследований, кишечная палочка обнаруживается в 53% случаев [Игнатова М.С., Коровина Н.А., 2007].

Положительные результаты бактериологического исследования мочи удается получить не всегда. По данным А.В. Терещенко (1991), только у 75–85% больных ПиН при посеве мочи выявляется уропатогенная микробная флора. Отсутствие посева микробов может быть связано с переходом бактерий в *L*-формы и протопласты (*P*-формы), которые при ПиН у детей встречаются в 17% случаев. Возможным этиологическим фактором развития воспалительного процесса в тубулоинтерстиции нередко в последние годы оказываются хламидии, микоплазмы, уреаплазмы. Работа, проведенная в ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий» показала, что эти возбудители часто поражают органы мочевой системы при наличии нейрогенной дисфункции мочевого пузыря.

Основными факторами, обуславливающими патогенность микроорганизма, являются: адгезины, инвазины, импедины, токсины, поэтому при микробиологическом исследовании мочи больного ПиН необходимо определять не только вид возбудителя и его вирулентность, но и свойства микрофлоры — антилизисную, антикомплементарную активности [Вялкова А.А. и др., 2002].

Бактериальная инвазия при ПиН происходит восходящим (уриногенным), значительно реже гематогенным и лимфогенным путями.

Восходящий путь бактериальной инвазии более характерен для детей старше года, особенно для лиц женского пола. Предполагается, что вирулентные микроорганизмы проникают в мочевые пути из периуретральной и уретральной области за счет особенностей их строения. Вирулентность микроорганизмов связана с их способностью к адгезии. Высокая частота *E. coli* как этиологического фактора поражения мочевой системы любого уровня обусловлена особенностями ее строения, которые, с одной стороны, обеспечивают высокую адгезивность, с другой — токсичность. Эти свойства характерны прежде всего для вирулентных штаммов *E. coli* (по *O*-антигену — 1, 2, 4, 6, 75; по *K*-антигену — 1, 2, 3, 5, 12, 13). Высоковирулентные штаммы *E. coli* чаще вызывают развитие ПиН у детей. Основными факторами адгезии *E. coli* являются фимбрии и *X*-адгезин. Выделяют 2 типа фимбрий: 1-й тип (*D*-маннозочувствительный) и 2-й тип — *P*-фимбрии (*D*-маннозорезистентный), выявляемых у пациентов с ПиН. *P*-фимбрии участвуют в адгезии и внедрении микроорганизмов в мочевыводящие пути, *D*-фимбрии участвуют в размножении бактерий. *K*-антиген — это капсульный антиген (известно более 100 его разновидностей у *E. coli*), который, предположительно, обеспечивает резистентность микроорганизма к фагоцитозу и благодаря низкой иммуногенности плохо распознается иммунной системой макроорганизма. Все эти качества способствуют персистенции *E. coli* в организме. По *O*-антигену выделяют более 100 серотипов *E. coli*. *O*-антиген, являющийся липополисахаридом, входящим в состав наружной мембраны микроорганизма, обладает как адгезивными, так и токсическими свойствами. Важным фактором вирулентности *E. coli* является гемолизин, который представляет собой экстрацеллюлярный протеин, вызывающий лизис эритроцитов. Гемолизин — фактор роста микроорганизма и обеспечивает резистентность бактерий к антибиотикам. Бактериальный гликокаликс — тонкий слой гликопротеидов или полисахаридов, покрывающих бактериальную клетку — способствует адгезии микроорганизма и обеспечивает защиту от антибиотиков и фагоцитов. Флагеллы (жгутики) — фактор подвижности микроорганизма, который чаще выявляется при госпитальной мочевой инфекции. Жгутики — это спирально закрученные нити из белка-флагеллина, которые прикрепляются при помощи «крюка» к базальному тельцу, фиксированному в цитоплазматической мембране.

В последние годы появились сведения, что уропатогенность отдельных серотипов кишечных палочек обусловлена синтезом специфического белка в связи с локализацией в их геноме вирулентного гена — *USP*-гена [Jamamoto S. et al., 2001].

Гематогенный путь распространения инфекции в мочевой системе чаще наблюдается в период новорожденности, а также в старшем возрасте при септицемии, бактериальном эндокардите, гнойно-септических процессах и некоторых инфекционных заболеваниях. При гематогенном пути развития ПиН чаще высеваются грамположительные микроорганизмы и грибковая флора.

Лимфогенный путь распространения инфекции в мочевой системе обусловлен наличием тесной взаимосвязи между кишечником с одной стороны и моче-

вым трактом и почками с другой. При этом характерен высев из мочевых путей и кишечника *Enterobacteriaceae* и *Enterococcus*.

Исследования последних лет говорят о важной роли генетической предрасположенности к развитию микробно-воспалительного процесса в почке [Серова Г.А., Паунова С.С., 2007]. Определяемые мутации генов *PAX-2* и ангиотензина вносят свою лепту в возможность развития ИМС в связи с их участием в образовании пороков развития ОМС [Nimura F. et al., 2006]. При обследовании 265 детей с ИМС L. Arifoni и соавт. (2007) выявили значительное преобладание полиморфизма гена провоспалительного хемокина ИЛ-8 у больных с острым ПиН, подтвержденным ДМСА, по сравнению с детьми с ИМС без изменений в почках и здоровых детей при популяционном исследовании. Всё больше появляется данных, свидетельствующих о роли АТII как истинного провоспалительного цитокина в развитии ПиН [Ritz-Ortega M. et al., 2002]. Специальное внимание в последнее время обращается на простагландины, как сигнальные молекулы, способствующие клеточной пролиферации, дифференцировке клеток и апоптозу. В настоящее время уже известно, что биологически активные соединения: цитокины, гуморальные факторы роста, оксид азота, ИЛ, молекулы клеточной адгезии ICAM, VCAM влияют на возникновение воспалительной реакции, процессы клеточной пролиферации при воспалительном процессе в почке и осуществляют иммунорегуляцию [Gbadegesin R. et al., 2006]. Наибольшую роль среди различных биологически активных веществ играет ФНО- α , индуцирующий синтез острофазных белков и других провоспалительных соединений, например ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8. В пролонгировании воспалительной реакции принимает участие и ТФР- β , влияющий на пролиферацию, дифференцировку и рост ткани [Rovin B., 1999]. Исследования Н.А. Пекаревой и др. (2007) содержания в моче ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 и γ -интерферона показали, что даже при удачно проведенной операции по поводу стеноза лоханочно-мочеточникового соустья, осложненного ПиН, уровень цитокинов в моче сохраняется повышенным, что свидетельствует о продолжающемся микробно-воспалительном процессе в паренхиме почки. Экспериментальные исследования М. Swennson и соавт. (2008) выявили, что существенную роль в предупреждении развития микробно-воспалительного процесса в почках играют эпителиальные и нейтрофильные цитокины (*CXCR2*). Математическое моделирование активности противовоспалительных цитокинов показывает быстрое нарастание их количества даже у детей первых месяцев жизни, что сопровождается благоприятным развитием заболевания [Серова Г.А., 2008]. Можно предполагать, что медленное нарастание активности противовоспалительных цитокинов, по-видимому, особенность реактивности больного ребенка и может проявить себя в дальнейшей жизни повторными воспалительными заболеваниями.

Клиническая картина. Течение и клиническая картина ПиН зависят от возраста и пола ребенка, от пути проникновения инфекции в мочевую систему. При изучении течения ПиН у детей обращается внимание на состояние цитокинов в крови и моче. Выяснено, что у детей первых месяцев жизни степень поражения паренхимы почек коррелирует с уровнем ИЛ-6 [Roilidis E. et al., 1999]. По мнению К. Tullus и соавт. (1994), обнаружение ИЛ-6 и ИЛ-8 в моче

говорит о развитии именно ПиН, а не патологии нижних мочевых путей. У новорожденных острый ПиН чаще развивается при септическом состоянии, когда инфекция попадает в паренхиму почек.

При ПиН возможен длительный субфебрилитет. Кроме симптомов интоксикации может наблюдаться болевой абдоминальный синдром. Возможны нарушения мочеиспускания: дизурия и/или поллакиурия. Для ПиН типична пиурия: сочетание лейкоцитурии и бактериурии. Кроме того, возможна микропротеинурия и микрогематурия. Последняя косвенно свидетельствует о возможности вовлечения в патологический процесс слизистой мочевого пузыря.

К основным диагностическим критериям ПиН относятся:

- лихорадка, озноб;
- болевой синдром;
- возможны дизурические явления (чаще при сочетании с циститом);
- лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом;
- повышение СОЭ;
- бактериурия более 50 000 микробных тел в 1 мл;
- лейкоцитурия нейтрофильного характера.

Диагностика. Для диагностики ПиН, определения его активности, функционального состояния почек выделяют **обязательные лабораторные и инструментальные исследования.**

Лабораторные:

- общий и количественный (по Нечипоренко) анализы мочи;
- посев мочи на флору с количественной оценкой степени бактериурии и определения ее чувствительности к антибиотикам и уросептикам;
- клинический анализ крови;
- контроль диуреза, с определением ритма и объема спонтанных мочеиспусканий;
- определение в крови мочевины, креатинина, С-реактивного белка;
- биохимическое исследование мочи (суточная экскреция оксалатов, уратов, цистина, кальция);
- исследование рН, титруемой кислотности, экскреции аммиака в утренней моче;
- проба Зимницкого или определение осмолярности мочи;
- клиренс эндогенного креатинина и определение СКФ по Шварцу.

Инструментальные:

- измерение АД; оптимально с использованием СМАД;
- УЗИ органов мочевой системы (почек и мочевого пузыря с определением объема остаточной мочи).

Кроме обязательных исследований возможны, а в некоторых случаях необходимы **дополнительные исследования.**

Лабораторные:

- исследование мочи на грибы, вирусы, микобактерии туберкулеза;
- исследование осадка мочи и/или соскобов на хламидии, микоплазмы, уреоплазмы (ПЦР, культуральный, цитологический, серологический методы);

- морфология осадка мочи;
- показатели нестабильности канальцевых мембран: уровень перекиси, липидов, этаноламина, фосфоэтаноламина в суточной моче;
- антикристаллообразующая способность мочи;
- суточная экскреция белка с мочой;
- исследование Ig крови, Т- и В-субпопуляций лимфоцитов, секреторного IgA, состояния фагоцитоза;
- экскреция с мочой β_2 -микроглобулина, ретинол-связывающего белка, миоглобина;
- уропротеинограмма;
- определение ферментурии (аланинаминополипептидаза, лактатдегидрогеназа, γ -глутамилтранспептидаза, N-ацетил- β -D-глюкозаминидаза);
- проба с хлористым аммонием;
- ренин, ангиотензин I, альдостерон в плазме крови;

Инструментальные:

- ультразвуковая доплерография почечного кровотока;
- радионуклидные исследования (статическая и динамическая нефросцинтиграфия);
- рентгеноконтрастные исследования по показаниям (микционная цистография, экскреторная урография, экскреторная урография с фуросемидовым тестом);
- цистоуретроскопия (по показаниям);
- функциональные методы исследования мочевого пузыря, по показаниям (урофлоуметрия, цистометрия, профилометрия).

Обязательно для диагноза — определение пиурии (лейкоцитурии и бактериурии) и степени поражения тубулоинтерстициальной ткани почек. Обычно при ПиН выявляется либо аномалия строения ОМС, либо выраженные обменные нарушения, возможно их сочетание.

Осложнения пиелонефрита. Осложнения ПиН можно суммировать следующим образом:

- пиелонефритически сморщенная почка с развитием ХПН (наблюдается редко при тяжелых анатомических изменениях почечной структуры);
- гидронефротическая трансформация (чаще ПиН развивается при врожденной гидронефротической трансформации);
- гнойные осложнения: апостематозный нефрит, абсцессы, паранефрит, карбункул (наблюдаются редко, чаще урологами);
- нейротоксикоз;
- нефрогенная АГ у детей встречается редко, чаще имеет место артериальная гипотония, АГ развивается у взрослых больных с тяжелым, рецидивирующим ПиН;
- инфекционный нефролитиаз;
- бактериемический шок как проявление уросепсиса.

Дифференциальный диагноз. В ряде случаев, особенно при латентном течении болезни, возникают затруднения в установлении диагноза ПиН. Не-

обходимо дифференцировать с хроническим циститом, вульвитом, хотя их сочетания с ПиН весьма часты.

При отсутствии бактериурии проводится дифференциальный диагноз ПиН с ТИН, ГН с изолированным мочевым синдромом, туберкулезом почки. Такая необходимость возникает наиболее часто у детей со смешанным мочевым синдромом. При этом гематурия у детей с ПиН может быть обусловлена обменными нарушениями, геморрагическим циститом.

Принципы терапии пиелонефрита. *Режим.* Постельный режим необходим только в первые дни заболевания или обострения ПиН в случае выраженных симптомов интоксикации. Длительный постельный режим приводит к мышечной гипотонии.

Диета. Питание ребенка должно быть полноценным с достаточным количеством белков, жиров и углеводов. В период выраженных экстраренальных проявлений на короткий период времени ограничивается соль до 2–3 г/сут и белок — 1,5–2,0 г/кг/сут. Из рациона питания исключаются острые и соленые блюда, а также продукты, содержащие облигатные аллергены. Обычно назначается молочно-растительный стол с умеренным ограничением белка и соли.

Питьевой режим — высокожидкостный (при отсутствии острой обструкции или выраженного нарушения уродинамики, в том числе и за счет нефролитиаза) с использованием слабощелочных минеральных вод, клюквенного или брусничного морса.

Важным является соблюдение режима «регулярных», а при необходимости «принудительных» мочеиспусканий каждые 2–3 ч в зависимости от возраста и соблюдение ежедневного тщательного наружного туалета половых органов. Обязательно лечение баланита, баланопостита, вульвита, вульвовагинита, если они имеются.

Дезинтоксикационная терапия. При ПиН необходимость в применении инфузионной терапии возникает редко, в основном в случае выраженных симптомов интоксикации, при проявлениях нейротоксикоза, выраженном диспепсическом синдроме. Чаще всего такая необходимость возникает у детей раннего возраста. В целях дезинтоксикации используют 5% раствор глюкозы, реополиглюкин, гемодез, глюкозо-новокаиновую смесь. Обычно вводится не более 15–25 мл/кг/сут. Инфузионную терапию сочетают с дробным введением жидкости перорально в объеме 25–50 мл/кг/сут. При отсутствии обструкции мочевых путей и выраженного нарушения функции почек одновременно с инфузионной терапией используют петлевые диуретики: фуросемид, лазикс (1–2 мг/кг на введение).

В эксперименте на животных показано, что использование витамина Е на раннем этапе развития острого микробно-воспалительного процесса в почках проявляет превентивное действие, предупреждая развитие склеротических изменений в почечной ткани [Sadeghi Z. et al., 2008].

Антибактериальная терапия проводится с учетом характера и чувствительности выделенной микрофлоры, тяжести процесса, эффективности ранее проводимой терапии, возраста ребенка, сопутствующих заболеваний. При вы-

боре антибактериального препарата необходимо учитывать его способность создавать терапевтическую концентрацию в паренхиме почек и моче, функциональное состояние почек, наличие и характер аномалии ОМС, рН мочи. При подборе антибактериального средства обязательно помнить о возможной нефротоксичности и побочном действии препарата.

Антибактериальные препараты имеют три варианта механизма действия:

- 1) воздействие на клеточную стенку микроорганизма;
- 2) нарушение синтеза белка в бактериях;
- 3) изменение синтеза генетического материала в бактериальных клетках.

Структура клеточной стенки микроорганизма является основной мишенью противомикробного действия пенициллинов, цефалоспоринов, ванкомицина, полимиксина, аминогликозидов. Тетрациклины, макролиды, аминогликозиды нарушают синтез белка в бактериальных клетках. На синтез генетического материала оказывают влияние хинолоны, рифампицин, нитрофураны.

При лечении антибактериальными препаратами необходимо учитывать преимущественное их действие на разные группы микроорганизмов (табл. 25.2).

Таблица 25.2

Спектр противомикробного действия отдельных групп антибиотиков

Микробная флора	Антибактериальные препараты
Грамположительные и грамотрицательные кокки и грамположительные палочки (коринебактерии, клостридии)	Цефалоспорины I поколения, пенициллин, феноксиметилпенициллин, бициллины, пенициллиназоустойчивые пенициллины (<i>оксациллин, метициллин</i>), макролиды (<i>макропен, сумамед, рулид, джозамицин, рокситГЕКСАЛ</i> и др.); ванкомицин, линкомицин
Грамположительные и грамотрицательные кокки и палочки	Цефалоспорины II поколения, хлорамфеникол, тетрациклины, аминогликозиды, полусинтетические пенициллины (<i>ампициллин, карбенициллин, азлоциллин, флемоксин солютаб</i> и др.), защищенные пенициллины (<i>флемоклав солютаб, аугментин, амоксиклав</i> и др.)
Грамотрицательные кокки и палочки	Цефалоспорины III поколения, полимиксины

Нерациональная и необоснованная антибактериальная терапия, частое, бесконтрольное использование антибактериальных препаратов, особенно в домашних условиях, нерациональное сочетание различных антибиотиков между собой или с химиопрепаратами, госпитализм — приводят к росту числа резистентной микрофлоры.

Чаще всего резистентность к антибиотикам объясняется изменением биологических свойств микроорганизмов и продукцией ими β -лактамаз, разрушающих антибиотики. В настоящее время установлено, что от 20–30 до 47–71% кишечных палочек, 58–100% клебсиелл, 10–20% синегнойных палочек, 23% протей, 80% стафилококков продуцируют β -лактамазы и резистентны к незащищенным пенициллинам [Коровина Н.А. и др., 2002]. Микробная резистентность к антибиотикам развивается в связи с обменом генетическим материалом между микроорганизмами, в том числе и различного вида.

Лечение первого эпизода ИМС, включая ПиН. У большинства больных с острой ИМС «стартовая» антибактериальная терапия является эмпирической, т.е. основывается на знаниях этиологической характеристики наиболее вероятных возбудителей и их потенциальной чувствительности к данному препарату, поскольку посев мочи и определение чувствительности требуют времени, а начало терапии откладывать недопустимо. При отсутствии клинического эффекта через 3 дня эмпирической терапии проводится ее коррекция со сменой антибиотика с учетом полученных данных о характере микробной флоры и ее чувствительности к антибактериальным препаратам. В настоящее время стартовая эмпирическая терапия чаще всего начинается с амоксициллина или защищенных аминопенициллинов (аугментин, амоксиклав, флемоклав солиутаб и др.).

Форма выпуска препарата *флемоклав солиутаб* (диспергируемые таблетки) обеспечивает удобство приема. Таблетку можно принять целиком или растворить в воде, приготовив сироп либо суспензию с приятным фруктовым вкусом. Препарат принимается в начале приема пищи. Взрослым и детям с массой тела более 40 кг назначается по 0,5 г/125 мг 3 раза в сутки. Для детей от 3 до 12 лет суточная доза 20–30 мг/кг амоксициллина и 5–7,5 мг/кг клавулановой кислоты. При тяжелых инфекциях дозы можно удваивать.

При легком течении ПиН предпочтение отдается оральному пути введения антибиотика или химиопрепарата. В последние годы на фармацевтическом рынке России появилось много детских форм антибиотиков в виде сиропа, суспензии, которые отличаются хорошей всасываемостью из ЖКТ и приятными вкусовыми качествами.

Парентеральный путь введения антибиотика используется при тяжелом и среднетяжелом течении ПиН с последующим переводом на оральный путь. При этом возможно применение короткого (3–5-дневного) курса в/в или в/м введения антибиотика с последующим переводом на пероральный прием препарата из этой же группы («ступенчатая терапия»). При этом целесообразно сочетание антибиотиков одной группы: зинацеф аксетил — зиннат; цефамандол — цеклор; фортум, роцефин, клафоран — цедекс; аугментин в/в — аугментин *per os* [Коровина Н.А. и др., 2000; 2003].

Из цефалоспоринов III поколения в нефрологической практике широко применяется роцефин — препарат широкого спектра действия с длительным периодом полувыведения. Его преимущества: оптимальный режим дозирования — один раз в сутки в/в или в/м, низкий уровень природной и приобретенной резистентности, высокий профиль безопасности — двойной компенсаторный путь выведения.

В тяжелых случаях может применяться комбинированная антибактериальная терапия. При этом следует учитывать, что комбинировать необходимо антибактериальные препараты с синергическим действием. Потенцируют действие друг друга (синергисты): пенициллины и аминогликозиды, цефалоспорины и пенициллины, цефалоспорины и аминогликозиды. Антагонистами являются: пенициллины и левомецетин, пенициллины и тетрациклины, макролиды и левомецетин.

Комбинированная антибактериальная терапия у детей с ПиН применяется по следующим показаниям:

- тяжелое течение ПиН с выраженной интоксикацией;
- для преодоления полирезистентности микроорганизмов к антибиотикам (особенно при терапии «проблемных» инфекций, вызванных протеем, синегнойной палочкой, клебсиеллой и др.);
- для воздействия на внутриклеточно расположенные микроорганизмы (хламидии, микоплазмы, уреоплазмы);
- для уменьшения токсического действия некоторых антибиотиков.

В клинической практике чаще всего комбинированная антибактериальная терапия применяется для расширения спектра антимикробного действия, что особенно важно при отсутствии данных о возбудителе. При комбинации двух препаратов необходимо одновременно использовать бактерицидные антибактериальные средства с бактерицидными, а препараты бактериостатического действия комбинировать с аналогичными.

При лечении детей с ПиН необходимо учитывать нефротоксичность препарата. Наименее нефротоксичными являются эритромицин, препараты группы пенициллина и цефалоспорины; умеренно нефротоксичными — гентамицин, тетрациклин, выраженной нефротоксичностью обладают канамицин, мономицин, полимиксин. При назначении аминогликозидов необходимо помнить и об их ототоксическом действии.

Лечение первого эпизода острого ПиН у детей, как в домашних, так и в стационарных условиях, должно начаться немедленно с назначения антибактериального препарата. Проводятся исследования совместного применения антибиотиков с дексаметазоном при остром с высокой температурой течении ПиН [Sharifian N. et al., 2008]. При этом происходит значительное снижение уровня ИЛ-6 и ИЛ-8 и одновременно уменьшается возможность склерозирования почечной ткани. В случаях легкого или среднетяжелого течения первого эпизода ПиН у детей препаратами первого выбора являются амоксициллин или защищенные пенициллины (амоксиклав, аугментин, флемоклав солютаб), а при их непереносимости — пероральные цефалоспорины II–III поколения или комбинированные сульфаниламиды (ко-тримоксазол, бисептол, бактрим). Минимальная длительность курса лечения 7–10 дней.

По мнению С.В. Мальцева и соавт. (2007), которые провели клинические наблюдения и микробиологические исследования у 274 детей с различными формами ПиН, оптимальной стартовой терапией оказываются цефалоспорины III и IV поколений. Возможно применение фторхинолонов, но у детей после 14 лет.

В случае развития клинико-лабораторной ремиссии проводится второй курс лечения химиопрепаратом. В этих случаях препаратом выбора являются производные нитрофурана (фурагин, фурамаг) или один из химиопрепаратов, к которому была выявлена чувствительность микроорганизма по данным антибиотикограммы. Длительность поддерживающей терапии определяется в большей мере наличием пороков развития ОМС. В ряде случаев она должна быть не менее 6–24 мес.

В последнее время все шире при лечении ИМС используется новый нитрофурановый препарат фурамаг в дозе 5 мг/кг/сут. В состав фурамага входят растворимая калиевая соль фуразидина и карбонат магния основной в соотношении 1:1, что обеспечивает более высокую биодоступность и лучшую переносимость препарата по сравнению с другими нитрофурановыми препаратами. Концентрация фурагина в моче в 3 раза выше после приема фурамага, чем фурагина. В моче достигаются высокие концентрации калиевой соли фурагина, превышающие бактериостатические более чем в 50 раз. Максимальная концентрация калиевой соли фурагина в моче определяется через 3–4 ч после приема препарата внутрь и поддерживается на высоком уровне до 6 ч [Падейская Н.Е., 2004]. Проведенные сравнительные исследования эффективности противорецидивной терапии на протяжении 6 мес. фурагином (1,5 мг/кг) и фурамагом (1,5 мг/кг) однократно на ночь у детей с рецидивирующей ИМС (включая ПиН) показали, что при использовании фурамага вдвое реже наблюдались рецидивы ПиН в период проведения противорецидивной терапии (0,1 и 0,21 рецидивов из расчета на 1 ребенка соответственно). В группе детей, получавших фурамаг по сравнению с фурагином в 2,5 раза реже по окончании курса противорецидивной терапии возникают рецидивы (0,08 и 0,2 рецидивов из расчета на 1 ребенка соответственно) [Шатохина О.В., 2006].

В последние годы реже стали использоваться для лечения ПиН у детей препараты налидиксовой кислоты (невиграмон, неграм) из-за их довольно узкого спектра действия (только на грамотрицательную флору) и побочных явлений. Широким спектром антибактериальной активности обладают пипемидиновая кислота (палин, пимидель) и производные оксолиновой кислоты (грамурин). Палин назначается внутрь детям 1–15 лет в дозе 15 мг/кг/сут в 2 приема. При необходимости разовая доза может быть увеличена до 600 мг. Продолжительность лечения – 10 дней и более. В ряде случаев эффективно включать в комплекс антибактериальной терапии (при 1-м или 2-м курсе антибиотикотерапии) или в качестве противорецидивных препаратов по достижении ремиссии фитопрепараты (цистон, канефрон Н, фитолизин).

Цистон (HIMAL, AYA DRUG Co) – это комплексный растительный препарат, в состав которого входят 9 компонентов (табл. 25.3).

Таблица 25.3

Характеристика состава цистона

Латинской название	Русское название	Количество, мг
Didymocarpus pedicellata	Двушлудник стебельковый	65
Saxifraga ligulata	Камнеломка язычковая	49
Rubia cordifolia	Марена сердцелистная	16
Cyperus scariosus	Сыть пленчатая	16
Achyranthes aspera	Соломоцвет шероховатый	16
Onosma bracteatum	Оносма прицветковая	16
Vernonia cinerea	Вернония пепельная	16
Shilajeet	Мумие	13
Hajrul yahood blashma	Извести силикат	16

Фармакологическое действие цистона: оказывает бактериостатическое и бактерицидное действие, особенно в отношении *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli* и других грамотрицательных бактерий. Противомикробный эффект цистона наиболее выражен при рН мочи 6–7.

Канефрон Н — лекарственное средство, содержащее экстракты золототысячника, любистока, розмарина и 19 об. % спирта (см. главу 23). Может использоваться как в активной стадии в комбинации с антибактериальными средствами, так и в качестве поддерживающей противорецидивной терапии. А.В. Сукало и соавт. (2004) показали высокую эффективность канефрона Н у детей с ПиН как при его использовании в комбинации с антибиотиками, так и в дальнейшем для противорецидивного лечения ПиН каждые 2 нед. на протяжении 2–4 мес.

Фитолизин — комплексный растительный препарат, обладающий мочегонным, противомикробным, спазмолитическим и противовоспалительным действием. Назначают по 1– $\frac{1}{4}$ ч. л. пасты, растворенной в $\frac{1}{2}$ стакана теплой воды, 3 раза в день повторными курсами по 2–4 нед.

Лечение рецидивов ПиН. В отношении частоты, характера и длительности противорецидивной терапии у детей с рецидивирующим течением ПиН единой тактики не существует. Н.А. Коровина и соавт. (2003), М.М. Хаджиалиева и соавт. (2006) рекомендуют при обострениях ПиН в течение 4–6 нед. проводить активную антибактериальную терапию с последующим переходом на один из следующих вариантов лечения:

- 2 нед. в полной курсовой дозе (фурагин 6–8 мг/кг/сут), затем 4 нед. — половинную дозу в 2 приема, затем половину суточной дозы на ночь 3 мес.
- 2 нед. фурагин в полной курсовой дозе, затем 4–8 нед. — $\frac{1}{2}$ – $\frac{1}{3}$ дозы.
- $\frac{1}{2}$ или $\frac{1}{3}$ дозы фурагина или фурамага использовать в течение 1–2 лет как профилактическое средство при обструктивном ПиН.

Аналогично фурагину может использоваться фурамаг с меньшим количеством осложнений.

Имеющиеся различия структуры «амбулаторной» и «стационарной» флоры, ее чувствительности к антибиотикам требуют различного подхода к терапии. Нозокомиальная флора требует назначения антибактериальных препаратов, обладающих высокой эффективностью против «резистентных штаммов».

В поликлинических условиях в дебюте заболевания, при рецидивах уроренальной инфекции или при амбулаторном долечивании ребенка после выписки из стационара в лечении целесообразно использовать сульфаниламидные препараты (бисептол), нитрофурановые препараты, препараты налидиксиновой кислоты и хинолоны, полусинтетические пенициллины (амоксциллин, флемоксин солютаб), в том числе и защищенные (амоксиклав, аугментин), пероральные цефалоспориновые препараты II–III поколений.

При стационарном лечении используются парентеральные и пероральные цефалоспорины II–III поколения, аминогликозиды, защищенные пенициллины. В тяжелых случаях применяются карбапенемы, монобактамы, фторхинолоны (детям старшего возраста).

Алгоритм терапии:

- при обострении ПиН требуется назначение антибактериальных препаратов обычно в течение 2–3 нед., в ряде случаев при сохранении пиурии и/или лейкоцитурии курс лечения продлевается до 4 нед. со сменой препаратов в соответствии с чувствительностью выделенной флоры; смена препаратов происходит каждые 10–14 дней или в случае отсутствия эффекта от терапии в течение 3–5 дней с учетом характера выделенной микрофлоры и ее чувствительности к антибиотикам;
- при условии стойкой ремиссии обструктивного ПиН в течение еще 4–8 нед. продолжают поддерживающую терапию сульфаниламидами или нитрофурановыми препаратами на протяжении не менее 6 мес., а в некоторых случаях и дольше.

Из сульфаниламидных препаратов для противорецидивного лечения ПиН лучше всего использовать бисептол.

Длительные непрерывные схемы терапии применяются у детей с часто или непрерывно рецидивирующим ПиН. Чаще это наблюдается у пациентов с вторичным обструктивным ПиН, например при ПМР, а также в случае тяжелых иммунодефицитных состояний [Длин В.В., 1996].

Дети с асимптоматической бактериурией подлежат диспансерному наблюдению и регулярному контролю анализов мочи и посевов мочи до исчезновения бактериурии. Однако в случае выявления у детей в посевах мочи протей, клебсиеллы, синегнойной палочки, учитывая их высокую патогенность для почечной ткани, необходимо проводить лечение, используя бактериофаги изолированно или в сочетании с иммуномодулирующей терапией, например вифероном, иммуналом, ликопидом.

В случае наличия у ребенка с ПиН тяжелой аномалии ОМС такой пациент ведется совместно с урологом и решается вопрос о тактике лечения и необходимости оперативного или эндоскопического вмешательства. При тяжелой инфравезикальной обструкции, выраженной гипотонии мочевого пузыря, тяжелого одно- или двустороннего нарушения уродинамики в вышележащих отделах мочевых путей (мегауретер, ПМР, гидронефроз и др.) целесообразна установка урологом постоянного катетера на 5–7 дней.

ПиН, который развился у ребенка при наличии метаболических нарушений, требует проведения как длительной антибактериальной терапии, так и коррекции дисметаболической нефропатии (см. главу 23).

Особенности применения антибактериальных препаратов у детей со сниженной функцией почек. Перед назначением антибактериального препарата детям с нарушенной функцией почек доза уменьшается при снижении СКФ более чем на 50%. Это касается прежде всего полусинтетических пенициллинов и цефалоспоринов.

У детей с тяжелым ПиН показано применение в комплексной терапии средств, улучшающих микроциркуляцию, рекомендуется назначать антиоксиданты. Применяют также средства для коррекции вторичной митохондриальной недостаточности (препараты коэнзима Q, эль-карнитина).

В лечении ИМС большое место занимают бактериофаги. Чаще к ним прибегают при устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам.

В настоящее время существует множество препаратов, выполняющих функции бактериофагов:

- монокомпонентные или комбинированные бактериофаги;
- микробы-антагонисты на основе лактобактерий (лактосодержащие пробиотики);
- «Биологические нормализаторы» сапрофитной флоры: бактисубтил, споробактерин, биоспорин, эвита, энтерол;
- пробиотики метаболитного типа.

При лечении резистентных и часто рецидивирующих вариантов ПиН подбирают фаги с учетом вида и серотипа выделенного микроорганизма.

В клинической практике используют в основном 5 вариантов готовых фагов:

- 1) бактериофаг *Coli* жидкий. Применяют для лечения инфекций, вызванных кишечной палочкой;
- 2) бактериофаг *Coli*-протейный жидкий. Смесь бактериофагов, активных в отношении наиболее распространенных серогрупп энтеропатогенных кишечных палочек (0111, 055, 044, 020/145/, 026, 0124, 0125) и протей (*mirabilis* и *vulgaris*). Применяют для лечения детей (начиная с 6-месячного возраста) с кишечными инфекциями, вызванными энтеропатогенными штаммами кишечной палочки и протеем;
- 3) бактериофаг комбинированный жидкий, пиобактериофаг. Применяют для лечения и профилактики инфекций, вызванных стафилококками, стрептококками, кишечной палочкой, *Pseudomonas aeruginosa*, протеем;
- 4) бактериофаг протейный жидкий содержит фаги, активные в отношении *Proteus vulgaris* и *Proteus mirabilis*;
- 5) бактериофаг *Pseudomonas aeruginosa* применяют для лечения инфекций, вызванных синегнойной палочкой.

При циститах вышеуказанные бактериофаги вводят в мочевого пузырь в объеме до 200 мл, в случае необходимости повторно 3–4 раза/48 ч. Одновременно препарат можно вводить п/к или в/м в возрастающих дозах (0,5–1; 1,5–2 мл) 3–5 раз ежедневно или через день.

Один из наиболее известных представителей группы комплексных пробиотических препаратов (2 группа) является *Линекс*. В состав препарата входят 3 бактерии, имеющиеся в естественной микрофлоре кишечника, — лактобактерии, бифидобактерии и нетоксигенный молочнокислый стрептококк (табл. 25.4).

Таблица 25.4

Бактериальные штаммы и их количество в препарате Линекс

Штамм	Количество микроорганизмов
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Минимум 3×10^6 КОЕ/капсула
<i>Bifidobacterium infantis</i>	Минимум $4,5 \times 10^6$ КОЕ/капсула
<i>Streptococcus faecium</i>	От $4,5 \times 10^6$ до $4,5 \times 10^7$ КОЕ/капсула

Эти бактерии, продуцируя молочную кислоту, создают в кишечнике кислую среду, которая неблагоприятна для размножения и персистенции патогенных микроорганизмов, что позволяет говорить о пробиотическом действии препарата.

Препарат Линекс обладает и некоторыми ферментативными свойствами. Очень важно, что он содержит те виды бифидо- и лактобактерий, которые необходимы детскому организму и выделены из кишечника здорового человека. Учитывая особенности распределения микрофлоры на протяжении ЖКТ — преобладание лактобактерий и молочнокислого стрептококка в тонкой, а бифидобактерий — в толстой кишке, препарат обеспечивает поступление микрофлоры адресно и в оптимальных соотношениях. Важной особенностью микроорганизмов, входящих в состав препарата, является их устойчивость к антибиотикам и химиотерапевтическим средствам. Это обстоятельство позволяет применять Линекс при приеме антибиотиков.

Кипацид (Россия). Препарат содержит комплексный иммуноглобулин поливалентный, в состав которого входят антитела класса А, М и G к пилеллам, сальмонеллам, эшерихиям, ротавирусам, стафилококкам и *Lactobacillus acidophilus*, применяется в течение 7–10 дней.

К группе «биологических нормализаторов» сапрофитной флоры относятся пробиотики из апатогенных представителей родов *Bacillus*, *Aerococcus* и *Saccharomyces*. Из спорообразующих бацилл готовят препараты бактисубтил, флони-вин, споробактерин, бактиспорин и биоспорин, из *Aerococcus viridans* — А-бактерин и на основе *Saccharomyces boulardii* — энтерол. Эти препараты с помощью протеолитических и фибринолитических ферментов очищают воспалительные очаги от некротических тканей.

Пробиотики метаболитного типа («алиментарные фармакобиотики») являются новой группой препаратов, созданной на основе компонентов микробных клеток или их метаболитов — пробиотиков метаболитного типа. Хилак® форте — первый представитель группы пробиотиков метаболитного типа. В его состав входят оптимизированный набор продуктов метаболической активности пробиотических штаммов лактобацилл и нормальных микроорганизмов кишечника. Важным является то, что препарат совместим с приемом антибиотиков.

В дальнейшем после исчезновения патогенной или условно-патогенной микрофлоры назначают препараты на основе бифидобактерий:

- монокомпонентные — бифидумбактерин;
- поликомпонентные — бификол, бифиформ;
- комбинированные и сорбированные — бифилиз, бифидумбактерин форте, пробифор.

В ряде случаев у детей с ПИН возникает необходимость применения иммунокорректирующей терапии: виферон, лизоцим, ликопид, индукторы интерфероногенеза (анаферон, циклоферон и др.), при выраженном нарушении фагоцитоза — левамизол.

Виферон назначается в свечах ректально 2 раза в день в течение 10 дней, затем прерывистым курсом через день по 1 свече на ночь 4–6 нед. Дозировка виферона зависит от возраста ребенка: детям до 7 лет назначают суппозитории

виферона, содержащие 150 тыс. МЕ человеческого рекомбинантного α_2 -интерферона; от 7 до 14 лет — 500 тыс. МЕ; старше 14 лет — 1 млн МЕ.

Фитотерапия, включая наборы трав и официальные комбинированные препараты, может включаться в комплексную терапию ПиН, чаще применяется в период реконвалесценции (табл. 25.5).

Таблица 25.5

Характеристика сборов из лекарственных растений
(Игнатова М.С., Коровина Н.А., 1982 г., с изменениями)

№ сбора	Название травы	Механизм действия	Выраженность свойств
1	Зверобой продырявленный Полевой хвощ Толокнянка Крапива Тысячелистник	Антисептическое	+++++
		Вяжущее	+++
		Диуретическое	++++
		Желчегонное	+
		Кровоостанавливающее	+++
		Противовоспалительное	+++++
		Регенерирующее	+++
		Тонизирующее	++
2	Зверобой продырявленный Мать-и-мачеха Шиповник Ячмень обыкновенный Клевер пашенный (или василек полевой) Толокнянка	Антисептическое	+++
		Вяжущее	++
		Диуретическое	+++
		Желчегонное	+++
		Кровоостанавливающее	++
		Обволакивающее	+
		Противовоспалительное	+++++
		Регенерирующее	++
		Тонизирующее	+++
3	Зверобой продырявленный Крапива Брусничный лист Золототысячник зонтичный Шиповник	Антисептическое	+++++
		Вяжущее	++
		Диуретическое	++
		Желчегонное	+
		Кровоостанавливающее	+++
		Противовоспалительное	++++
		Регенерирующее	++++
		Тонизирующее	++++

Санаторно-курортное лечение. Детям с рецидивирующим ПиН показано лечение в нефрологических санаториях своей климатической зоны. При наличии стойкой ремиссии и в случае дисметаболического ПиН возможно лечение в других климатических зонах, например в Железноводске.

Вакцинопрофилактика детей с ПиН:

- вакцинопрофилактика дифтерии и столбняка проводится через 4–5 мес. ремиссии, в эпидочагах — индивидуально;
- вакцинопрофилактика коклюша, полиомиелита, кори, эпидемического паротита, краснухи, вирусного гепатита В, гриппа — в период ремиссии длительностью не менее 1–2 мес.;
- при часто рецидивирующем ПиН возможно проведение вакцинации одновременно с применением фурановых препаратов: до вакцинации 5–7 дней, после вакцинации в дозе 2 мг/кг/сут на ночь 2–3 нед.

ЦИСТИТЫ У ДЕТЕЙ

Цистит — неспецифический микробно-воспалительный процесс в слизистой оболочке и подслизистом слое мочевого пузыря, сопровождающийся нарушением его функции. Циститом в 3–5 раз чаще болеют девочки, особенно в школьном возрасте, что связано с анатомическими особенностями строения мочеполовой системы и близким расположением резервуаров инфекции.

Этиология и патогенез. В норме уротелий мочевого пузыря обладает высокими защитными свойствами. Для развития цистита кроме инфекционного фактора должны быть и соответствующие предрасполагающие факторы, влияющие на состояние макроорганизма:

- нарушение уродинамики нижних мочевых путей;
- нарушение защитных свойств уротелия мочевого пузыря — при дисметаболических нарушениях, токсических, включая лекарственное, экологическое, яды и др., гиповитаминозы, нарушение синтеза IgA;
- гипоксия мочевого пузыря за счет нарушения кровообращения в малом тазу;
- ятрогенный фактор: лекарственные препараты, в том числе и введенные в полость мочевого пузыря;
- снижение иммунобиологической защиты макроорганизма: переохлаждение, тяжелые инфекционные заболевания, гиповитаминоз, длительное обездвиживание и т.д.

Воспалительный процесс в мочевом пузыре могут вызывать инфекционные агенты: бактериальные (кишечная палочка, протей, клебсиелла, синегнойная палочка, стрептококки, стафилококки, хламидии, уреаплазма, микоплазма, гонококки, трихомонады и др.), вирусные (аденовирус, вирусы из семейства *Herpesviridae*, парагриппа), грибковые (чаще грибки из рода *Candida*). Цистит может быть связан с воздействием химических, токсических, радиационных и лекарственных веществ. Из последних для нефролога важно знать возможность развития геморрагического цистита у детей с ГН, получающих ЦФ.

Проникновение инфекции в мочевой пузырь может происходить 5 путями: восходящим, нисходящим, контактным, лимфогенным и гематогенным.

Воспалительный процесс в слизистой оболочке мочевого пузыря может быть очаговым и диффузным. Излюбленной локализацией очагового цистита является область шейки мочевого пузыря (пришеечный цистит) и область мочепузырного треугольника (треугольник Лъето) — тригонит.

Классификация. В клинической практике отечественные детские урологи и нефрологи чаще всего применяют классификацию А.В. Люлько и соавт. (табл. 25.6).

Таблица 25.6

Классификация циститов у детей (по А.В. Люлько и соавт., 1983)

По патогенезу	По этиологии	По распространенности	По течению	По характеру морфологических изменений
Первичные Вторичные	Инфекционный (неспецифический и специфический) Химический Термический Токсический Лекарственный Алиментарный Неврогенный Радиационный Инволюционный Послеоперационный Паразитарный	Диффузный (тотальный) Очаговый	Острый Хронический Латентный Рецидивирующий	Катаральный Геморрагический Грануляционный Фибринозный Язвенный Гангренозный (некротический) Флегмонозный Полипозный Кистозный Инкрустирующий Некротический

Клиническая картина. У большинства детей с острым циститом и у части с обострением хронического наблюдается расстройство мочеиспускания в виде появления императивных позывов, поллакиурии, дизурии. Императивные позывы не всегда завершаются мочеиспусканием. Во время мочеиспускания резко усиливаются боли над лобком и в области наружных половых органов за счет сокращения вовлеченного в процесс мочепузырного треугольника. В некоторых случаях появляются затруднения в конце акта мочеиспускания (странгурия), дневное и/или ночное недержание мочи. У детей старшего возраста отмечаются жалобы на боли в области лона или боли в конце мочеиспускания. В некоторых случаях у детей, чаще это более заметно у мальчиков, отмечается появление капелек свежей крови в конце мочеиспускания. У части детей отмечается обратное явление — редкое мочеиспускание или задержка его. Это связано со спазмом наружного уретрального сфинктера и мышц тазового дна, а также со страхом детей перед болью. Мочевой синдром при цистите часто имеет смешанный характер. Лейкоцитурия обычно сочетается с бактериурией, может быть различной степени выраженности, нередко наблюдаются микрогематурия, микропротеинурия. В случаях макрогематурии необходимо исключать опухолевый процесс, полипы и изъязвления, МКБ, а также макрогематурию, обусловленную разнообразными заболеваниями вышележащих отделов мочевой системы.

При цистите чаще наблюдается малосимптомное течение с периодами обострения. Он часто сочетается с ПиН, поэтому при наличии пиурии всегда необходимо исключать ПиН. Упорный характер расстройств акта мочеиспускания при рецидивирующем цистите нередко наблюдается при дисфункции мочевого пузыря гиперрефлекторного типа [Державин В.М. и др., 1984].

Диагностика. Всем больным показано УЗИ ОМС и определение состояния детрузора и содержимого «физиологически» наполненного мочевого пузыря. Для цистита характерно утолщение слизистой мочевого пузыря и взвесь в мочевом пузыре. Как правило, имеет место наличие остаточной мочи.

Ритм мочеиспускания, уродинамические исследования и микционную цистографию целесообразно проводить после исчезновения острых проявлений заболевания и при нормализации анализов мочи. К сожалению, микционная цистография не может подтвердить диагноз цистита, так как такие признаки, как трабекулярность и/или зазубренность контуров мочевого пузыря или изменение его формы не являются специфическими и часто встречаются при отсутствии цистита у детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря. Поэтому только цистоскопическое исследование мочевого пузыря позволяет верифицировать диагноз цистита и определить характер повреждения слизистой. Эндоскопическое обследование проводится в стадии стихания воспалительного процесса или в стадии ремиссии. У девочек до 5–7 лет и у мальчиков до 10–12 лет исследование осуществляется под наркозом. Микционная цистография, эндоскопические исследования проводятся при использовании уросептиков. Предпочтение отдается в настоящее время монуралу, который дается за сутки до и через сутки после исследования [Белобородова Н.В. и др., 1998].

Терапия. Лечение острого цистита сводится к назначению постельного режима, обильного питья, ограничения острой и раздражающей пищи. Показано местное использование тепловых процедур (грелку на надлобковую область, парафиновые аппликации и т.д.) и общее согревание, включая теплые ножные ванны. Внутрь назначают антиспастические и обезболивающие средства (но-шпа, спазмалгон, беладонна, баралгин). При этом подбирают препараты, создающие высокую концентрацию в мочевом пузыре. Это уросептики: нитрофураны, производные налидиксовой кислоты и комбинированные сульфаниламидные препараты (бисептол).

Для лечения острого неосложненного цистита широко применяется *монурал* (фосфомицина трометамол). Монурал принимается внутрь, лучше перед сном, после опорожнения мочевого пузыря. Препарат рекомендуется детям с годовалого возраста по 2 г, старшим детям по 3 г 1 раз в сутки в течение 1–2 дней. Использование антибиотиков при остром цистите показано в тех случаях, когда подозревается сочетание цистита с ПИН. По данным Н.А. Коровиной и соавт. (2003), в качестве эмпирической терапии острого цистита могут быть использованы защищенные пенициллины на основе амоксициллина с клавулановой кислотой и пероральные цефалоспорины II–III поколения на срок не менее 7 дней.

Использование *уросептиков* при остром неосложненном цистите приводит к ремиссии, как правило, в течение 4–7 дней. В тех случаях, когда не удается достичь эффекта от вышеуказанной терапии в течение 48–72 ч, необходимо провести комплексное обследование ребенка для верификации диагноза и выявления причин неэффективности проводимой антибактериальной терапии.

Наиболее частой причиной развития хронического цистита является наличие нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, что требует соответствующего лечения.

Режим, диетотерапия и используемые антибактериальные препараты. При цистите, склонном к рецидивированию, обычно требуется пролонгированная антибактериальная терапия. В этих случаях используют смену препаратов с учетом чувствительности выделенной микрофлоры к антибактериальным препаратам, а при выявлении микст-инфекции внутриклеточными микроорганизмами проводится длительный (14–16 дней) курс лечения современными макролидами: джозамицином, макропеном, рулидом.

В настоящее время для лечения урогенитальных инфекций, особенно хламидиоза, рекомендуется трехэтапное лечение:

- 1-й этап — иммуномодулирующая терапия (тималин, тимоген, виферон, циклоферон, ридостин, ликопид);
- 2-й этап — антибиотикотерапия:
 - макролиды, имея в виду, что азитромицин (сумамед) и рокситромицин обладают низкой токсичностью и стимулируют фагоцитоз;
 - фторхинолоны у детей старшего возраста — офлоксацин (таривид), норфлоксацин (норилет);
 - длительность антибактериальной терапии составляет 10–21 день. Длительность лечения обусловлена тем, что необходимо перекрыть 4–6 циклов развития паразита (цикл составляет 48–72 ч);
- 3-й этап — лечение дисбактериоза с применением пробиотиков внутрь и местно.

При лечении гарднереллеза эффективно использование метронидазола. При лечении микоплазмоза и уреаплазменной инфекции длительность терапии — 10–14 дней [Исаков В.А. и др., 2004]. В ряде случаев для профилактики рецидивирования цистита используется курс поддерживающей терапии нитрофуранами (фурагин, фурамаг), как при ПИН.

Основой лечения хронических циститов является местное лечение с использованием различных антисептических препаратов. Целесообразно начинать лечение с введения антибиотиков и антисептиков (аминогликозиды, 5% диоксин, салафур, 0,02% водный раствор хлоргексидина, томицид и др.). Объем инстилляций — 15–20 мл, количество процедур 8–10. В последующем для инстилляций можно использовать прижигающие растворы. Применяют введение масла облепихи, шиповника, синтомициновую эмульсию и др. При катаральном и геморрагическом цистите рекомендуется применять инстилляцию масляных растворов, а при гранулярных циститах — прижигающие препараты.

Лечение геморрагического цистита у больных, получавших ЦФ, включает:

- стимуляцию частого мочеиспускания за счет повышенного потребления жидкости;
- для снижения токсического действия на слизистую оболочку мочевого пузыря назначается месна (уромитексан), разовая доза уромитексана составляет 20% от разовой дозы циклофосфана; первое введение проводят одновременно с циклофосфаном, 2-ю и 3-ю инъекции — через 4 и 8 ч после введения циклофосфана;

- для улучшения кровоснабжения стенок мочевого пузыря включают различные физиотические процедуры.

При упорно рецидивирующем цистите в комплекс терапии показано включение иммуномодулирующих препаратов: рекомбинантного интерферона, ликопада, циклоферона. Особенно показана иммуномодулирующая терапия при микст-инфекции — бактериальной, внутриклеточной и/или вирусной. Виферон используется в дозах в зависимости от возраста. Обязательна поддерживающая терапия (см. выше).

Наиболее частыми осложнениями цистита являются ПиН, ПМР, инфравезикальная обструкция. Редко отмечается развитие парацистита, лейкоплакии слизистой, развитие перитонита. При осложнении хронического цистита ПМР, стенозом дистального отдела мочеиспускательного канала, склерозом шейки мочевого пузыря после консервативной терапии необходимо решать вопрос о показаниях к оперативному лечению [Люлько А.В. и др., 1983] или эндоскопической коррекции.

Прогноз изолированного, своевременно леченного цистита благоприятен.

Вакцинопрофилактика. Общие принципы вакцинопрофилактики такие же, как при ПиН (см. выше). В случае острой необходимости, с учетом сложившейся неблагоприятной эпидемической обстановки, можно провести вакцинацию раньше, используя лечение нитрофурановыми препаратами, как при ПиН. Возможно назначение монурала за сутки до вакцинации и через сутки после вакцинации.

Таким образом, чрезвычайно важно расшифровать диагноз ИМС, провести обследование для определения наличия ПиН, цистита или их комбинации. Основой лечения детей с ПиН и циститом являются индивидуализация диагностических, лечебных и реабилитационных процедур.

В этой связи важно избегать наиболее типичных ошибок, возникающих при проведении антибактериальной терапии ИМС.

Наиболее типичные ошибки при антибиотикотерапии ПиН и цистита:

- Неправильный выбор препаратов без учета спектра активности антибиотика, особенностей его фармакокинетики, нежелательных лекарственных реакций и побочных эффектов.
- Неправильные режимы введения препарата. Примеры этого — использование при остром цистите у детей антибиотиков парентерально или использование аминогликозидов у детей с ПиН не однократно, а трехкратно при равноценной эффективности и более высокой безопасности однократного введения.
- Недостаточная длительность поддерживающей терапии химио- и фитопрепаратами, особенно при наличии аномалий развития ОМС. У детей не применяются короткие (одно или трехдневные курсы) и длительные (более 7 дней) курсы лечения цистита, за исключением монурала, который используется однократно («терапия одной дозой»).

При сочетании ПиН и цистита лечение обязательно должно предусматривать антибактериальные препараты и длительную поддерживающую терапию, предупреждающую рецидивирование заболевания.

Глава 26

ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ

Н.А. Коровина

Достижения современной нефрологии изменили представления о редкости тубулоинтерстициальных поражений почек у детей. Не вызывает сомнений существование связи прогрессирования ХБП с выраженностью тубулоинтерстициальных нарушений в почечной ткани. Современные представления о развитии фиброза почечной ткани связаны с изучением роли различных биологически активных веществ, проявляющих свои свойства при появлении синдрома гиперфльтрации и приводящих к патологическим изменениям в тубулоинтерстиции (см. главу 28). Однако это не исключает возможности первичного поражения тубулоинтерстициальной ткани как у взрослого человека, так и у ребенка. По данным NAPRTCS (2005), у 1,3% детей причиной ХПН является ТИН.

Абактериальный тубулоинтерстициальный нефрит — полиэтиологичное и разнообразное по механизму развития поражение межзубочной ткани почек, имеющее различные клинические симптомы, что осложняет его своевременную диагностику. Для подтверждения диагноза первичного абактериального ТИН необходимо морфобиоптическое исследование почек. Возрождению этого понятия в его сегодняшнем представлении способствовали работы Н. Цоллингера (1972), показавшего на основании клинико-морфологических исследований возможность развития абактериального ТИН. Дискутируется вопрос о существовании стадийности развития абактериального и бактериального воспаления в тубулоинтерстициальной ткани почек [Вялкова А.А., 1989]. Но совершенно очевидно, что этиология и патогенез ТИН и ПиН различны, хотя нет сомнений в том, что абактериальное воспаление в почечной ткани может осложниться микробно-воспалительным процессом.

Тубулоинтерстициальный нефрит рассматривается как полиэтиологическое заболевание, в основе которого лежит острое или хроническое абактериаль-

ное неспецифическое воспаление межтубулярной ткани почек, с одновременным патологическим процессом в канальцах, кровеносных и лимфатических сосудах почечной стромы [Коровина Н.А., 1980].

Острый ТИН имеет, как правило, манифестное начало и циклическое течение заболевания. В большинстве случаев прекращение воздействия этиологического фактора сопровождается стиханием абактериального воспаления в почечной ткани. Однако у части больных возможно последующее длительное течение патологического процесса с формированием хронического ТИН [Шулутко Б.И., 1983]. Наряду с острым ТИН, возможно развитие хронического ТИН без предшествующего манифестного острого периода.

До сих пор нет достоверных сведений о частоте ТИН. Не вызывает сомнения, что ТИН встречается чаще, чем диагностируется. До недавнего времени о его частоте приходилось судить по аутопсийным данным. Н. Цоллингер (1972) за 10 лет выявил на аутопсии 147 случаев ТИН, из них хронический процесс составлял 24%. По данным У. Slugen (1985), при проведении морфологического исследования почек ТИН диагностируется у 10% больных. По мнению У. Samegon (1988), ТИН встречается у 2% нефрологических больных. За 27 лет биопсий почек в странах Европы и Азии ТИН выявлен у 14% больных [Carvalho E. et al., 2006]. По нашим данным ТИН у детей составляет 2,79% от общего числа больных нефрологического отделения. Массовый скрининг позволил Т.Л. Настаушевой (1997) определить частоту ТИН в Воронежской области — 8,29:1000 детского населения. В Оренбурге ТИН диагностирован у 15% больных [Вялкова А.А., 1989], тогда как в республике Беларусь его распространенность составила всего 0,8% [Рычкова Т.И., 1994].

Этиология. Развитие острого ТИН отмечается чаще при различных инфекциях и применении лекарственных препаратов (табл. 26.1). Было показано, что острый ТИН может развиваться при септических и гнойных процессах. Предполагается, что при этих заболеваниях поражение носит токсико-аллергический характер. Обнаруживаемый при этом клеточно-периваскулярный тип изменений в почечной ткани рассматривается как пример острого воспаления с лимфогистиоцитарной инфильтрацией. Среди причин, вызывающих острое абактериальное повреждение межтубулярной ткани почек, определенное место занимают отравления, ожоги, гемолиз и травмы, при которых ведущим в патогенезе является токсико-резорбтивный процесс. Не исключается роль сосудистых расстройств (шок, коллапс) в возникновении остро развивающегося процесса. Существуют многочисленные сообщения о сочетании ТИН с увеитом, получившем название «ТИН-увеит-синдром». Его этиология чаще остается невыясненной, есть сообщения о возможной роли хламидийной инфекции, токсоплазмоза. У пациентов с ТИН-увеит-синдромом чаще встречается антиген гистосовместимости DR6. Нефропатия нередко носит обратимый характер, а увеит имеет склонность к рецидивирующему течению.

Установлено, что острый ТИН с увеитом характеризуется отеком, диффузной инфильтрацией интерстиция мононуклеарами, эозинофилами, изменениями сосудов стромы и умеренной реакцией клубочков [Ebihara J. et al., 2006].

Таблица 26.1

Причины острого ТИН

Инфекционные	Лекарственные	Токсические при отравлении солями
Менингококковая инфекция	Пенициллин	Хрома
Микоплазменная инфекция	Ампициллин	Стронция
Болезнь легионеров	Пиперациллин	Свинца
Геморрагическая лихорадка	Рифампицин	Кадмия
Стрептококковая ангина	Сульфаниламиды	Серебра
Псевдотуберкулез	Анальгетики	Золота
Холера	Аллопуринол	Ртути
Бруцеллез	Аспирин	Мышьяка
Дифтерия	Парацетамол	
Лептоспироз	Барбитураты	
Скарлатина	Карбамазепин	
	Циметидин	
	Месалазин	
	Каптоприл	
	Пранлукаст	

В настоящее время в развитии ТИН-увеит-синдрома большое значение придают роли иммунной системы, особенно клеточно-опосредованным реакциям, циркулирующим иммунным комплексам, что является основанием для назначения больным высоких доз кортикостероидов.

Развитие острого ТИН возможно при вирусных инфекциях, среди которых важное значение имеет геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, после которой наблюдается медленное прогрессирующее снижение тубулярных функций. С. Van Ipersele-de-Strichou и соавт. (1989) сообщили о 76 случаях острого ТИН, обусловленного ханта-вирусной инфекцией. У больных внезапно появляется лихорадка, насморк, боли в животе, поясничной области, повторная рвота, миалгии. Изредка остро возникают миопия и конъюнктивит. В течение первой недели заболевания у больных развивается острый ТИН, проявляющийся ОПН.

Описаны случаи развития острого ТИН при синдроме приобретенного иммунодефицита. Развитие острого ТИН связывают с использованием ЛС (см. табл. 26.1) [Demirkaya E. et al., 2006; Papachriston F. et al., 2006]. Клинические симптомы могут появиться через 2–4 нед. после лечения антибиотиками. Показано, что для развития ТИН важна не столько доза препарата, сколько длительность его применения и повышенная чувствительность больного к препарату. Некоторые авторы описывают острый ТИН в связи с применением каптоприла. Полагают, что помимо гемодинамических нарушений, каптоприл вызывает аллергические интерстициальные изменения, иногда сочетающиеся с кожными высыпаниями, эозинофилией и образованием гранулем в интерстиции. Имеются данные о развитии острого ТИН у ребенка с бронхиальной астмой при приеме антагониста лейкотриеновых рецепторов — пранлукаста. Клинически при этом отмечалась микрогематурия, протеинурия, глюкозурия, анемия и почечная недостаточность. При биопсии почечной ткани выявлено

абактериальное воспаление с эозинофильной инфильтрацией интерстиция. Через 6 мес. после отмены пранлукаста функциональное состояние почек полностью нормализовалось.

Описан кокаиновый синдром с острым ТИН у девочки 12 лет, который характеризовался протеинурией, АГ, гиперурикемией и дисфункцией проксимальных канальцев [Tunaki S. et al., 2007].

Лекарственно-индуцированный острый грануломатозный ТИН, по данным J. E. Tong и соавт. (2006), характеризуется отеком, эозинофильной инфильтрацией, образованием гранул в интерстиции, отложением иммунных комплексов на БМ канальцев. Заболевание протекает с клинической картиной ОПН.

Острый ТИН токсического генеза может возникнуть как реакция на различные химические вещества (см. табл. 26.1), которые, кумулируясь в канальцах и интерстициальной ткани, способствуют развитию воспаления. В зависимости от доз и длительности воздействия токсических веществ развивается острый или хронический ТИН [Османов И.М., 1996]. Получены экспериментальные данные о развитии острого ТИН у неполовозрелых крыс при воздействии малых доз инкорпорированного ^{137}Cs [Рычкова Т.И., 1994]. Некоторые авторы выделяют идиопатический острый ТИН [Suzuki K. et al., 2003].

Развитие острого ТИН возможно у новорожденных с краниоэктодермальной дисплазией. Заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. У детей наряду с черепно-лицевыми костными и эктодермальными изменениями выявляется воспалительная инфильтрация, фиброз интерстиция, атрофия канальцевого эпителия, склероз гломерул и прогрессирующая почечная недостаточность в перинатальном периоде [Obikane et al., 2006].

Хронический ТИН рассматривается как гетерогенная группа заболеваний, имеющих в своей основе абактериальное, неструктивное воспаление преимущественно мозгового слоя почек с исходом в склероз и вовлечением в патологический процесс всех структур нефрона.

В настоящее время ТИН относят к заболеваниям с генетической предрасположенностью, для уточнения которой определенное значение придается исследованию частоты встречаемости антигенов гистосовместимости HLA-системы. Показано, что присутствие в фенотипе антигена А3, В7, В18 ассоциировано с высоким риском формирования оксалатной нефропатии, которая рассматривается как стадия, предшествующая ТИН метаболического генеза [Байгильдина Л.М., 1987]. Подтверждением генетической предрасположенности к развитию ТИН являются описания случаев развития ТИН у однойцевых близнецов с интервалом в один год, с идентичной клинической и гистологической картиной [Gianviti A. et al., 1994].

Существуют работы, свидетельствующие о возможности формирования абактериального воспаления в интерстициальной ткани при канальцевых энзимопатиях и метаболических расстройствах (оксалурии, уратурии, нарушении обмена триптофана). В качестве эндемического, токсического ТИН рассматривается балканская нефропатия. Развитие хронического абактериального ТИН возможно при инфицированности туберкулезом с развитием токсико-аллергической формы заболевания [Боженев Ю.А., 1989; Рогацевич Т.К., 2005]. По на-

шим данным, в развитии хронического ТИН у детей значительную роль играют повторные респираторные вирусные инфекции.

Одним из вариантов хронического ТИН токсико-аллергического генеза может быть лекарственный, развитие которого связано с применением нестероидных противовоспалительных препаратов. Эта форма ТИН часто протекает латентно и манифестирует при развитии ХПН. Описываются клинические проявления хронического ТИН при использовании противосудорожной терапии (дифенина), при приеме циклодола обычно на 5–7-м году приема препаратов [Шулутко Б.И. и др., 1987]. Есть описание развития хронического ТИН при длительной терапии солями лития, цитостатическими иммуносупрессантами, сульфониламидами [Gabutti L. et al., 1998].

В качестве фактора риска формирования хронического ТИН лекарственной этиологии рассматривается аллергическая предрасположенность организма [Соблирова Ж.Х., 1999].

В детском возрасте немаловажное значение в развитии хронического ТИН приобретают эндогенные (врожденные и наследственные) факторы, к которым относятся:

- метаболические нарушения;
- нарушения почечной уро- и гемодинамики (повышенная подвижность почек, аномалии сосудов);
- дизэмбриогенез почечной ткани (дисплазия);
- нарушение стабильности цитомембран;
- гипоиммунные состояния;
- внутриутробные вирусные инфекции.

Среди эндогенных причин хронического ТИН наибольшее значение имеют генетически детерминированные или вторичные метаболические нарушения, которые на ранних этапах рассматриваются как ДН (см. главы 22, 23). В детском возрасте хронический ТИН метаболического генеза чаще является следствием нарушения обмена щавелевой кислоты [Соколова Р.И. и др., 1990], для которого характерно наличие кристаллов оксалатов кальция в моче и в эпителиальных клетках, чаще проксимальных канальцев [Zollinger H.U., Mihatch M.J., 1972]. Последствия нарушений обмена оксалатов определяются способностью щавелевой кислоты образовывать нерастворимые соли с кальцием. Основной причиной избыточной экскреции оксалатов является нарушение стабильности цитомембран почечного эпителия, при котором образуются предшественники оксалатов (серин, этаноламин), способствующие увеличению оксалурии, повышению экскреции этаноламина, аминоэтилфосфоната и фосфолипидов [Юрьева Э.А. и др., 1989]. Другой наиболее частой причиной развития хронического ТИН является гиперурикемия, которая у больных с ТИН может быть обусловлена первичным нарушением пуринового обмена с гиперпродукцией мочевой кислоты (см. главу 22).

Существуют сообщения о развитии хронического ТИН, вызванного воздействием радиации. Работами Г.И. Рычковой (1994) показано, что в структуре хронического ТИН у детей из районов радионуклидной контаминации наиболее часто встречается ТИН метаболического генеза. Особенностью мочевого

синдрома у детей с ТИН, проживающих в районах радионуклидной контаминации, является выраженная протеинурия.

Исследованиями И.М. Османова (1996), О.Н. Трухиной (1996) показано, что у детей, проживающих в районах, загрязненных солями тяжелых металлов, постепенно развивается нефропатия, характеризующаяся снижением тубулярных функций. Клинически данная эконефропатия протекает, как ДН с ОКК, морфологической основой которой являются тубулоинтерстициальные изменения.

На основании клинико-экспериментальных исследований показана возможность формирования хронического ТИН в результате длительной персистенции респираторных вирусов. Л.С. Лозовская и соавт. (1991) высказали предположение, что развитие клинических проявлений абактериального ТИН связано, главным образом, с активацией врожденной Коксаки-вирусной инфекции. Влияние энтеровирусной инфекции на формирование хронического ТИН у детей авторы подтверждают высокой частотой обнаружения в эпителиоцитах мочи энтеровирусов, преимущественно Коксаки А. Возможно развитие хронического ТИН при заболеваниях печени вирусной этиологии [Потапова А.В., 1989]. Есть описания хронического ТИН у детей, связанного с хронической персистенцией ВЭБ [Joh K. et al., 1998]. При этом морфологически выявляются изменения тубулярного эпителия, выраженная клеточная инфильтрация интерстиция и минимальные гломерулярные изменения.

Одним из этиологических факторов хронического ТИН является дизэмбриогенез почечной ткани. Интерстициальные изменения могут развиваться при кистозной и гиопластической дисплазии. У детей с ГДП развитие ТИН обусловлено, видимо, персистенцией незрелых структур в условиях парциальных иммунных нарушений. Хроническое воспаление интерстиция протекает с формированием рыхловолокнистого склероза и гиалиноза гломерул.

У детей с прогрессирующим течением хронического ТИН при изучении почечных биоптатов обнаружены митохондриальные нарушения [Zsurka G. et al., 1997]. Есть сообщения о ТИН, протекающем с почечным тубулярным ацидозом в сочетании с бессимптомным первичным билиарным циррозом печени [Kodama T. et al., 1996]. Авторам удалось при ИФ почечной ткани обнаружить антитела к 52-kDa-митохондриальному протеину, вызывающие повреждение почки. Обнаруживают делеции митохондриальной ДНК, которые являются причиной идиопатического ТИН, протекающего с неврологическими и миопатическими проявлениями.

Развитие хронического ТИН возможно и при некоторых аномалиях строения ОМС: повышенная подвижность, дистопия, удвоение почек, неправильное отхождение сосудов, мочеточников, при которых возникает гипоксия почечной ткани, венозный и лимфатический внутривисцеральный стаз, циркуляторные нарушения. Наличие ПМР и рецидивирующей ИМС может приводить к формированию РН, основа которой — нарушение уродинамики, воспалительный процесс, который ведет к очаговому склерозу почечной ткани [Паунова С.С., 2005] (см. главу 27). Сообщается о возможности развития хронического ТИН у больных с альдостеронпродуцирующей аденомой и опухолью надпочечников.

У этих больных при морфобиоптическом исследовании выявляется распространенный перитубулярный и перигломерулярный склероз с множественными круглоклеточными инфильтратами, состоящими из макрофагов, Т-лимфоцитов и плазматических клеток. По мнению Р.И. Соколовой (1990), в патогенезе хронического ТИН у больных с гиперкортицизмом важная роль принадлежит клеточно-опосредованным реакциям.

Таким образом, острый и хронический абактериальный ТИН с этиологической точки зрения является заболеванием, развитие которого может быть обусловлено многочисленными причинами химического, физического, бактериального, вирусного, токсико-аллергического, аутоиммунного характера. Ряд из них имеет экзогенное происхождение (лекарства, бактерии, вирусы, токсические вещества), другие же носят эндогенный характер (оксалаты, ураты, персистенция эмбриональных структур, внутриутробные вирусные инфекции и др.).

Патогенез. Развитие ТИН связано с различными иммунными и неиммунными реакциями. Высказывается мнение о существовании комплемент-зависимых и независимых механизмов, обуславливающих развитие ТИН. Свидетельством аллергической компоненты при остром развитии ТИН являются полиморфные кожные высыпания, эозинофилия и наличие эозинофилов в клеточных инфильтратах почечной ткани [Серов В.В. и др., 1985]. Обсуждается роль провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, FNF2) в развитии острого воспаления в интерстициальной ткани почек [Gurgoze M.K. et al., 2005].

Имеются данные о повышении IgE в крови и отложении IgE в интерстиции почек при остром ТИН. По нашим данным, у 30% больных с хроническим ТИН определялось увеличение в 2,5–3,0 раза уровня IgE в крови [Захарова И.Н., 2001]. У некоторых больных при ИФ-исследовании выявлены линейно расположенные депозиты IgG вдоль БМ канальцев. Экспериментальные данные свидетельствуют о повреждении интерстициальной ткани и почечных канальцев в результате действия аутоантител против БМ канальцев, ИК, а также клеточных медиаторов. ИФ-исследования позволили выявить в составе иммунных комплексов антител к антигенам БМ канальцев. В ряде исследований подчеркивается роль антител к белку Тамма–Хорсфалла, который является структурным компонентом канальцев. У больных с хроническим ТИН выявлено снижение фагоцитирующей функции нейтрофилов и активности лейкоцитарной бактерицидной системы. Особенно выраженное снижение фагоцитоза определяется при хроническом ТИН, развившемся при вирусной инфекции, гистологических и анатомических аномалиях почечной ткани.

Снижение элиминирующей функции нейтрофилов в отношении различных антигенов может определять повреждающее действие ЦИК на цитомембраны и способствовать сенсбилизации организма. Нарушение функционального состояния нейтрофилов при ТИН сочетается с повышением активности макрофагальной системы, что является неотъемлемой частью воспаления на иммунной основе.

Участие лимфоидной системы в развитии ТИН подтверждается обнаруженным снижением количества В-лимфоцитов, нарушениями функциональной

активности Т-лимфоцитов и их сенсбилизацией к почечным антигенам, что является свидетельством развития реакций гиперчувствительности замедленного типа. Концепция иммунного воспаления при ТИН подтверждается наличием ИК, С3-компонента комплемента в тубулярной БМ. Исследованиями В.В. Серова и соавт. (1985) показано, что иммунное воспаление в строме почек при ТИН сопровождается деструкцией канальцев в ответ на первичное повреждение тубулярной БМ, обусловленное антителами против нее или эффекторными клетками иммунной реакции.

Формирование иммунного ответа у больных с различными вариантами ТИН зависит, видимо, от преморбидного состояния больного, генетических особенностей макроорганизма, частоты и длительности воздействия одного и того же или разных антигенов. Наряду с иммунологическими нарушениями, показана роль нестабильности мембран тубулярного эпителия в развитии и поддержании воспаления в почечной ткани у больных ТИН, сопровождающимся повышенной экскрецией с мочой этаноламина, цилиатина и увеличением активности фосфолипаз в моче. В активную стадию заболевания происходит увеличение процессов перекисного окисления липидов в условиях резкого снижения антиокислительной активности плазмы, что определяет особенности течения ТИН [Ржевская О.Н., 1984]. Подчеркивается, что свободные радикалы кислорода способствуют продукции коллагена фибробластами и развитию фиброза.

На основании существующих сведений патогенез ТИН можно представить следующим образом. Различные токсические вещества, попадая с первичной мочой в канальцы, в процессе реабсорбции могут повреждать БМ, соединяться с белками и превращаться в полный антиген, который вызывает ответную иммунную реакцию с фиксацией ИК на БМ. Повреждение БМ канальцев сопровождается развитием воспалительной реакции в интерстиции, которая определяет клиническую картину заболевания.

Большую роль в развитии ТИН играет лекарственное повреждение почек, которое может быть связано либо с токсическим воздействием препаратов, либо с возникновением аллергических реакций при их использовании. Фактором риска развития хронического ТИН лекарственной этиологии является аллергическая предрасположенность организма.

Предполагают три возможных пути развития хронического ТИН лекарственного генеза.

Первый обусловлен развитием аллергической реакции немедленного типа, связью комплекса лекарство–белок с IgE, активацией медиаторов анафилаксии, возникновением прогрессирующих гемодинамических нарушений, повышением проницаемости сосудов и формированием отека.

Второй механизм предусматривает возникновение лекарственной аллергии клеточного типа с освобождением факторов гиперчувствительности замедленного типа.

Третий путь развития лекарственного ТИН протекает по типу псевдо-аллергической реакции без повышения уровня IgE.

Исследования различных патофизиологических процессов у больных с хроническим ТИН позволили выявить участие в воспалительном процессе калликреин-кининовой системы [Магомедова М.П., 1993], рецепторных Р-белков. Немаловажное значение в развитии ТИН отводится ингибированию синтеза простагландинов — регуляторов медуллярного кровотока в почках и подавлению компенсаторной вазодилатации.

Высказано предположение, что у больных с хроническим ТИН воспалительный процесс, сопровождающийся разрушением фосфолипидов щеточных каемок канальцевого эпителия, может быть связан с наследственно обусловленной нестабильностью цитомембран нефротелия [Юрьева Э.А., 1989]. В настоящее время установлено, что ТИН при нарушениях обмена мочевой кислоты сопровождается участием в воспалении большинства биологически активных веществ. Пусковым механизмом воспаления может служить накопление уратов в интерстициальной жидкости, освобождение медиаторов воспаления из лейкоцитов, разрушающихся в результате перегрузки кристаллами уратов. При этом в основе интерстициальных изменений лежат отложения мочевой кислоты и уратов в области собирательных трубочек, скопление в интерстиции моноцитов и фибробластов [Rumpelt H.J., 1990]. Автор считает, что для гиперурикемии, гиперкальциемии, оксалатной и цистиновой нефропатии характерен ТИН с интраренальными депозитами.

При гиперурикемии происходит нарушение гемодинамики в почечной ткани в связи с гипоксией коры и флестостазом в медуллярном веществе, что приводит к развитию асептического воспаления по типу ТИН [Пытель Ю.А. и др., 1990]. В экспериментальных исследованиях показано, что воспалительная реакция в интерстиции представлена мононуклеарными клетками, что позволяет отнести ее к иммунопатологической.

Морфологическая характеристика. Сведения о морфологических изменениях при остром ТИН основаны в большей мере на аутопсийных исследованиях. При этом указывается, что лоханки, чашечки и перигилусная ткань не изменены. Вследствие интерстициальной инфильтрации и циркуляторных расстройств часто наблюдаются некрозы сосочков и проявления гипоксии в корковом веществе.

По мнению Л.А. Куприяновой и соавт. (1983), морфологическая картина острого ТИН характеризуется сменой фаз: отечной, клеточной и тубулонекротической. При иммунокомплексном остром ТИН отмечаются гранулярные отложения IgG и С3, при антительном — линейное отложение IgG и С3. При остром ТИН воспалительный процесс начинается в межуточной ткани мозгового вещества, способствуя тем самым сдавлению канальцев, сосудов и возникновению рефлекторного спазма сосудов. Вследствие этого повышается внутриканальцевое давление, снижается эффективное фильтрационное давление в клубочках. При биопсии у детей с острым ТИН выявляется интерстициальный отек, инфильтрация лимфоцитами, плазматическими клетками, макрофагами, эозинофилами и нейтрофилами.

Изучение характера морфологических нарушений почечной ткани при хроническом ТИН различного генеза позволило нам совместно с А.И. Клем-

бовским и Е.В. Баландиной установить, что общий гистологический признак заболевания, независимо от его природы, — лимфоидная или макрофагальная инфильтрация межтубулярной ткани почек, локализуемая чаще вокруг сосудов и перигломерулярно [Коровина Н.А., 1980]. Почти с такой же частотой обнаруживаются выраженная дистрофия и атрофия эпителия проксимальных и дистальных канальцев, пролиферация эндотелия почечных сосудов и утолщение их стенки. В клубочках наблюдается минимальная или умеренно выраженная мезангиальная пролиферация (рис. 26.1). Наряду с общими морфологическими признаками, при различных вариантах ТИН определяются некоторые гистологические особенности. Клинико-экспериментальные сопоставления морфологических изменений при ТИН вирусного генеза (грипп, парагрипп, аденовирус) позволили выявить периваскулярный отек и лимфоидную, иногда фибробластную, инфильтрацию, наряду с выраженной дистрофией эпителия проксимальных канальцев (рис. 26.2). При ЭМ выявлялись неспецифические изменения эндотелиальных клеток с обеднением их органеллами, отеком матрицы цитоплазмы и отложением гранулированного материала, напоминающего гранулы вирионов. У больных ТИН метаболического генеза (гипероксалурия, уратурия) в интерстиции выявлялась диффузная умеренная лимфомакрофагальная инфильтрация (рис. 26.3).

И.Е. Тареева и соавт. (1985) выделили два типа морфологических нарушений при ТИН, связанных с нарушением пуринового обмена:

- 1) наличие круглоклеточной инфильтрации интерстиция, фиброз, атрофия канальцев и склероз;
- 2) наличие кристаллов уратов в интерстиции, в просвете дистальных канальцев и в собирательных трубочках.

У детей с аномалиями развития ОМС нередко определялись лимфогистиоцитарные инфильтраты, формирующие лимфоидные фолликулы. Клеточная

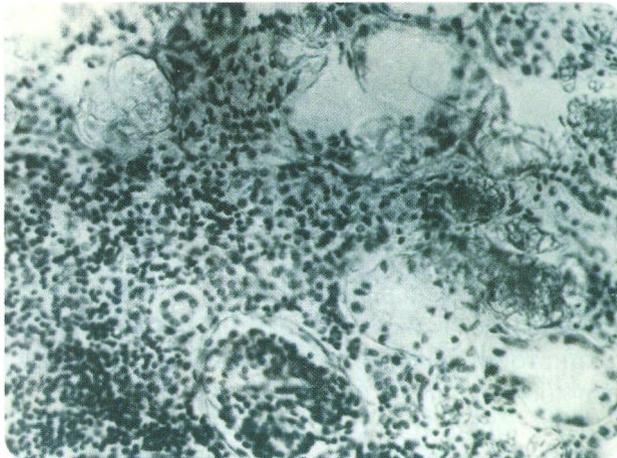


Рис. 26.1. Полиморфно-клеточная инфильтрация стромы между гломерулами, дистрофия канальцев у ребенка с хроническим ТИН на фоне метаболических нарушений (гематоксилин и эозин; $\times 160$)

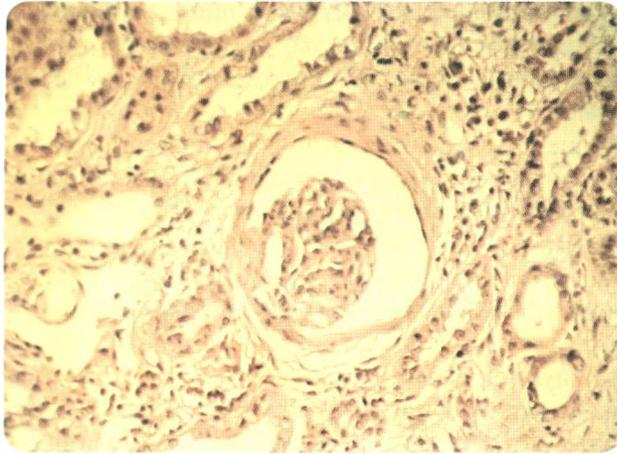


Рис. 26.2. Диффузная лимфомакрофагальная инфильтрация интерстиция, перигломерулярный склероз, атрофия и дистрофия канальцев у ребенка с ТИН на фоне метаболических нарушений (гематоксилин и эозин; $\times 160$)

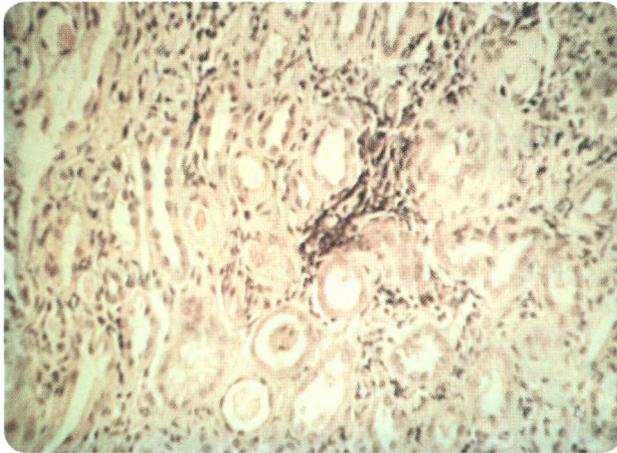


Рис. 26.3. Неравномерное расширение и атрофия эпителия канальцев. Очаговая лимфомакрофагальная инфильтрация у ребенка с ТИН (гематоксилин и эозин; $\times 160$)

пролиферация в интерстиции у больных с ТИН, развившимся при дисплазии почечной ткани, чаще имела очаговый характер. Характерно формирование участков грубоволокнистого склероза. При всех вариантах ТИН в межтубулярной ткани почек определялось большое количество коллагеновых волокон при повышенной активности фибробластов. При этом отмечено, что с увеличением возраста больных в биоптатах почечной ткани нарастала частота развития фиброза.

Таким образом, при хроническом ТИН характер интерстициальной, клеточной и сосудистой реакций — морфологическое выражение воспаления на

иммунной основе. Оно развивается в ответ на постоянное воздействие эндогенных или экзогенных антигенов и реализуется через факторы клеточного иммунитета. Изменения в почечной ткани зависят, видимо, не столько от характера повреждающего фактора, сколько от индивидуальных особенностей почечной ткани: ее зрелости, резистентности к повреждающим агентам и реактивности ребенка в период развития заболевания.

Клиническая характеристика и диагностика. Клиническая симптоматика острого ТИН в дебюте заболевания обычно маскируется признаками основного заболевания: сепсиса, гемолиза, шока, острого респираторного вирусного заболевания, кишечной инфекции, лептоспироза. Развивающийся при этом патологический процесс в почках характеризуется обратимой ОПН. Исследования Б.И. Шулуто (1983) показали, что среди симптомов острого ТИН, независимо от его этиологии, часто отмечаются олигурия, гипостенурия, умеренная протеинурия и микрогематурия. Лекарственный острый ТИН у взрослых характеризуется умеренным мочевым синдромом с преобладанием эритроцитурии, почечной недостаточности разной степени выраженности, которая не сопровождается гиперкалиемией и АГ [Потапова А.В., 1989]. У больных определяется высокая частота канальцевых расстройств, среди которых наиболее постоянными являются снижение концентрационной функции и нарушение реабсорбции β_2 -микроглобулина. Заболевание может сопровождаться лихорадкой, кожным синдромом, а также поражением печени. Тяжесть клинических проявлений при остром лекарственном ТИН колеблется в очень широких пределах от субклинических форм до развития ОПН. Чаще всего прекращение воздействия нефротоксического препарата сопровождается ликвидацией острого абактериального воспаления в межтубулярной ткани почек. Однако у части больных возможно формирование хронического ТИН.

Трудности диагностики хронического ТИН связаны часто с латентным его течением и отсутствием специфических клинических симптомов заболевания. Характер клинических симптомов при хроническом ТИН определяется часто теми факторами, которые служат основой его развития: метаболические расстройства, наличие элементов дизэмбриогенеза в почечной ткани, персистенция вирусной инфекции (табл. 26.2). Несмотря на различие причин хронического ТИН, которые определяют особенности клинической симптоматики, имеются общие черты заболевания, характерные для всех его вариантов. Отмечено, что первые симптомы ТИН выявляются случайно, чаще в 3–7-летнем возрасте. У $1/3$ больных заболевание диагностируется на первом году жизни. Клинически хронический ТИН маломанифестен. Его развитие сопровождается появлением симптомов интоксикации, артериальной гипотонии, болей в животе или пояснице. Мочевой синдром характеризуется сочетанием гематурии с протеинурией или абактериальной, преимущественно мононуклеарной, лейкоцитурией. У больных с ТИН, развившимся при метаболических нарушениях, дисплазии почечной ткани и при аномалиях мочевых путей возможно развитие НС и АГ.

Своевременной диагностике ТИН способствует анализ родословной, позволяющий обнаружить значительную частоту заболеваний почек в семье

ребенка. У больных ТИН метаболического генеза (гипероксалурия и уратурия), имеет значение выявление своеобразного спектра соматических заболеваний в семье, свидетельствующих о наличии обменных нарушений. Важным оказывается выявление у больных аллергических заболеваний, избыточной массы тела, дизурических расстройств, высокой оптической плотности мочи, повышенной экскреции оксалатов или уратов и их кристаллов.

Таблица 26.2

Наиболее характерные клинические симптомы при различных вариантах хронического ТИН

ТИН при аномалиях развития ОМС	Абдоминальный синдром Артериальная гипотония Дизурия
ТИН при дисплазии почечной ткани	Интоксикация Артериальная гипотония Протеинурия
ТИН при гипероксалурии	Абдоминальный синдром Аллергический синдром Гематурия Дизурия
ТИН поствирусного генеза	Артериальная гипотония Лихорадка Абдоминальный синдром Гематурия

У детей с ТИН при дисплазии почечной ткани рано выявляются симптомы интоксикации, отставание массы тела и большое количество внешних и соматических признаков дизэмбриогенеза соединительной ткани. Диагностика поствирусного ТИН основывается на выявлении частых ОРВИ в анамнезе (нередко с 1-го года жизни ребенка), развитии нефропатии во время или вскоре после перенесенного ОРВИ, наличии эритроцитурии, иногда макрогематурии наряду с абактериальной лейкоцитурией. Диагностике помогает обнаружение признаков персистенции вирусов (чаще парагриппа, ВПГ, ЦМВ, аденовирусов). Диагностика различных форм хронически текущего ТИН нередко требует, наряду с изучением анамнестических данных, родословной, применения у ближайших родственников биохимических, иммунологических, рентгенорадиологических и ультразвуковых исследований для подтверждения диагноза ТИН у ребенка.

Для выяснения причины ТИН обязательным является определение суточной экскреции оксалатов, уратов, цистина, аминокислот, кристаллов с мочой, клеточного состава лейкоцитов мочи, вирусных антигенов в крови и моче, выяснение характера и степени бактериурии. Для обнаружения активности воспалительного процесса в почечной ткани, кроме динамического исследования мочи, используется определение в крови показателей белкового, липидного и углеводного обменов (СРБ, серомукоид, *P*-белки). Одним из наиболее чувствительных методов исследования, позволяющих подтвердить тубулярные нарушения, является определение экскреции с мочой β_2 -микроглобулина.

Весьма перспективно у больных ТИН определять активность ферментов в моче. Показано, что выраженность ферментурии прямо пропорциональна степени дистрофии тубулярного эпителия. Известно, что при минимальных повреждениях тубулярного эпителия в первую очередь повышается активность мембраносвязанных ферментов: γ -глутамилтрансферазы, ЩФ, которые преимущественно связаны с щеточной каемкой эпителия канальцев. Активность лактатдегидрогеназы, находящейся в цитоплазме, повышается при более глубоких повреждениях тубулярного эпителия. При тяжелых поражениях нефротелия в моче определяется повышение активности ферментов, находящихся в лизосомах (арилсульфатаза-А, β -глюкуронидаза, N-ацетил- β -глюкозаминидаза, β -галактозидаза) [Goda C. et al., 2005] и в митохондриях (малатдегидрогеназа, сукцинатдегидрогеназа) [Goda C. et al., 2005].

Одним из доступных методов исследования является ультразвуковая доплерография, позволяющая выявить нарушения почечного кровотока на различных уровнях почечной артерии. При хроническом ТИН наиболее выраженные нарушения гемодинамики определяются в междолевых и дуговых артериях, где определяется достоверное снижение индекса сосудистой резистентности (RI) (табл. 26.3).

Таблица 26.3

Частота нарушений (в %) RI при ТИН

Кровеносные сосуды	Характер нарушений	RI
Ствол почечной артерии	↑	6
	N	75
	↓	19
Сегментарная артерия	↑	12
	N	50
	↓	38
Междолевая артерия	↑	0
	N	31
	↓	69
Дуговая артерия	↑	0
	N	31
	↓	69

Для выявления нарушений почечной гемодинамики и тубулярных функций почек информативны радиоизотопные исследования с гломеруло- и тубулотропными радиофармпрепаратами (МАГ-3, ЭДТА с ^{99}Tc) [Захарова И.Н., 2001]. Применение ДНСГ при ТИН выявляет характер, степень выраженности и симметричность нарушений почечной гемодинамики, а также изменения экскреторно-выделительной функции почек (см. главу 8).

При динамическом УЗИ почек в течение 3–5 лет у 25% больных выявляется отставание роста почечной паренхимы, особенно заметное при ТИН, связанном

с дисплазией почечной ткани. Несмотря на наличие современных биохимических, радиоизотопных и инструментальных методов исследования, позволяющих установить причины, клинические проявления и характер тубулярных нарушений при ТИН, существует точка зрения, что достоверно диагностировать ТИН можно только после морфологического исследования почечного биоптата.

Анализ причин, вызывающих развитие ТИН, и клинико-лабораторных особенностей заболевания позволяет систематизировать его клинические варианты (табл. 26.4).

Таблица 26.4

Классификация тубулоинтерстициального нефрита

Основные варианты заболевания	Стадия заболевания	Характер течения	Функция почек
1. Токсикоаллергический	Активная	Острое	Сохранна
2. Дисметаболический	Неактивная	Хроническое	Снижение тубулярных функций
3. Поствирусный	Клинико-лабораторная ремиссия		ОПН ХПН
4. При почечном дизэмбриогенезе			
5. Циркуляторный			
6. Аутоиммунный			
7. Мультифакторный			

Лечение. К сожалению, высокоэффективных методов лечения ТИН до сих пор не разработано. Общие принципы терапии предусматривают воздействие на этиологический фактор (если он установлен) в целях прекращения его влияния на ткань почки, уменьшение абактериального воспалительного процесса, ликвидацию гипоксии и гемодинамических нарушений в почечной ткани, предотвращение снижения почечных функций и формирование ХПН.

Этиотропное лечение в зависимости от причины тубулоинтерстициального процесса включает:

- коррекцию метаболических нарушений;
- уменьшение репликации вируса в почечной ткани;
- уменьшение токсического влияния различных факторов на интерстициальную ткань почки.

В лечении больных ТИН метаболического генеза важно назначать повышенный питьевой режим в целях:

- увеличения диуреза (элиминация солей и продуктов воспаления);
- уменьшения кристаллизации солей и агрегации кристаллов;
- обеспечения водного дренажа интерстиция почек.

Для усиления диуреза прием жидкости увеличивается на 50% от должного возрастного количества при условии удовлетворительной функции ССС и почек. Суточное количество жидкости распределяется равномерно в течение дня. Необходимо предусмотреть короткие (в течение 1–2 нед.) курсы дополнительного приема жидкости в вечернее время или перед сном при высокой

относительной плотности мочи. Рекомендуются отвары сухофруктов, листьев грушевого дерева, неконцентрированные морсы различных ягод, отвар овса и ячменя, минеральная вода.

При определении протокола лечения конкретных больных ТИН необходимо учитывать коррекцию предрасполагающих факторов. При ТИН циркуляторного и метаболического генеза важно соблюдение режима частых мочеиспусканий (через 2–3 ч в зависимости от возраста). Показаны ежедневные гигиенические водные процедуры (душ, ванна, обтирания). В комплекс терапии включается лечебная физкультура (лежа, сидя), особенно у больных с ТИН циркуляторного генеза на фоне повышенной подвижности почки.

При ТИН, обусловленном воздействием экологически неблагоприятных факторов (воздействие ионизирующей радиации, инкорпорация солей тяжелых металлов, микроэлементов и др.) применяются энтеросорбенты (смекта, энтеросгель, фильтрум, лактофильтрум) в течение 3 нед. каждого квартала. Продукты питания должны быть экологически чистыми и щадящими тубулярный отдел нефрона, а питьевой режим у таких детей должен быть расширенным.

По данным В.В. Длина и соавт. (2005), этиотропная терапия эконефропатий включает в себя препараты, способные связывать и выводить тяжелые металлы из организма. Применяется альгинат натрия в течение 3 нед. каждого квартала, который сочетается с приемом мембраностабилизаторов (димефосфон, 15% раствор 1 мл/5 кг массы 3 раза в день), ксидифон. Альгисорб назначают по 150 мг/кг/сут в 3 приема. Альгинат натрия рекомендуется принимать из расчета 15–20 мг/кг/сут в 3 приема [Гордеева Е.А., 2005]. Доза энтеросгеля для детей до 7 лет 5 г, старше 7 лет по 15 г трехкратно в течение суток, длительность курса 2 нед. Прием энтеросорбентов должен осуществляться за 1–2 ч до еды или через 2 ч после еды.

Детям, проживающим в регионах с повышенным уровнем тяжелых металлов, рекомендуется проведение профилактических курсовых мероприятий, включающих повышенный питьевой режим, картофельно-капустную диету, курсы энтеросорбентов в половинных возрастных дозах в течение 4 нед. (дважды в год), витаминотерапия.

Многoletний опыт лечения больных ТИН свидетельствует о целесообразности использования диетического питания, направленного на ликвидацию обменных нарушений (табл. 26.5). В соответствии с этим в наиболее активный период ТИН оправданно применять почечную диету с последующим переходом на стол № 5 по Певзнеру (печеночная диета) по мере уменьшения воспалительного процесса и восстановления функций почек. Больным с метаболическими вариантами ТИН можно назначать различные варианты антиоксалурической диеты с широким применением картофеля, капусты, кабачков, тыквы и других овощей (см. главу 23).

В случае сочетанных метаболических нарушений диета определяется индивидуально.

В целях обеспечения повышенного питьевого режима больным ТИН метаболического генеза необходимо предусмотреть назначение мало- и средне-минерализованных щелочных минеральных вод (смирновская, славяновская,

Таблица 26.5

Особенности диетотерапии больных с различными метаболическими нарушениями

Разрешаются	Ограничиваются	Исключаются
<i>Оксалурия</i>		
Брюссельская, белокочанная, цветная капуста, абрикосы, бананы, бахчевые, груши, виноград, тыква, огурцы, горох. Рекомендуются все виды круп, белый хлеб, растительное масло, периодически показана картофельно-капустная диета, слабощелочные минеральные воды (2 курса в год)	Морковь, зеленая фасоль, цикорий, лук, помидоры, крепкий настой чая. Продукты, содержащие кальций (творог, сыр). Говядина, курица, заливное, печень, треска. Продукты, содержащие большое количество витамина С (смородина, антоновские яблоки, редис)	Какао, шоколад, свекла, сельдерей, шпинат, щавель, ревень, лист петрушки. Экстрактивные вещества (бульоны)
<i>Уратурия</i>		
Молочные продукты рекомендуются в первую половину дня, показана картофельно-капустная диета (цветная и белокочанная капуста), крупы (гречневая, овсяная, пшеничная), фрукты. Продукты, богатые магнием (курага, чернослив, морская капуста, пшеничные отруби). Хлеб пшеничный, ржаной из муки грубого помола. Старшим детям дают в первую половину дня нежирное мясо и рыбу в отварном виде (3 раза в неделю по 150,0). Показаны слабощелочные минеральные воды (2 курса в год), отвар овса, ячменя	Горох, бобы, говядина, курица, кролик	Крепкий чай, какао, кофе, шоколад, сардины, печень животных, чечевица, свинина, субпродукты, жирная рыба. Мясные и рыбные бульоны
<i>Кальциурия</i>		
Мясо и мясные продукты рекомендуются в первую половину дня. Показаны сливочное масло, скумбрия, окунь, судак, пшено, манная и перловая крупы, макароны, картофель, капуста, зеленый горошек, арбузы, абрикосы, вишня, яблоки, виноград, груши	Сметана, яйца, гречневая и овсяная крупа, горох, морковь, сельдь, сазан, ставрида, икра	Сыры, молоко, кефир, творог, фасоль, петрушка, лук зеленый
<i>Фосфатурия</i>		
Масло сливочное, растительное, рис, манная крупа, макароны, мука высшего и 1-го сорта, картофель, капуста, морковь, огурцы, свекла, томаты, абрикосы, арбуз, груши, слива, клубника, вишня	Говядина, свинина, колбаса вареная, яйцо, крупа кукурузная, мука 2-го сорта, молоко, сметана. Слабощелочные минеральные воды	Сыр, творог, печень говяжья, мясо куриное, рыба, икра, фасоль, горох, шоколад, крупа овсяная, перловая, гречневая, пшеничная. Щелочные минеральные воды

Разрешаются	Ограничиваются	Исключаются
<i>Цистинурия</i>		
Повышенный питьевой режим (детям старшего возраста до 2 л/сут), особенно в вечерние и ночные часы. Слабощелочные минеральные воды. Картофельно-капустная диета. Животный белок в первую половину дня	—	Творог, рыба, яйца, сыр, грибы

новоэссентукская и др.). При выборе минеральной воды учитывается общая ее минерализация, ионный состав, содержание биологически активных компонентов (табл. 26.6).

Таблица 26.6

Характеристика минеральных вод по степени минерализации

Степень минерализации воды	Общее содержание солей, г/л
Пресные	До 1
Маломинерализованные	От 1 до 5
Среднеминерализованные	От 5 до 15
Высокоминерализованные	От 15 до 25
Рассольные	От 25 до 150
Крепкие рассольные	Более 150

Прием минеральных вод типа славяновская, смирновская, эссенуки № 4 и др., являющихся источником таких микроэлементов, как бром, йод, барий, кобальт, оказывает положительное влияние на обмен веществ, обладает слабым противовоспалительным и спазмолитическим действием, изменяет рН мочи в щелочную сторону. Минеральная вода «Донат Магния», содержащая 1060 мг магния в литре воды, оказывающая влияние на энергетический, пластический и электролитный обмен, также может быть использована при ТИН метаболического генеза. Так как фосфаты кристаллизуются при щелочной реакции мочи, для подкисления рекомендуются минеральные воды типа нарзан, арзни, дзау. Применение минеральных вод препятствует кристаллизации солей, травмирующих почечные канальцы и интерстиций. Минеральные воды назначаются из расчета 2–3 мл на кг массы (разовая доза). Целесообразно использовать воду комнатной температуры 3 раза в день за 15–20 мин до еды в течение 2–3 нед. Необходимым условием успешного лечения является соблюдение режима регулярных мочеиспусканий (каждые 2–3 ч).

Для коррекции метаболических нарушений могут быть использованы витамины группы В, магне В₆, унитиол, отруби, оказывающие стабилизирующее влияние на цитомембраны. Наряду с терапией, корригирующей оксалатно-кальциевый обмен, в качестве антиоксидантных препаратов используют ретинол (витамин А) в дозе 1–1,5 мг/кг/сут, токоферол (витамин Е) в течение 3–4 нед. Витамин Е назначается в виде 5% масляного раствора из расчета 1–1,5 мг/кг, веторон в дозе 1 капля на год жизни или 1–2 таб. в день. Повторный курс анти-

оксидантов назначают через 2–3 мес. Применение веторона, содержащего в 1 мл 20 мг водорастворимого β -каротина, 8 мг витамина Е у больных с ТИН метаболического генеза сопровождалось уменьшением энзимурии и эритроцитурии. У детей старшего возраста можно использовать витаминно-минеральные комплексы, содержащие селен (алфавит, триовит и др.).

Больным ТИН любого генеза показано назначение препаратов, нормализующих энергетический обмен клетки — карнитина (элькар, карнитон), убихинона, янтавита. Энергетика клетки определяется содержанием АТФ, важнейший элемент его синтеза — коэнзим Q_{10} , который обладает выраженной антиоксидантной активностью, что способствует сохранению целостности клетки. Уникальность коэнзима Q_{10} как антиоксиданта состоит в том, что его активная форма постоянно регенерируется ферментами. Кроме того, коэнзим Q_{10} может восстанавливать активность витамина Е. Разработанный в нашей стране препарат Кудесан, содержит в 1 мл 30 мг водорастворимого коэнзима Q_{10} и 4,5 мг витамина Е. Кудесан как легко усваивающийся препарат обладает наибольшей эффективностью и назначается детям от года до 5 лет в дозе 5 капель 1 раз в день, от 5 до 10 лет — по 8 капель 1 раз в день, старше 10 лет — по 10–15 капель 1 раз в день.

В комплексной терапии ТИН в качестве мембранотропного средства можно использовать повторные курсы 2% раствора ксидифона из расчета 3–7 мг/кг/сут за 30 мин до еды, курс лечения составляет 2–4 нед. Назначение ксидифона необходимо сочетать с витамином Е.

При развитии ТИН вследствие нарушения пуринового обмена кроме диеты показано применение урикозурических средств (см. главу 22). Более слабое, чем аллопуринол, влияние на активность ксантиноксидазы, оказывает никотинамид, но он переносится детьми лучше. Препарат применяется в дозе 0,005–0,025 г в 2–3 приема в день, повторными курсами по 1–2 мес.

При нарушении пуринового обмена может применяться препарат *бензпромарон* (нормурит, гипурик, урикован), который увеличивает выведение мочевой кислоты вследствие снижения ее канальцевой реабсорбции. Не исключается, что под действием этих препаратов ингибируется синтез мочевой кислоты. Для предупреждения отложения конкрементов в мочевых путях препарат применяют только у детей старшего возраста с обязательным одновременным расширением водного режима и ощелачиванием мочи.

Для коррекции пуринового обмена рекомендуется ряд комбинированных препаратов, которые подщелачивают мочу, обладают спазмолитическим и противовоспалительным действием (уродан, блемарен, уролесан). Препараты способствуют образованию легко растворимых солей мочевой кислоты и выведению ее с мочой. Уродан назначается внутрь перед едой на протяжении 30–40 дней. Магурлит тормозит образование и способствует растворению конкрементов, состоящих из смеси мочевой кислоты с оксалатом кальция. Доза урикозурических препаратов подбирается индивидуально по индикатору для определения рН мочи, которая не должна превышать 6,7–7,0. Необходимо избегать чрезмерного подщелачивания мочи, так как возможно образование фосфатных конкрементов.

В последнее время терапевтами обсуждается и более эффективная терапия с применением уратоксидазы — фермента, который отсутствует у человека и катализирует ферментативное окисление мочевой кислоты в аллантаин, и который более растворим, чем мочевая кислота и легко выделяется почками. В отличие от аллопуринола препараты этого ряда не вызывают развитие токсико-аллергических реакций, наблюдаемых у некоторых больных при применении аллопуринола. Применяют препарат у детей старшего возраста внутримышечно по 2000 ЕД № 10 через день или по 1000 ЕД ежедневно, в течение 10 дней.

Комбинированное или последовательное применение урикозурических препаратов способствует уменьшению содержания в крови и моче метаболитов пуринового обмена, воспалительного процесса, улучшению мочевого синдрома. Коррекцию пуринового обмена проводят под контролем содержания в крови мочевой кислоты и экскреции уратов с мочой.

При развитии ТИН, обусловленного воздействием лекарственных препаратов, необходима немедленная отмена препарата, являющегося причинным фактором, и применение средств, улучшающих регенерацию тубулярного эпителия и почечную гемодинамику.

В настоящее время в ряде случаев удается расшифровать вирусную этиологию ТИН, что позволяет использовать этиотропную терапию. Перспективным является применение противовирусной терапии герпетической, цитомегаловирусной инфекции: ацикловир (зовиракс, виролекс), ганцикловир (цимевен), валацикловир (валтрекс). Ганцикловир применяется при цитомегаловирусной этиологии заболевания у детей старше 12 лет в дозе 5 мг/кг/сут ежедневно или через день. При ТИН, обусловленном ВПГ, ВЭБ-инфекцией, показано применение двухэтапной противовирусной терапии: на первом этапе применяется ацикловир или валацикловир в течение 10 дней из расчета 250–500 мг дважды в день, а затем виферон в течение 10 нед.

Программа патогенетического лечения больных с различными вариантами хронического ТИН предусматривает:

- уменьшение гипоксии почечной ткани;
- коррекцию микроциркуляторных нарушений;
- уменьшение абактериального воспаления;
- снижение активности ПОЛ;
- ликвидацию нестабильности цитомембран.

При выраженной активности ТИН может быть оправданно применение ГКС, особенно в остром периоде заболевания для уменьшения воспалительного процесса и предупреждения склероза. При остром ТИН рекомендуется преднизолон в дозе 2 мг/кг/сут [Hamdan С.С., 2006]. При хроническом ТИН преднизолон назначают в дозе 1 мг/кг/сут в утренние часы в течение 14 дней с последующим уменьшением дозы препарата и его отмены.

Выявление при УЗИ признаков нарушения почечной гемодинамики — основание для назначения эуфиллина (3 мг/кг/сут), курантила, хофитола. Нами установлено, что восстановление индексов резистентности на дуговых и сегментарных артериях происходит через 10–14 дней применения указанных препаратов. Положительная динамика мочевого синдрома и почечного кровотока отме-

чена нами при использовании актовегина, который не только улучшает микроциркуляцию, но и увеличивает транспорт и накопление кислорода и глюкозы в почечной ткани, стимулирует продукцию АТФ, обеспечивая энергетические потребности клеток. Актовегин назначается в дозе 4 мг/кг внутривенно 3 дня, затем внутрь в дозе 20 мг/кг/сут в течение 4 нед. Ингибиторы АПФ используются при ТИН в дозе 2,5–5 мг/сут при отсутствии выраженных склеротических изменений по данным доплерографии и СНСГ (с ^{99m}Tc -ДМСА).

Выявление у больных ТИН снижения функционального состояния нейтрофилов и Т-лимфоцитов служит основанием для использования повторных курсов препаратов лизоцима (лизобакт, бифилиз, кипацид) в течение 2–3 нед. и виферона.

При всех вариантах ТИН показана фитотерапия, направленная на улучшение уро- и лимфодинамики, регенераторных процессов в канальцах, восстановление тубулярных функций, уменьшение экскреции оксалатов и уратов. Назначаются фитопрепараты, обладающие противовоспалительным, антисептическим, регенерирующим действием.

Одними из вариантов сбора трав могут быть следующие:

- зверобой, мать-и-мачеха, ячмень обыкновенный, клевер пашенный, толокнянка (детям в возрасте старше 3 лет), череда;
- мята, спорыш, овес, василек полевой, зверобой.

В комплексном лечении больных с хроническим ТИН может использоваться комплексный препарат канефрон Н (см. главу 23). При лечении больных ТИН обязательно проводится санация очагов хронической инфекции. Длительное течение ТИН требует применения методов восстановительной терапии, к которой относятся бальнеотерапия, курсы минеральной воды, магнитотерапия. Для улучшения кровообращения в почечной ткани и уродинамики полезны ванны (хвойные, хлоридно-натриевые, жемчужные и др.), назначаемые по 5–10 мин ежедневно или через день в течение 10–12 дней.

В связи с длительным, нередко прогрессирующим течением заболевания, частым снижением тубулярных функций почек необходима диспансеризация больных с ТИН в условиях этапного наблюдения (см. главу 37). Один раз в год больных ТИН целесообразно направлять в санатории и на курорты (с лечебно-минеральными водами) с последующим контролем за динамикой мочевого синдрома и функциональным состоянием почек. Противопоказанием к санаторно-курортному лечению являются: острый период, хронический ТИН с тХПН, МКБ при наличии конкрементов, требующих удаления, макрогематурия. Больным ТИН с нарушениями пуринового и оксалатно-кальциевого обмена показано лечение минеральными водами на курортах города Железноводска, Ессентуков, Пятигорска и других курортах. При ТИН метаболического характера, сопровождающегося щелочной реакцией мочи, показаны курорты города Кисловодска. При нарушении обмена цистина рекомендуются курорты города Пятигорска, Железноводска, Ессентуков. Лечение на курортах возможно в любое время года. Детям с ТИН необходимо диспансерное наблюдение в течение всего периода детства с последующей передачей их под наблюдение терапевтов.

Таким образом, среди многочисленных заболеваний ОМС, при которых возможно поражение тубулоинтерстициальной ткани существует форма болезни, где первичным оказывается именно страдание тубулярного и интерстициального компонентов почек. Заболевание может носить острый характер, но чаще это процесс хронический, связанный с антигенами как эндогенного, так и экзогенного происхождения. Обычно заболевание имеет многофакторный генез, хотя существует специальное выделение лекарственного, поствирусного ТИН. До сих пор не решен вопрос можно ли ставить диагноз ТИН как самостоятельное заболевание без морфобиоптического исследования почек. Но если нефробиопсия по каким-либо причинам невозможна, целесообразно направить терапевтические воздействия на возможный этиологический и патогенетический факторы. Оптимально иметь в виду многофакторную этиологию ТИН.

Глава 27

РЕФЛЮКС-НЕФРОПАТИЯ

С.С. Паунова

Основное осложнение ПМР — рефлюкс-нефропатия (РН), занимающая одно из ведущих мест среди причин ХПН у детей [Лопаткин Н.А., Пугачев А.Г., 1990; Hari P. et al., 2003; ERA-EDTA Annual report, 2005].

По определению R.R. Bailey (1973), для РН характерно формирование очага склероза в почечной паренхиме (в одной или обеих почках), ассоциирующегося с ПМР и ИМС, и проявляющегося деформацией собирательной системы с соответствующим кортикомедуллярным склерозом.

Данные по распространенности РН варьируют. Считается, что риск образования рубца в почечной паренхиме наиболее высок у детей первых лет жизни (19,8% — до 2 лет), значительно ниже — у больных 5–10 лет (4,6%). Формирование очага нефросклероза маловероятно у детей старше 10 лет. С другой стороны, частота склеротических изменений в почках при наличии ПМР увеличивается с возрастом больного: 10% — у новорожденных, 26% — у детей до 8 лет, 47% — старше 8 лет и 94% — среди взрослых. Отмечается прямая зависимость между степенью ПМР и риском развития нефросклероза. При 1-й степени рефлюкса лишь у 5% больных развивается РН, при 5-й степени — у 50%.

Этиология и патогенез. В основе патогенеза РН лежит ряд факторов. Одним из них является интратенальный рефлюкс, обусловленный особенностями строения сосочков паренхимы у детей. P.G. Ransley и соавт. (1997) описали 2 вида почечных сосочков: нерефлюксирующий (выпуклый, с косо открывающимися на верхушке протоками) и рефлюксирующий (вогнутый или плоский, протоки открываются под прямым углом к поверхности сосочка). При повышении внутривисцерального давления, в частности при ПМР, сосочки 2-го типа не могут противостоять отрицательной уродинамике, и возникает интратенальный рефлюкс.

На возникновение и формирование нефросклероза большое влияние оказывает инфекция, что показали в 1975 г. С. Hodson и соавт. в опытах на животных. Большую роль в развитии и прогрессировании РН играет общее количество атак ПиН и возраст к началу заболевания. Чем меньше возраст больного и больше обострений воспалительного процесса в мочевых путях, тем больше вероятность формирования нефросклероза [Mannick J.B. et al., 1999]. Свидетельство серьезного влияния ИМС на течение РН — данные об образовании рубцов в почечной паренхиме после атаки ПиН. Новые очаги нефросклероза формируются независимо от наличия или отсутствия ПМР как раз в том месте, где с помощью ДМСА выявлены очаги острого воспаления [Goldraich N. et al., 1989; Bailey R.R. et al., 1994].

Большое значение придается виду микрофлоры, вызывающей воспалительный процесс в ОМС. Существует мнение, что P-fimbria *E. coli* чаще, чем другие микроорганизмы, приводит к развитию ПиН. Этот вид кишечной палочки обладает способностью проникать в слизистую оболочку мочеточника, вызывая расстройства его перистальтики. Это приводит к ретроградному току мочи в почку. Помимо непосредственного участия в формировании нефросклероза ИМС играет существенную роль в прогрессировании РН. Согласно результатам исследований прошлых лет, 30–60% детей с ПМР и ИМС уже имели признаки нефросклероза к моменту первого обследования [Smellie J. et al., 1985]. Но в последнее время, благодаря современным методам ранней диагностики и лечения ИМС, распространенность РН среди больных с ПМР уменьшилась.

В последние годы находит все большее подтверждение теория генетической предрасположенности к формированию РН. Установлено, что полиморфизм гена АПФ (DD-генотип) влияет на развитие почечного фиброза [Mezzano S. et al., 2000]. К этому следует добавить, что мутации гена *CXCR1*, кодирующего белок рецепторов ИЛ-8 на нейтрофилах, были обнаружены у больных с рецидивирующим течением ПиН [Lundstedt A. et al., 2007].

Делеция гена в зоне *13q33.34* ассоциируется с тяжелым ПМР, развитием РН и тХПН [Vats K. et al., 2006]. Полиморфизм гена трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ обнаружен у 82% больных с РН [Solari V. et al., 2005].

Существует несколько теорий развития очагового нефросклероза:

- **коллатоидная** (ишемическая), основанная на предположении развития фокальной ишемии паренхимы почки в очаге воспаления под влиянием медиаторов воспаления, обладающих выраженным вазоконстрикторным эффектом (лейкотриены, тромбоксан А₂);
- **аутоиммунная**, подразумевающая сродство антигенного состава ткани почки и оболочки *E. coli*;
- **гуморальная**, предполагающая развитие тубулоинтерстициальных изменений под воздействием цитотоксических Т-супрессоров, не существующих в здоровой ткани;
- **иммунная**, основанная на повреждающем действии белка Тамма–Хорсфалла и последующем развитии интерстициального нефрита.

Исследования последних лет свидетельствуют о сложном механизме развития инфильтративно-склеротических изменений в почках при ПМР [Fogo A.,

2007]. Под воздействием отрицательной уродинамики и ИМС в почечной ткани происходит процесс воспаления, протекающий по единым для всех тканей организма законам с развитием альтерации (первичное и вторичное повреждение), экссудации (сосудистые реакции, экстравазация жидкости) и пролиферации (действие противовоспалительных медиаторов, активация фибробластов, фиброплазия и ангиогенез, репарация).

На первом этапе каскада биохимических реакций особое значение придается цитокинам, способствующим возникновению воспалительной реакции, влияющим на процессы клеточной пролиферации и осуществляющим эндогенную иммунорегуляцию. Наиболее значимым среди них является ФНО- α , индуцирующий синтез острофазных белков и других провоспалительных соединений, обладающих хемоаттрактивным действием, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8. Вслед за этим в развитие воспалительной реакции вступают простагландины, образующиеся как местно из фосфолипидов поврежденных клеточных мембран и действующие в качестве синергистов других медиаторов воспаления, так и вырабатываемые в очаге воспаления местными макрофагами наряду с ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 в ответ на появление антигенов [Шубич М.Г., Авдеева М.Г., 1997].

Под влиянием провоспалительных факторов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6) активированные фибробласты, миоциты и эндотелиоциты вырабатывают цитокины и факторы роста, обладающие мощным хемоаттрактивным действием и оказывающие большое влияние на усиление и продление воспалительной реакции. Важную роль при этом играет трансформирующий фактор роста- β , представляющий собой многофункциональный цитокин, влияющий на пролиферацию, дифференцировку и рост тканей. На этом этапе в регуляцию процесса воспаления включаются также NO и АТII.

Согласно современным представлениям, NO регулирует межклеточные коммуникации, нейротрансмиссию, вазодилатацию, иммунологическую защиту и др. В небольших концентрациях он ингибирует экспрессию молекул адгезии, синтез цитокинов и хемокинов, трансмиграцию и адгезию лейкоцитов. В большом количестве NO обладает цитотоксическим и провоспалительным действием, взаимодействуя с другими медиаторами воспаления [Heierholzer S. et al., 2004]. АТII также участвует в воспалительном ответе тканей, действуя как провоспалительный медиатор. Он способствует синтезу хемокинов, цитокинов, молекул адгезии сосудистыми клетками, которые привлекают воспалительные клетки в очаг повреждения ткани [Ruiz-Ortega M. et al., 2002].

Однако следует учитывать, что компоненты воспалительной реакции не следуют строго друг за другом, а существуют параллельно. Проплиферация наблюдается и в начальной стадии воспалительного процесса, вторичная альтерация продолжается и при экссудации. Но для восстановления структуры и функционирования ткани или органа в целом необходимо равновесие про- и противовоспалительных систем, способных, своевременно и полноценно взаимодействуя друг с другом, завершить воспалительный процесс, направив его в сторону репарации. Заживление может идти по двум направлениям: регенера-

ция и фиброплазия. На этой стадии воспаления основную роль играют ростовые факторы, основным источником которых являются местные макрофаги. Хемотаксис, активация и пролиферация главных действующих лиц фиброплазии — фибробластов, стимуляция синтеза ими составляющих межклеточного матрикса, подавление активности матрикс-разрушающих ферментов происходит под воздействием фактора роста фибробластов, трансформирующего фактора роста, инсулиноподобного фактора роста-1, ИЛ-1.

Основной молекулярный компонент фиброза — коллаген. Наиболее важные для процесса заживления следующие типы: 1-й и 3-й (продукты фибробластов, появляются в грануляциях при заживлении), 4-й (нефибрилярный, универсальный для всех мембран, в том числе гломерулярной, синтезируемый в эндотелиоцитах) и 5-й (тонковолокнистый компонент основного вещества и сосудистой стенки, вырабатывается эндотелием). Процесс образования коллагена в репаративной стадии воспаления регулируется рядом сигнальных молекул, главными из которых являются также ростовые факторы.

Исследования последних лет свидетельствуют о важной роли апоптоза в регуляции воспаления. С одной стороны, апоптоз — основной компонент нейтрофильной фазы воспаления, освобождающий «поле боя» от погибших гранулоцитов. С другой стороны, посредством запрограммированной клеточной гибели может происходить ликвидация пораженных структур дифференцированной ткани. В частности, при ПиН происходит гибель клеток кортикального слоя почки с последующим замедлением роста органа [Serlachius E. et al., 1997]. При этом признаки деструкции ткани обнаруживаются не только непосредственно в очаге инфекционного воспаления, но и в прилегающих зонах. В результате иммунного и воспалительного процессов в почечной паренхиме происходит повреждение интерстиция и образование соединительнотканного рубца в пораженном сегменте почки.

Таким образом, основой структурно-функциональных нарушений при РН является комплекс воспалительных, ишемических и иммунных повреждений, проявляющийся дезинтеграцией продукции и выделения биологически активных соединений и являющийся, по-видимому, следствием структурной или функциональной несостоятельности генов-регуляторов.

Классификация и клиническая характеристика. Классификация РН основывается на выделении степени выраженности нефросклероза и количестве очагов сморщивания в поврежденной почке. В зависимости от метода исследования (урография или радиоизотопное исследование почек) существует следующее разделение по степеням:

1. Внутривенная урография (рис. 27.1) [Smellie J., 1975]:
 - *степень А* — умеренное склерозирование, не более 2 очагов нефросклероза;
 - *степень В* — выраженный нефросклероз (более 2 очагов), но с сохранением неизменной паренхимы между ними;
 - *степень С* — уменьшение почки в размерах, диффузное истончение паренхимы, дилатация собирательной системы;

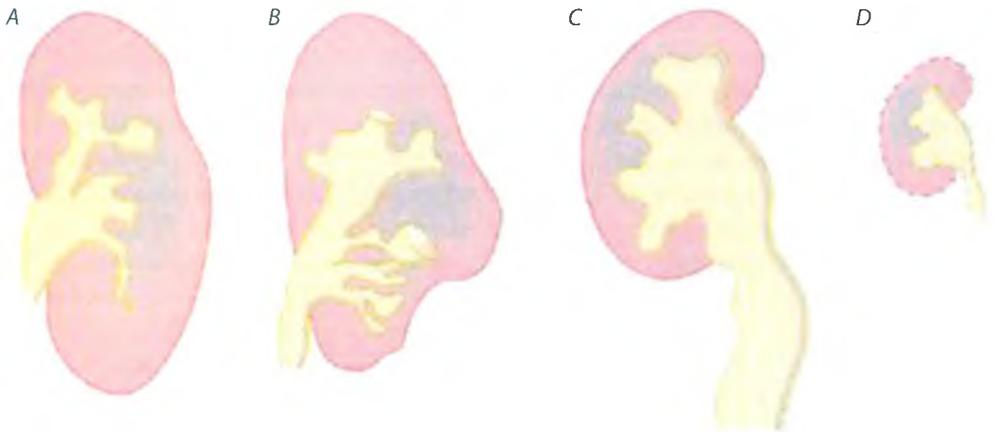


Рис. 27.1. Внутривенная урография [Smellie J., 1975]

- *степень D* — гипопластичная или диспластичная нефункционирующая почка.
2. Радиоизотопная сцинтиграфия (^{99m}Tc -ДМСА) [Goldraich et al., 1984] — рис. 27.2, норма:
- *1-й тип* — не более 2 очагов нефросклероза (рис. 27.2, A);
 - *2-й тип* — более 2 очагов нефросклероза с сохранением между ними участков нормально функционирующей паренхимы (рис. 27.2, B);

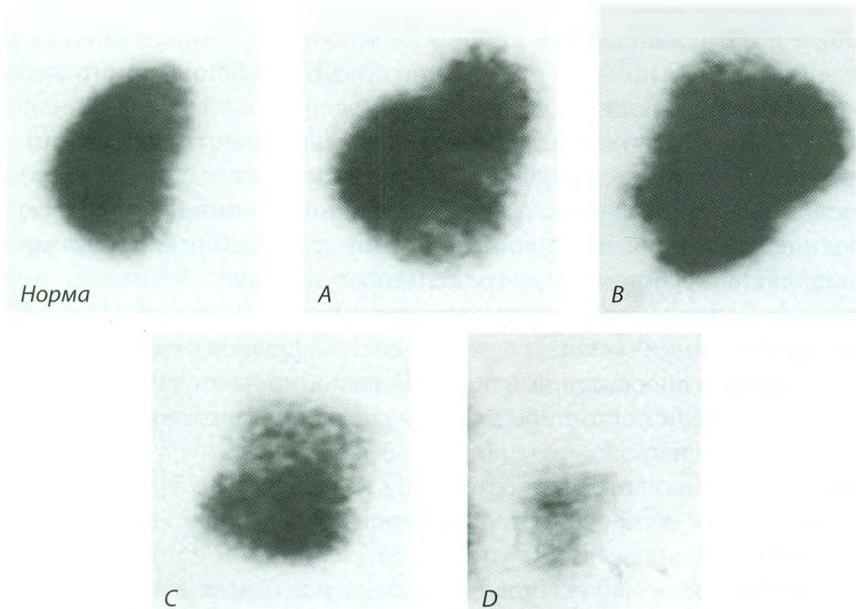


Рис. 27.2. Радиоизотопная сцинтиграфия (^{99m}Tc -ДМСА) [Goldraich et al., 1984]:

A — I степень; B — II степень; C — III степень; D — IV степень

- 3-й тип — генерализованные изменения всей почки, сходные с таковыми при обструктивной нефропатии (уменьшение почки в размерах без или с единичными рубцами) — рис. 27.2, С;
- 4-й тип — конечная стадия — сморщивание почки (немая почка при ДМСА-исследовании или сохранение менее 10% функционирующей паренхимы) — рис. 27.2, D.

Говоря об особенностях клинических проявлений РН, следует отметить, что начальная стадия не имеет характерных признаков. Заболевание протекает с типичными явлениями ИМС или НДМП [Папаян А.В., Савенкова Н.Д., 1997]. При стерильном рефлюксе первым признаком нефропатии может стать АГ с характерным повышением преимущественно диастолического давления. АГ развивается при РН в среднем у 10% детей. У взрослых АГ в результате нефросклероза встречается значительно чаще (38–50%). Являясь результатом РН, АГ, в свою очередь, приводит к повышению внутривенного давления, гиперперфузии оставшихся нефронов и, соответственно, к продолжению склерозирования почечной паренхимы. Свидетельством прогрессирования заболевания служит склонность к гипо-, изостенурии, полиурии, появление стойкой протеинурии, которая при РН является одним из серьезных неблагоприятных прогностических признаков (наряду с АГ). Появление протеинурии свидетельствует о развитии вторичного ФСГС, в основе которого лежит длительная гиперфильтрация клубочков (см. главу 28).

Диагностика. В последние годы большое значение придается высокотехнологичным методам оценки анатомо-функционального состояния ОМС, таким как магнитно-резонансная урография (рис. 27.3) [Grattan-Smith J.D., Jones R.A., 2008]. Преимущество этого метода — возможность одновременного проведения статического и динамического исследования почек и мочевых путей при отсутствии ионизирующего излучения с определением СКФ, транзитного времени и отдельного клиренса почек. Применяемый при этом контраст, содержащий гадолиний, не оказывает на почки повреждающего действия, что особенно важно в педиатрической нефрологии [Boss A. et al., 2007].

Однако в связи с высокими требованиями к диагностической аппаратуре и большой стоимостью исследования в настоящее время «золотым стандартом» для оценки анатомо-функционального состояния почек с определением количества функционирующей паренхимы остается СНСЦ с РФП, меченным ^{99m}Tc -ДМСА. Через 2 ч после внутривенного введения РФП более 40% его накапливается в ткани почек (см. главу 8).

Обнаружение очагов пониженного накопления РФП, деформации контуров и уменьшение размеров почек у больных, находящихся в стадии ремиссии ПиН, свидетельствуют о серьезных деструктивных изменениях в паренхиме почек с формированием рубца (рис. 27.4).

Следует отметить, что появление современных цифровых УЗ-аппаратов с высокой разрешающей способностью и возможностями доплеровской оценки ренальной гемодинамики позволило считать УЗИ почек и мочевых путей достаточно информативным методом для раннего выявления инфильтративно-склеротических очагов в почечной паренхиме и для динамического наблюдения

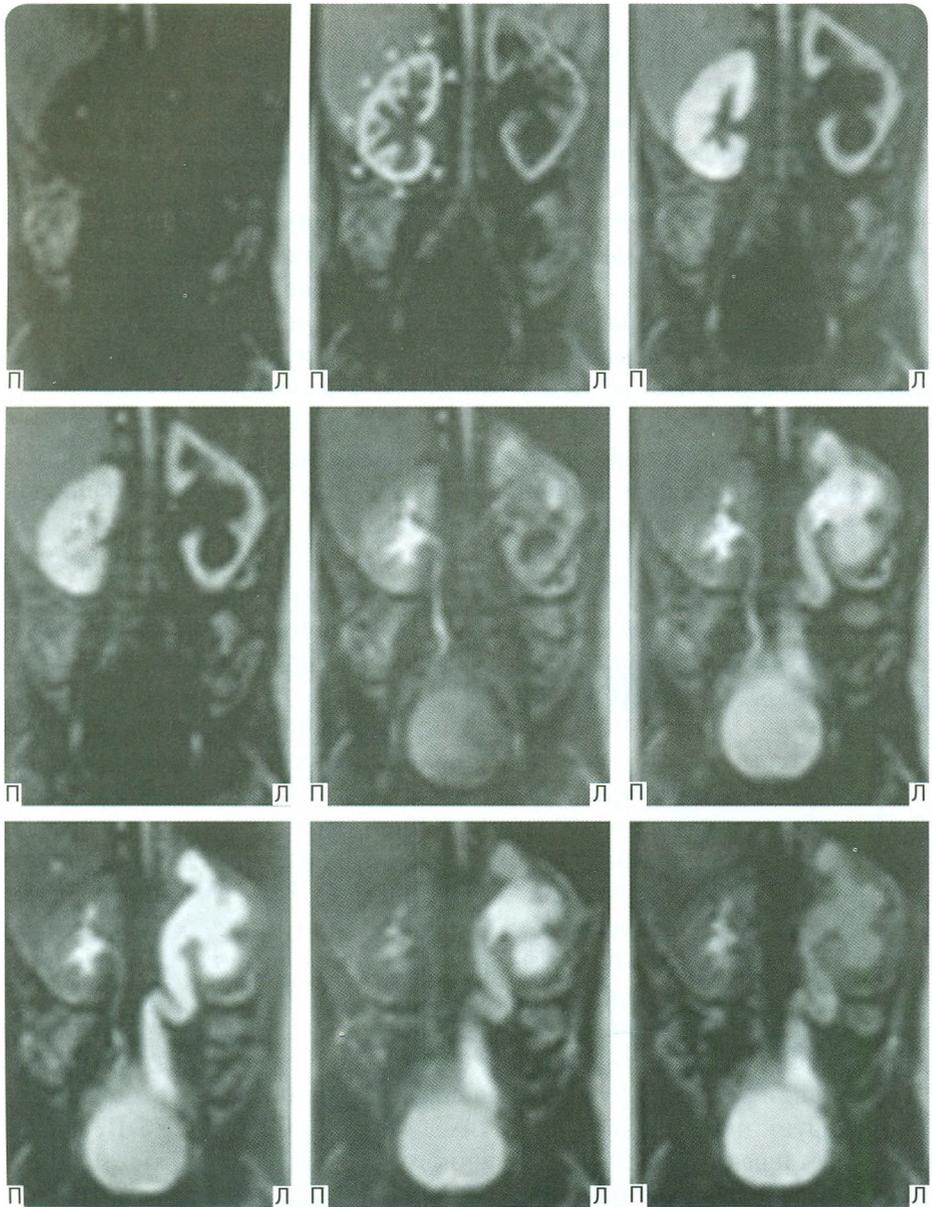
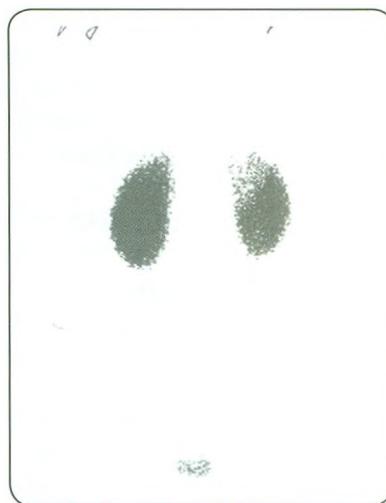


Рис. 27.3. Левосторонний уретерогидронефроз у ребенка 5 лет. *Справа* — нормально функционирующая почка с удовлетворительной толщиной и формой паренхимы. *Слева* — истонченная слабофункционирующая паренхима. Замедленное накопление контраста в дилатированной собирательной системе. Назначение фуросемида (2 нижних правых снимка) ускоряет выведение контраста из лоханки в мочевой пузырь [Rohrschneider W., Haufe S., Wiesel M. et al., 2002]

больных с ПМР и РН. Для очагового нефросклероза характерны определенные эхографические характеристики (рис. 27.5): фокальное истончение почечной паренхимы в сочетании с нарушением кортикомедуллярной дифференцировки

Рис. 27.4. Статическая нефросцинтиграфия с технемом больной М., 6 лет с левосторонним ПМР 2–3-й степени. По данным УЗИ и доплеровского сканирования — повышение эхогенности участка паренхимы верхнего полюса слева с умеренным обеднением кровотока. На урограммах — почки не изменены. Определяется зона снижения накопления РФП в верхнем и нижнем сегментах левой почки



(1), гиперэхогенность паренхимы и обеднение ренального кровотока в том же месте (2). Тяжелая РН сонографически проявляется в виде маленькой сморщенной почки с толстостенной дилатированной собирательной системой, почти полным отсутствием функционирующей паренхимы и резким обеднением интрааренального кровотока.

Сравнительный анализ результатов радионуклидного и ультразвукового сканирования почек, проведенный Е.Б. Ольховой и соавт. (2001), выявил полное совпадение сонографических и радиоизотопных характеристик почечной паренхимы у больных с РН.

Лечение. При выборе метода лечения следует учитывать степень и локализацию ПМР, частоту и продолжительность эпизодов ИМС, эффективность проводимой ранее терапии, наличие РН и ее осложнений. Традиционно суще-

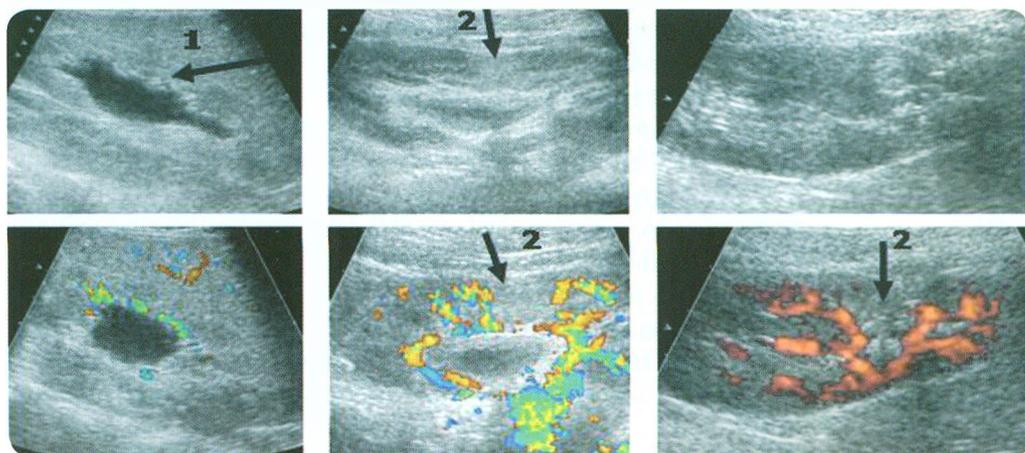


Рис. 27.5. Ультразвуковая картина очагового нефросклероза (из архива Е.Б. Ольховой)

ствуют два основных метода антирефлюксной терапии: консервативный и хирургический. В настоящее время широко применяется «малая хирургия» или эндоскопическая коррекция ПМР. При этом большое значение придается выбору материалов для трансуретрального подслизистого введения. В последнее время предпочтение отдается препаратам на основе коллагена [Elmore J.M. et al., 2006].

Консервативное лечение нарушения уродинамики назначают детям первого года жизни при любой степени рефлюкса, у дошкольников при ПМР 1–3-й степени и сочетании рефлюкса с дисфункцией мочевого пузыря. При этом большое внимание уделяется режиму мочеиспусканий и длительной антибактериальной профилактике рецидивов ИМС малыми дозами уросептиков (см. главу 26) продолжительностью до 2 лет непрерывно. Далее длительная антибактериальная терапия считалась оправданной при часто рецидивирующем течении инфекции [Georgaki-Angelaki H. et al., 2005].

Однако работы последних лет подвергают сомнению сложившиеся взгляды об эффективности непрерывной антибактериальной профилактики для предупреждения рецидивирующего течения ПиН и развития нефросклероза. M. Rappesi и соавт. (2008) провели рандомизированное контролируемое исследование результатов длительной (в течение 2 лет) антибактериальной профилактики триметопримом у 100 детей в возрасте моложе 30 мес. с ПМР 2–4-й степени. На протяжении последующего 4-летнего наблюдения выяснилось, что частота рецидивирования ПиН и формирования РН была одинакова у детей обеих групп (при антибактериальной профилактике и без нее).

Группа специалистов из Великобритании систематизировала результаты 10 рандомизированных контролируемых исследований по изучению эффективности антибактериальной профилактики рецидивов ИМС и прогрессирования нефросклероза у детей с ПМР, представленных в базах Medline, EMBASE, CINAHL и Cochrane Library. Результаты анализа свидетельствуют об отсутствии достоверных данных с точки зрения доказательной медицины по эффективности длительного профилактического назначения антибактериальных препаратов детям с ИМС в анамнезе [Verier-Jones K. et al., 2008].

Лечение РН носит в основном симптоматический характер и направлено на купирование эпизодов обострения ИМС, коррекцию АГ и прогрессирующей протеинурии, что осуществляется с использованием иАПФ.

Для предупреждения прогрессирования нефросклероза в почке при РН и ИМС используются антибиотики. Однако результаты исследований M. El Moedden и соавт. (2000) свидетельствуют, что кроме непосредственного нефротоксического эффекта аминогликозиды обладают выраженным проапоптозным действием, осложняя процесс репарации почечной ткани и увеличивая вероятность развития нефросклероза. Наиболее сильным побочным действием отличается гентамицин. M. Vando и соавт. (2003) обнаружили, что пенициллиновая кислота ингибирует Fas-индуцированный апоптоз, блокируя самоактивацию (самозапуск) смерть-индуцирующего сигнального комплекса каспазы-8.

Назначение широко распространенных жаропонижающих средств также оказывает влияние на состояние почечного интерстиция. C. Lorz и соавт. (2004)

в эксперименте выявили гибель клеток эпителия проксимальных канальцев, похожую на апоптоз, под воздействием парацетамола. Таким образом, при выборе препарата для лечения дебюта и обострений ИМС при наличии РН следует учитывать не только чувствительность к нему микрофлоры, но и возможность усиления под его влиянием альтеративных изменений в почечном интерстиции.

Кроме традиционной антибактериальной терапии рекомендуется применение природных бактерицидных соединений. Существуют сведения об эффективности клюквенного сока при лечении ИМС. D. Zafriri и соавт. (1989) обнаружили, что клюквенный сок препятствует адгезии *E. coli* (штаммы *P-fimbriae* и *1-fimbriae*) к уроэпителию. Современные исследования Y. Liu и соавт. (2006) выявили, что менее чем за 3 ч клюквенный сок повреждает P-fimbriae-полимер на оболочке *E. coli* и приводит к уменьшению его длины в 3 раза (со 148 до 48 нм). Проантоцианидины клюквы избирательно действуют на микрофлору мочевых путей, не оказывая влияния на биоценоз ротоглотки и кишечника.

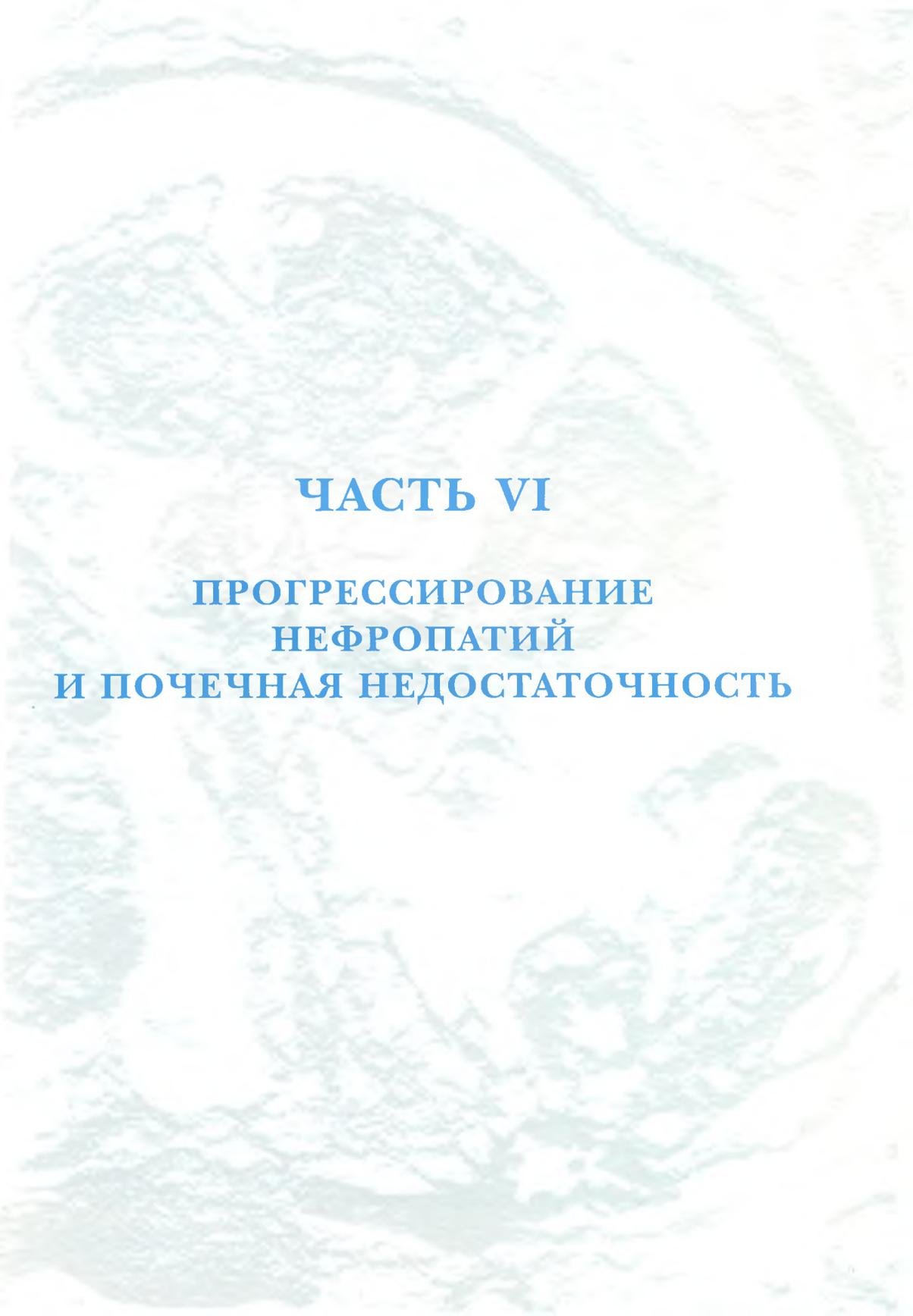
Большое значение придается ренопротективной терапии. Назначение эналаприла 2,5 мг/сут детям с ПМР и начальными проявлениями инфильтративно-склеротических процессов в почках через 6 мес. приводило к восстановлению равновесия про- и противовоспалительных цитокинов, торможению апоптоза и улучшению ультразвуковых характеристик паренхимы почек и интратрального кровообращения [Паунова С.С., 2004].

Антиоксидантная терапия (витамины Е и С, β-каротин, препараты, содержащие селен) назначают курсами до 3–4 нед. при отсутствии признаков активности воспалительного процесса в почках. Коррекция вторичной митохондриальной дисфункции проводится по показаниям и подразумевает применение препаратов, содержащих убихинон, янтарную и лимонную, липоевую кислоты и карнитин [Коровина Н.А. и др., 2003].

В последнее время в литературе появляются сведения о перспективах назначения антагонистов альдостерона, блокаторов синтеза NO, антицитокиновой терапии и ингибиторов каспаз. F. Nakhoul и соавт. (2007) доказали выраженное антипротеинурическое действие эплеренона [Eplerenone (Inspra)] – антагониста минералокортикоидных рецепторов с минимальной тропностью к рецепторам прогестерона и андрогена. В эксперименте J.G. Kiang и соавт. (2007) установили, что ингибирование индуцибельной NO-синтазы снижало активность каспазы-3 и, соответственно, уменьшало апоптоз в культуре Т-клеток.

Прогноз. Успешная консервативная или оперативная коррекция нарушения уродинамики и ренопротективная терапия не всегда приводят к прекращению прогрессирования нефросклероза. 10% детей с РН страдают АГ. При этом, как правило, она носит злокачественный характер [Dillon M., Chulananda G., 1987]. У 5–10% детей с РН развивается тХПН [Bailey R.R. et al., 1994], требующая проведения заместительной терапии.

Таким образом, проблема РН все более привлекает к себе внимание нефрологов и педиатров. Важным оказывается своевременное определение наличия ПМР, его степени и воздействие на проявления ИМС как профилактика развития РН. В тех случаях, когда РН уже существует, обязательно длительное использование ренопротективных средств.



ЧАСТЬ VI

**ПРОГРЕССИРОВАНИЕ
НЕФРОПАТИЙ
И ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**

Глава 28

ПРОГРЕССИРОВАНИЕ БОЛЕЗНЕЙ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ РЕНОПРОТЕКЦИИ

М.С. Игнатова, Л.С. Приходина

Большинство заболеваний почек у детей имеет прогрессирующий характер [Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е., 1989]. Многие нефропатии, впервые проявляя себя в детстве, продолжают развиваться в подростковом и взрослом возрасте [Тареева И.Е., 2000]. Некоторые болезни ОМС возникают уже в антенатальном периоде жизни человека, но манифестируют постнатально и даже впервые могут привлечь к себе внимание только у взрослых людей. Нередко при достижении совершеннолетия у человека развивается системная патология соединительной ткани и сосудов, диабет, что может проявиться нефропатией. Все чаще эти заболевания имеют начало в детском возрасте. Несомненно, важно знать, что у детей, чьи матери страдают различными нефропатиями, вне зависимости от возраста ее проявления, с большой частотой возможно развитие заболеваний почек.

По существующим литературным данным, частота тХПН растет во всем мире [Хуе J. et al., 2001]. В 2001 г. на заместительной терапии по поводу ХПН в мире находилось более 1 млн человек. Ожидается удвоение этого количества в течение ближайших 10 лет. Наиболее частые причины тХПН в детском возрасте — обструктивные уропатии, структурный дизэмбриогенез, наследственная патология почек, ГН. Об этом говорят данные, полученные многими учеными, в том числе российскими и немецкими исследователями (см. главу 31).

Возникает настоятельная необходимость понять механизмы, лежащие в основе прогрессирования болезней почек. Это необходимо, чтобы разрабатывать и использовать ренопротективные меры и максимально отсрочить ХПН или приостановить прогрессирование нефропатии [Schieppati A., Remuzzi G., 2003].

Продолжаются дебаты о причинах неблагоприятного развития ГН. В середине и второй половине XX в. акцент делался на преимущественное поражение клубочкового аппарата почек. Но еще в начале 80-х гг. прошлого столетия М.Я. Ратнер указывала, что при ГН развитие тХПН происходит в связи с присоединением к гломерулярному страданию тубулоинтерстициальной компоненты. В 1996 г. И.Е. Тареева, говоря о механизмах прогрессирования ГН, как аксиому включает вовлечение в патологический процесс поражение канальцев и интерстиция. Все более очевидным становится представление о том, что прогрессирование практически всех нефропатий характеризует одна общая черта — накопление внеклеточного матрикса и последующее склерозирование почечной ткани [Klahr S. et al., 1988]. Гломерулосклероз и фиброз интерстиция оказываются ключевыми элементами в развитии тХПН.

Основной экспериментальной и клинической моделью для изучения прогрессирования нефропатий остается ГН. Три десятилетия тому назад основное внимание уделялось иммунным факторам прогрессирования ГН: ИК, антителам к БМ клубочковых капилляров. В последующие годы об иммунных факторах говорилось в основном как об индукторах воспаления, а обращалось внимание на активацию медиаторов воспаления, продуцируемых лимфоцитами, моноцитами, нейтрофилами, тромбоцитами и собственно клетками клубочка, а также на состоянии гемокоагуляции, тесно связанной с иммунными процессами. В клеточных инфильтратах образуются ранние ИЛ: ИЛ-1 и ФНО- α . Именно эти ИЛ стимулируют пролиферацию мезангиальных клеток и связанное с ней накопление внеклеточного матрикса [Иванов А.А. и др., 1993]. Под влиянием ФНО- α и ИЛ-1 происходит усиленная экспрессия молекул межклеточной адгезии на эндотелии сосудов, мембранах моноцитов/макрофагов и лимфоцитов. Вследствие этого происходит формирование мононуклеарного инфильтрата в клубочках. Образование гломерулярного мононуклеарного инфильтрата зависит от увеличения количества молекул межклеточной адгезии (ICAM-1, ICAM-2, LFA-1). Прогрессирующее воспаление при ГН в большей степени поддерживается именно за счет моноцитарных инфильтратов, из-за накопления в нем провоспалительных цитокинов и хемоаттрактантных протеинов [Segeer S. et al., 2000]. Вслед за ранними цитокинами продуцируются пролиферативные цитокины, прежде всего тромбоцитарный фактор роста (ТФР- β) и склерозирующие цитокины (рис. 28.1). Наибольшая проявляемость ТФР- β отмечается в фиброзных полудуниях и областях интерстициального склероза [Noronha I. et al., 1995].

В последние годы большое внимание обращено на матриксные металлопротеиназы (ММП), которые играют ключевую роль в процессах протеолиза в почке — расщеплении основных компонентов экстрацеллюлярного матрикса, деградациии БМ и клеточных поверхностных белков [Nagase H., Woessner J.F., 1999]. Протеолитическая активность ММП зависит от степени их активизации. Немаловажную роль играют их тканевые ингибиторы, а также ингибитор активности плазминогена 1-го типа (РАИ-1). Иммуногистохимическими исследованиями почечной ткани при прогрессирующем ГН и в эксперименте на животных подтверждена экспрессия многих ММП в почечной ткани. Иссле-



Рис. 28.1. Патогенез гломерулонефрита [Вашурина Т.В., Сергеева Т.В., 2002]

дования, проводимые в нефрологической клинике им. Е.М. Тареева, показали, что ММП 2 и 9, определяемые в моче, играют важную роль в прогрессировании ГН, интенсивности развития фиброза в почечной ткани [Ли О.А. и др., 2009]. По мнению авторов, «мочевые тесты» (определение в моче ММП, их тканевых ингибиторов и РА1-1) являются незаменимыми показателями при изучении прогрессирования ГН, а возможно, и других нефропатий.

В 1982 г. В. Brenner и соавт. выдвинули гипотезу прогрессирования нефропатий, центральными в которой являются нарушения гемодинамических процессов, происходящих в почке в связи с развитием состояния гиперfiltrации в сохранившихся гломерулах, повышением внутриклубочкового давления и постепенным выводом из строя все большего количества функционирующей почечной паренхимы.

Необходимо отметить, что говоря о механизмах прогрессирования нефропатии в связи с утратой нефронов при приобретенных болезненных процессах в почках, В. Brenner и G. Chertow (1994) проводили параллель с врожденным уменьшением количества нефронов при олиgoneфронии, для которой характерна гипертензия и почечная недостаточность, т.е. сближали приобретенное и врож-

денное заболевание в плане их прогрессирования. Гипотеза Б. Бреннера привела к необходимости изучения регуляторов местной и системной гемодинамики в почке. Стала очевидна роль в этих процессах АТII, который является вазоконстриктором, повышающим внутриклубочковое давление. По мере изучения функции ангиотензина II оказалось, что его роль не ограничивается свойствами вазоконстриктора, он представляет собой фактор роста почки, регулирует рост клеток, синтез и деградацию внеклеточного матрикса [Wolf G., Neilson E., 1993; Ruiz-Ortega M, Egido J., 1997]. Ангиотензин II обладает просклеротическим действием, участвуя в синтезе хемотактических факторов, таких как моноцитарный хемотатtractивный протеин 1 (MCP-1). Данные о просклерозирующем эффекте ангиотензина II не исключают, а дополняют просклеротический эффект ТФР- β , соединительно-тканного фактора роста (CTGF), а также PAI-1. АТII увеличивает экспрессию и синтез белков экстрацеллюлярного матрикса, таких как фибронектин, ламинин и коллаген (рис. 28.2).

Развитие гипотезы Б. Бреннера и соавт. проливали свет на тубулоинтерстициальное воспаление, конечной стадией которого является распространение внеклеточного матрикса в интерстициальном пространстве с развитием фиброза [El Nahas A., 2000]. АТII принимает в этом процессе непосредственное участие, вызывая изменения структуры и функции фибробластов, превращая их в миофибробласты (рис. 28.3). Миофибробласты занимают перигломерулярные и перитубулярные пространства, способствуя дальнейшей экспансии матрикса в тубулоинтерстициальной зоне. В эксперименте четко показано, что



Рис. 28.2. Роль АТII в прогрессировании нефропатии [Brenner B. et al., 1982]



Миофибробласты:

- занимают перигломерулярные и перитубулярные пространства;
- способствуют экспансии матрикса в тубулоинтерстициальной зоне

Рис. 28.3. Влияние ангиотензина II на фибробласты

повторная инфузия АТII животным приводит к интерстициальному фиброзу и отложению депозитов коллагена IV типа, что предполагает морфогенетический эффект АТII на тубулоинтерстициальные структуры [Okada H. et al., 1997].

В прогрессировании нефропатий важная роль принадлежит протеинурии. Повышенное проникновение белка в канальцевый эпителий вызывает увеличенную продукцию медиаторов воспаления, таких как эндотелин-1, MCP-1, хемотактического цитокина для моноцитов RANTES и остеопонтина [Zoja C. et al., 2003]. Молекулярный механизм действия указанных биологически активных веществ происходит через активизацию NF-κB. Повышенная активность NF-κB отмечена при изучении нефробиопсийного материала канальцевых клеток у больных с резко выраженной протеинурией. Свой вклад в развитие тубулоинтерстициального фиброза вносит и комплемент [David S. et al., 1997].

По мере усиления протеинурии происходит и изменение состояния подоцитов, так как отмечается увеличенная кумуляция белка в них, оказывающая токсическое действие [Addate M. et al., 2002]. При накоплении белка в подоцитах происходит потеря синаптоподина, актин-ассоциированной молекулы тела подоцитов, которая является индикатором потери дифференцировки подоцитарной клетки (рис. 28.4).

В развитии нефросклероза обращается внимание также на роль гипоксии почечной ткани, стимулирующей фиброзирующие факторы. L.G. Fine и соавт. (2000), не отвергая значения гемодинамических нарушений, влияющих на прогрессирование нефропатий, предлагают унифицированную «гипоксическую» гипотезу. По мнению исследователей, гибели части почечной паренхимы неизбежно сопутствует ишемия, которая возникает из-за атрофии канальцев и перитубулярного капиллярного русла. Эта гипотеза основана на данных эксперимента, когда под влиянием ишемии происходила стимуляция продукции профиброзирующих цитокинов и факторов роста в культуре клеток канальцевого эпителия и мезангиоцитов. Можно полагать, что при таких наследственных нефропатиях, как нефронофтиз и ПКБ, феномен «ишемии» имеет немаловажное значение в процессе снижения функциональной способности почек с при-

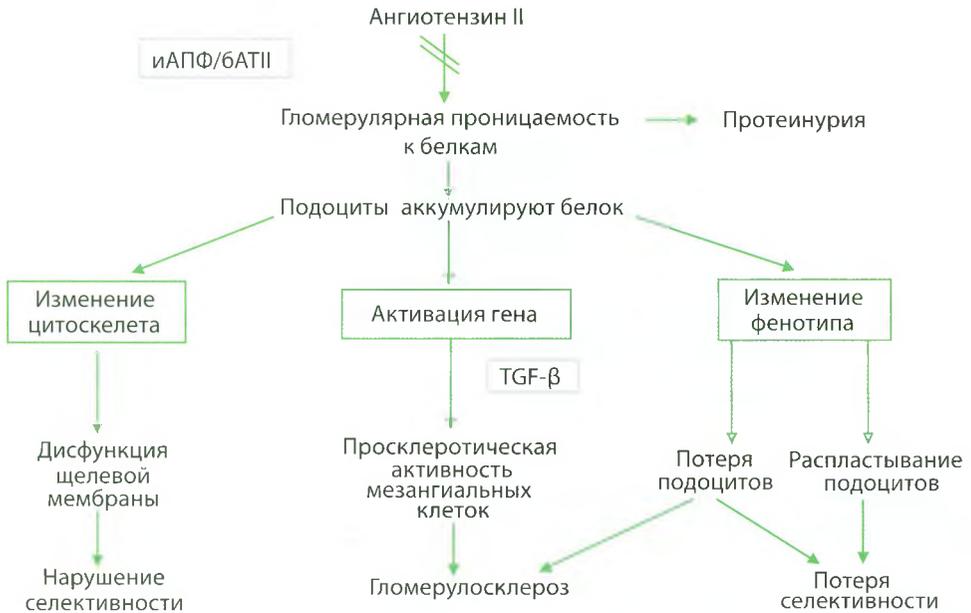


Рис. 28.4. АП II и подоциты в прогрессировании нефропатии [Schieppati A., Remuzzi G., 2003]

знаками прогрессирования болезни. Проблему гипоксии почечной ткани как один из основных механизмов прогрессирования ХБП продолжают развивать L. Fine и T. Norman (2008). К этой же проблеме ишемии и гипоксии почечной ткани как одной из основных причин прогрессирования нефропатий, обращается в своей работе D.O. Schlondorff (2008).

В прогрессировании наследственных и врожденных нефропатий существенная роль принадлежит, очевидно, и состоянию сниженной клеточной биоэнергетики, что нередко связано с изменениями митохондрий клеток проксимальных и дистальных почечных канальцев [Невструева В.В. и др., 1999]. Были проведены исследования состояния клеточной биоэнергетики на основании определения активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах периферической крови, наличия лактатацидоза и состояния перекисного окисления липидов. Оказалось, что наиболее выраженное снижение клеточных биоэнергетических процессов наблюдается при болезни де Тони–Дебре–Фанкони и АРПКБ, менее выраженные, но существенные — при АДПКБ. Это косвенно говорит о наличии ишемии при прогрессирующих наследственных нефропатиях, что, в свою очередь, является фактором хронизации заболевания.

Таким образом, в процессе развития заболеваний почек происходит активизация различных молекул: цитокинов, факторов роста, вазоактивных субстанций, что в конечном итоге способствует отложению в интерстициальном матриксе повышенного количества коллагена, фибронектина и других веществ, которые ответственны за формирование интерстициального фиброза, в результате чего развивается тХПН.

Теоретическая основа развития нефросклероза становится все более ясной. Важно проследить, как это происходит у больных, страдающих различными нефропатиями. Прогрессирование ряда наследственных заболеваний почек, которые проявляются в первые месяцы и годы жизни ребенка, через несколько лет могут закончиться формированием тХПН. Уже в первые недели жизни тХПН развивается при несовместимых с жизнью пороках развития ОМС, тяжелых дисплазиях почек, финском типе НС. При ГДП, нефронофтисе, ПМР прогрессирование заболеваний идет разными путями.

Для ПМР характерно наслоение ИМС, причем нередко на первом году жизни. При этом уже в первые месяцы жизни могут появиться участки склероза в почечной паренхиме, определяемой при нефросцинтиграфии, что знаменует начало развития РН (см. главу 27). При ГДП, БТБМ часто характеризует дальнейшую судьбу болезненного процесса наслоение иммунного воспаления в виде ГН. При нефронофтисе дистрофия и атрофия канальцевого эпителия, появление склерозированных участков в почечной паренхиме оказывается ведущим звеном прогрессирования заболевания. Длительное время у больного могут отсутствовать типичные клинические проявления болезни почек. У ребенка отмечается отставание роста и массы тела, развивается анемия, что заставляет врачей для установления диагноза обращаться к эндокринологам и гематологам. Мочевой синдром длительно протекает без особенностей. В этом отношении нефронофтис является как бы исключением из правила, так как предиктором прогрессирования других врожденных и наследственных нефропатий с явлениями гипо- и дисплазии оказывается нарастающая протеинурия [Ardissini G. et al., 2004]. Изучая причины неблагоприятных исходов негломерулярных нефропатий у детей, М. Litwin (2004) показал, что даже небольшая протеинурия в сочетании с неконтролируемой АГ оказываются высоким фактором риска прогрессирования заболевания почек. Примером тому может служить СА, при котором первым клиническим проявлением оказывается гематурия. Присоединение к ней протеинурии и появляющаяся тенденция к АГ свидетельствует о прогрессировании заболевания, которое еще в детском возрасте может привести к развитию тХПН (см. главу 14).

Однако если начало прогрессирования врожденных, наследственных и приобретенных нефропатий различно, то конечный результат, когда включаются важнейшие факторы прогрессирования, сходен. Исход заболевания — гломерулосклероз и фиброз тубулоинтерстиция.

Основной экспериментальной и клинической моделью для изучения прогрессирования нефропатий остается ГН. Известно, что наиболее ярко прогрессирование ГН происходит при наличии мочевого, гипертензионного и отеочного синдромов. Под нашим особым наблюдением в нефрологической клинике ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий» находились 60 детей с прогрессированием ГН, у которых превалирующим клиническим проявлением был ГН, протекающий с СРНС. Исследование осуществлялось с равным соотношением детей обоего пола, средний возраст пациентов составил 12 лет. Манифестация СРНС отмечалась чаще в возрасте 8 лет. Катамнестическое наблюдение за пациентами осуществлялось в среднем в течение трех лет. При манифестации

заболевания у всех детей имел место НС, почти у $2/3$ детей выявлена АГ, у 68% наблюдалась гематурия, более чем у $1/3$ пациентов отмечено повышение креатинина крови. Морфологическое исследование почечной ткани, проведенное у всех пациентов, установило: МзПГН — у 24 больных, МбПГН — у 14, ФСГС — у 16, МН — у 4, НС с минимальными изменениями — у 2 детей (рис. 28.5).

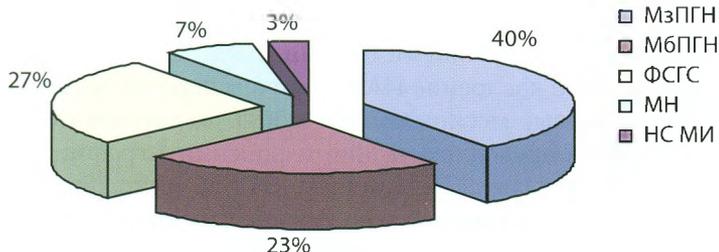


Рис. 28.5. Морфологические варианты ГН у детей со СРНС

В целях выявления клинико-морфологических предикторов прогностически неблагоприятного течения заболевания, сопровождаемого снижением СКФ, все пациенты с ГН, у которых был выражен СРНС, были разделены на 2 группы:

1. С нормальной СКФ (> 60 мл/мин/ $1,73$ м²) ($n = 40$);
2. Со сниженной СКФ (< 60 мл/мин/ $1,73$ м²) ($n = 20$).

При сравнительном анализе клинических особенностей манифестации СРНС у детей установлено, что в группе пациентов со сниженной СКФ почти в 2 раза чаще отмечалось повышение уровня креатинина в крови по сравнению с больными с сохранной СКФ (40 и 22,5% соответственно).

Средние значения СКФ достоверно отличались у исследуемых групп детей несмотря на одинаковую длительность заболевания (табл. 28.1). Характер мочевого синдрома также отличался между больными обеих групп: у пациентов со сниженной функцией почек отмечалась более выраженная протеинурия и чаще выявлялась гематурия. У детей со сниженными функциями почек определялась гипертрофия левого желудочка и почти в 3 раза чаще отмечена ангиопатия сетчатки, по-видимому, следствие системной АГ.

Таблица 28.1

Особенности течения ГН со СРНС у детей в зависимости от состояния СКФ

Показатели СКФ и мочевого синдрома	Пациенты с нормальной СКФ (> 60 мл/мин/ $1,73$ м ²) ($n = 40$)	Пациенты со сниженной СКФ (< 60 мл/мин/ $1,73$ м ²) ($n = 20$)	p
СКФ, мл/мин/ $1,73$ м ²	$98,5 \pm 4,31$	$32,92 \pm 4,56$	$< 0,001$
Протеинурия, г/сут	$4,2 \pm 0,75$	$7,35 \pm 1,39$	$< 0,05$
Гематурия, n (%)	19 (47,5%)	12 (60%)	—

Существуют экспериментальные и клинические данные, что наличие гиперлипидемии у больных с патологией почек — значимый фактор риска прогрессирования заболеваний, способствующий развитию гломерулосклероза. У наблюдаемых нами пациентов со сниженной СКФ почти в 2 раза чаще установлено стойкое повышение уровня холестерина в крови по сравнению с детьми с сохранными функциями почек.

Спектр морфологических изменений также существенно отличался между детьми исследуемых групп. У пациентов со сниженной СКФ по сравнению с детьми с сохранными функциями почек чаще отмечен ФСГС, в отличие от этого у детей с сохранными функциями почек чаще выявлялись МзПГН и мембранозная нефропатия (табл. 28.2).

Таблица 28.2

Структура морфологических вариантов ГН у детей со СРНС в зависимости от функций почек ($n = 60$)

Морфологические варианты	СКФ в норме (> 60 мл/мин/1,73 м ²) ($n = 40$)	Снижение СКФ (< 60 мл/мин/1,73 м ²) ($n = 20$)
МзПГН	20 (50%)	4 (20%)
МбПГН	9 (22,5%)	5 (25%)
ФСГС	7 (17,5%)	9 (45%)
МН	4 (10%)	0
Минимальные изменения при наличии дисплазии почечной ткани	0	2 (10%)

Наиболее значимое влияние на снижение почечных функций у больных со СРНС было установлено у пациентов с ФСГС, с повышенным уровнем креатинина при манифестации заболевания, а также у больных с поражением органов-мишеней вследствие системной АГ в виде развития ангиопатии сетчатки и гипертрофии левого желудочка, нарушения суточного ритма АД по типу «night-peakers» и «non-dippers». Кроме того, установлена взаимосвязь длительно сохраняющегося повышенного уровня холестерина в крови с прогрессирующим снижением почечных функций у больных со СРНС.

Известно, что прогноз ГН в значительной степени зависит от ответа на ИСТ, т.е. при достижении ремиссии заболевания замедляются темпы прогрессирования патологии в ХПН. При анализе сравнительной эффективности проводимой ИСТ (в/в циклофосфаном и ЦсА *per os*) установлено, что у большинства больных (94%) с прогрессирующим течением ГН с СРНС со снижением СКФ проводимая ИСТ не привела к положительному эффекту. Положительный эффект от аналогичной ИСТ отмечался более чем у 70% детей с сохранными функциональными параметрами почек.

Установлена отчетливая выраженная взаимосвязь между отсутствием эффекта от ИСТ (циклофосфан в/в, ЦсА *per os*), монотерапией иАПФ и высоким относительным риском снижения функций почек у детей со СРНС.

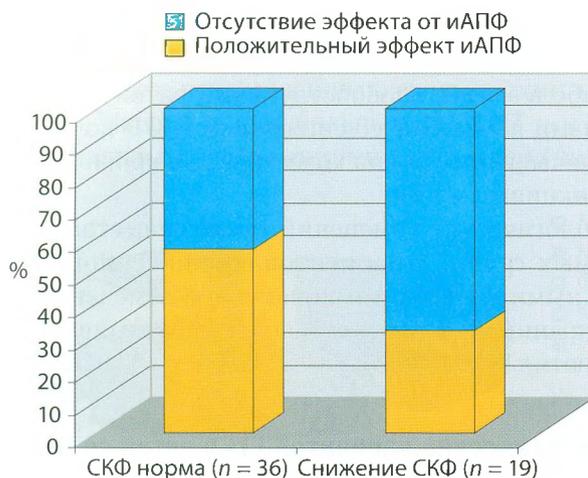


Рис. 28.6. Эффективность гипотензивной монотерапии иАПФ у детей со СРНС в зависимости от функционального состояния почек

55 пациентам со СРНС с гипотензивной целью назначалась монотерапия иАПФ. Почти у $2/3$ больных, у которых впоследствии отмечено снижение СКФ, отсутствовал эффект от проводимой терапии, что требовало назначения комбинированной гипотензивной терапии. В то время как более чем у половины пациентов с сохраненными функциями почек отмечался положительный эффект лечения иАПФ (рис. 28.6).

При анализе влияния ИСТ на развитие заболевания и его исход у детей с ГН со СРНС установлено, что без патогенетической терапии у большинства детей (66,7%) отмечается прогрессирование патологии с формированием ХПН (табл. 28.3). При относительно раннем назначении ИСТ (до 12 мес.) вероятность развития ХПН у детей с ГН, протекающим со СРНС, наименьшая.

Таблица 28.3

Время назначение иммуносупрессантов, их эффективность и исходы СРНС у детей

Длительность заболевания до назначения иммуносупрессивной терапии, мес.	Количество больных, n	Положительный эффект иммуносупрессивной терапии	Среднее количество предикторов прогрессирования у больных		Количество больных со сниженной СКФ (< 60 мл/мин/1,73 м ²) (n = 20)
			с сохранной СКФ (> 60 мл/мин/1,73 м ²) (n = 40)	со сниженной СКФ (< 60 мл/мин/1,73 м ²)	
Первые 12	25	9 (36%)	2,4	5,4	4 (16%)
13–24	11	5 (45,6%)	3,3	5,0	3 (27,2%)
25 и более	15	6 (40%)	3,3	4,7	7 (46,7%)
Без иммуносупрессивной терапии	9	0	2,3	5,2	6 (66,7%)

Таким образом, у больного с ГН с выраженным СРНС неблагоприятный прогноз определяет присутствие хотя бы одного из основных предикторов прогрессирования болезни: повышение уровня креатинина, ангиопатия сетчатки и ФСГС. Сочетание вышеуказанных предикторов прогрессирования приводило к неблагоприятному исходу у 75% детей со СРНС (табл. 28.4).

Таблица 28.4

Влияние основных предикторов прогрессирования на течение СРНС у детей и эффективность иммуносупрессивной терапии (n = 60)

Предикторы прогрессирования заболевания	Снижение СКФ (< 60 мл/мин/1,73 м ²)	Положительный эффект иммуносупрессивной терапии
Повышение креатинина в крови при манифестации заболевания (n = 16)	8/16 (50%)	5/12 (41,7%)
ФСГС (n = 16)	8/16 (50%)	4/11 (36,4%)
Ангиопатия сетчатки (n = 21)	12/21 (57,2%)	6/17 (65,3%)
Сочетание повышенного уровня креатинина в крови при манифестации заболевания, ФСГС и ангиопатии сетчатки (n = 4)	3/4 (75%)	0/1 (0%)

Одна из важнейших задач лечения различных нефропатий — воздействие на этиологический фактор, на что постоянно указывал крупнейший отечественный нефролог Е.М. Тареев. Яркий пример своевременного воздействия на стрептококковую инфекцию — циклическое развитие так называемого «острого постстрептококкового нефрита», при котором благополучное разрешение болезненного процесса нередко достигается у 90% больных и более. Еще одним примером может служить обнаружение вируса как этиологической причины патологии почек. Так, обнаружение ВЭБ-инфекции у больной со СРНС как проявления МБПГН послужило основанием для использования противовирусного препарата валтрекса, что способствовало инактивации вируса. Это, в свою очередь, благоприятно сказалось на дальнейшем развитии болезни при использовании селективного ИСП — ЦсА [Игнатова М.С. и др., 2004].

При иммунном воспалении активная ИСТ по-прежнему остается методом воздействия на прогрессирование болезни. ГН со СЧНС у ребенка чрезвычайно редко прогрессирует в ХПН [Папаян А.В., Савенкова Н.Д., 1997]. В то же время при ГН со СРНС, даже когда в лечении используются ИСП селективного действия, такие как ЦсА, у 13,8% больных детей отмечено развитие ХПН [Игнатова М.С. и др., 2004]. Определенные надежды возлагаются на ММФ, использование которого, по нашим данным и исследованиям Т.С. Вознесенской, Т.В. Сергеевой, (2003), в ряде случаев СРНС оказывается эффективным (см. главу 16). В экспериментальных условиях показана ренопротективная роль ММФ [Dubus I. et al., 2002]. Заслуживает внимания препарат рапамицин, прекращающий воздействие молекул адгезии [Corro R., Amore A., 2004].

В последние годы ведутся попытки воздействия на иммунный процесс при ГН в следующих направлениях:

- ингибция синтеза цитокинов;
- подавление продукции цитокинов;
- ингибция действия цитокинов.

Пример тому — используемый в настоящее время при НС, связанном с ГН, ЦсА, который ингибирует синтез ИЛ-2, ИЛ-4, ИФН- γ , что приводит к связыванию кальциневрина. Блокада кальциневрина, в свою очередь, препятствует воздействию ядерных регуляторных пептидов, таких как NF- κ B, что сказывается на состоянии гена ИЛ-2 и зависящих от него протеинов и Т-клеток. Более активным в этом отношении считается такролимус. Наш опыт в этом отношении ограничивается несколькими больными, однако улучшение и стабилизацию состояния больных, вплоть до клинико-лабораторной ремиссии мы наблюдали (см. главу 16).

В экспериментальных условиях в последнее время проверяется возможность:

- блокады действия цитокинов путем введения моноклональных антител против ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ТФР- β , хемоаттрактантных протеинов и адгезивных молекул;
- изменения растворимых рецепторов ФНО- α , ИЛ-1 и рецепторного антагониста ИЛ-1;
- изменения активности макрофагов противовоспалительными ИЛ;
- использования технологий транспорта генов в целях доставки противовоспалительных медиаторов непосредственно в очаг воспаления.

По мнению R. Sorro и A. Amoge (2004), эти эксперименты рождают надежду на возможность в недалеком будущем эффективно воздействовать на молекулярные механизмы иммунного воспаления.

Поставлен вопрос «Обратима ли почечная дисфункция?» [Chatziantoniou Ch., Dussaule J.-Cl., 2008]. Отвечая на поставленный вопрос, авторы обращаются к экспериментам на животных и немногочисленным исследованиям у людей касательно:

- состояния противовоспалительных агентов;
- антагонистов ТФР- β ;
- ингибиторов рецепторов к фактору роста тиразинкиназы;
- ингибиторов внутриклеточных сигнальных путей;
- антагонистов альдостерона;
- активации кининовых рецепторов;
- факторов деградации экстрацеллюлярного матрикса;
- ингибции рецепторов коллагена.

Вывод, который сделан после тщательного изучения результатов исследования, приводит к заключению, что будущее за препаратами, ингибирующими DDR1 (Discoidin domain receptors 1). Это один из рецепторов коллагена, который одновременно является медиатором пролиферации, воспаления и фиброза.

Влияние на этиологический фактор нефропатии и эффективность ИСТ, несомненно, положительно сказывается на состоянии почечной паренхимы. К со-

жалению, многие нефропатии резистентны к указанным терапевтическим воздействиям. Это в определенной мере связано с неизвестностью этиологических и патогенетических факторов. Именно в детском возрасте впервые проявляются врожденные и генетически детерминированные нефропатии, лечение которых остается предметом исследования. Возникает необходимость ренопротективного влияния препаратов, воздействующих на внутриклубочковую гемодинамику, а следовательно, на протеинурию и те механизмы, которые включаются по мере токсического влияния повышенной экскреции белка с мочой [Brenner В., 2003]. На многочисленных экспериментальных моделях было показано ренопротективное влияние иАПФ и БАТII [Taal М., Brenner В., 2000]. В процессе клинических исследований действенности различных гипотензивных средств, вызывающих снижение АД при нефропатиях у взрослых и детей, оказалось, что ренопротективным действием обладают только иАПФ и БАТII [Gartenmann А. et al., 2003]. Суть наблюдаемого явления в том, что ренопротективным действием обладают только те гипотензивные препараты, которые уменьшают протеинурию. При исследовании свойств иАПФ и БАТII оказалось, что они способны предупреждать экспрессию воспалительных медиаторов, таких как NF-κВ, RANTES, MCP-1. Это может быть результатом как ингибирующего влияния указанных лекарственных средств на АТII как провоспалительный фактор, так и за счет уменьшения токсического воздействия белка на тубулярные клетки. Оптимальный ренопротективный эффект достигается при сочетании иАПФ и БАТII [Zoja С. et al., 2002]. В настоящее время существует целый ряд работ, в том числе многоцентровых, показывающих ренопротективное действие иАПФ и БАТII при прогрессирующих недиабетических нефропатиях. Обычно эффект ренопротекции фиксируется через несколько месяцев — 2–3 года от начала использования иАПФ и/или БАТII. Мы располагаем достаточным опытом длительного использования каптогена и энала, а также казаара при лечении детей с разнообразной нефрологической патологией, где это лечение давало существенный положительный эффект и приостанавливало прогрессирование заболевания, что проявлялось нормализацией АД, улучшением КФ, снижением уровня теряемого с мочой белка и нарастанием альбуминов крови. Положительное действие иАПФ было отмечено при рандомизированном использовании указанного препарата у детей с СА [Игнатова М.С. и др., 2007] (см. главу 15). Несмотря на чрезвычайную важность ренопротективного действия иАПФ и БАТII, по мнению А. Schippati и G. Remuzzi (2003), необходимо включать целый ряд других дополнительных лечебных средств, которые будут способствовать восстановлению функционального состояния почек. Для этой цели необходимо придерживаться низкосолевой диеты, при неэффективности обычных терапевтических доз иАПФ и БАТII увеличивать их до максимальной, присоединять диуретики, статины.

Таким образом, большая частота прогрессирующих нефропатий во взрослой и детской популяциях в определенной мере связана с невозможностью определить и устранить этиологический фактор. В тех случаях, когда этиологический фактор или патогенетический механизм патологии выявлен, реальна попытка воздействовать на механизм развития нефропатии. Однако это относится дале-

ко не ко всем болезням ОМС. Современное представление о прогрессирующем течении многих заболеваний почек связано с нарушениями гемодинамики в почечных клубочках в связи с необходимостью гиперфльтрации в остающихся целыми нефронах, токсическом действии на канальцевые клетки и подоциты нарастающей протеинурии. Сложные взаимодействия ИЛ, хемокинов сказываются на состоянии различных клеток крови и почечных гломерул. В процесс вовлекается АТII, который обладает мощным просклеротическим потенциалом. В связи с этим одной из основных ренопротективных мер оказывается использование иАПФ и БАТII.

Глава 29

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

М.С. Игнатова, М.В. Лебеденкова

Новая тенденция в нефрологии, а именно появление термина «хроническая болезнь почек», используется педиатрами-нефрологами в клинической и научной деятельности. В настоящее время превалирует точка зрения, что ХБП — это глобальная не только медицинская, но и социальная проблема [Levey A.S. et al., 2007]. Указанное положение относится и к детям. В большой мере это связано с тем, что наличие у ребенка ХБП оказывается фактором, способствующим развитию высокой летальности, причем большую роль при этом играет поражение ССС [Mitsnefes M., 2008]. Страдание ССС при этом является, как правило, осложнением прогрессирующей болезни почек (см. главу 28). Изучение кардиоренальных взаимоотношений у взрослых с I–III стадиями ХБП [K/DOQI, 2002] показало, что кроме возраста и выраженности гипертензии имеет значение почечное сосудистое сопротивление [Григорян З.Э., Евсевьева М.Е., 2007].

Общеизвестно, что многие заболевания почек взрослого человека манифестируют в детском возрасте. Наличие нефропатии у взрослых, особенно у женщин, чревато возможностью развития патологии ОМС у ребенка. С учетом роста частоты заболеваний почек у взрослых больных и, соответственно, с увеличением числа больных, требующих проведения заместительной терапии при развитии терминальной ХПН, американскими исследователями были разработаны и опубликованы рекомендации K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation Classification Stratification (2002) — «Хроническое заболевание почек: оценка, классификация и стратификация». Задачей разработки данных рекомендаций является повышение качества лечения и улучшение исходов у пациентов с заболеваниями почек. Большое внимание в них уделяется диагностике и лечению ранних стадий заболеваний почек, а также замедлению их прогрессирования.

Согласно рекомендациям, под термином ХБП следует понимать:

- 1) структурные или функциональные изменения со стороны почек со снижением или без снижения СКФ, существующие на протяжении не менее 3 мес. и проявляющиеся отклонениями, выявленными по данным анализов крови/мочи, или по данным визуализирующих методов исследования почек, включая гистологические данные, получаемые при нефробиопсии;
- 2) снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² на протяжении не менее 3 мес. с выявленными симптомами нефропатии или без отчетливого присутствия клинических признаков болезни почек.

Это положение особенно важно потому, что процесс фиброзирования почечной ткани длительно может быть мало- или даже бессимптомным и выявляться только при специальных методах исследования [Иванова А.С. и др., 2008].

Основная цель объединения нефрологических заболеваний термином ХБП – необходимость объективной оценки функционального состояния почек у больных, которая проводится на основании определения СКФ, что позволяет оценить темпы прогрессирования патологии и своевременно начинать ренопротективные мероприятия. На первых этапах ХПН это включение в лечение иАПФ, БАТII и при необходимости статинов. Для расчета СКФ у взрослых используется формула Кокрофта–Голта (Cockcroft–Gault), у детей – формула Шварца (см. главу 7).

Выделяют пять стадий ХБП:

- I стадия – СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м²;
- II стадия – легкое снижение СКФ в пределах 89–60 мл/мин/1,73 м²;
- III стадия – умеренное снижение СКФ до 59–30 мл/мин/1,73 м²;
- IV стадия – тяжелое поражение почек при СКФ 29–15 мл/мин/1,73 м²;
- V стадия – соответствует тХПН, когда СКФ < 15 мл/мин/1,73 м².

Терапевтами-нефрологами на основании стадий снижения СКФ был разработан план клинических мероприятий, направленных на предупреждение прогрессирования заболевания почек, с тем чтобы замедлить направление больного на заместительную терапию (диализ и трансплантацию). Многоплановое исследование более 130 000 взрослых людей, страдающих ХБП в Великобритании, показало, что ранним признаком прогрессирования заболевания оказывается развитие анемии [Stevens P. et al., 2007]. Это поставило вопрос о своевременном выявлении анемии и ее лечении. Обычно первым лекарственным средством являются препараты, содержащие железо. Однако известно, что железо является прооксидантом, т.е. у пациента, страдающего нефропатией, усилится оксидативный стресс в случаях приема перорально препаратов железа. Поэтому если явления анемии у ребенка с заболеванием почек имеют место, но эритропоэтин не показан, рекомендуется вводить препараты железа парентерально [Agarwal R., 2008].

Если ребенку с ХБП показан эритропоэтин, то кроме улучшения состояния красной крови может наблюдаться и увеличение роста больного [Voehm M. et al., 2007]. Несколько с другой позиции к выявлению ХБП и ее прогрессированию подошли исследователи из Голландии, обращая внимание на развитие

кальцификатов сосудов у пациентов [Huyber S., Bindels R., 2007]. По мнению исследователей, необходимо направить усилия на поиск агониста витамина D, который будет полезен при лечении пациентов с ХБП.

В программной лекции, опубликованной в *Pediatric Nephrology* (2007), R. Мак выделил две группы больных детей, которые должны быть отнесены к пациентам с ХБП: а) идентично тому, что предлагается терапевтами-нефрологами, т.е. наличие изменений в моче/крови или при визуализирующем исследовании, сохраняющихся в течение не менее 3 мес.; б) больные, у которых СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² на протяжении не менее 3 мес. с или без патологических изменений в моче или визуализирующих данных со стороны почек. Причем автор обращает внимание не только на уровень СКФ, но и показатели, которые характеризуют состояние тубулоинтерстициального отдела нефрона, которые могут помочь определить ранние проявления заболевания почек у детей.

Можно присоединиться к мнению R. Мак, что для педиатров-нефрологов, кроме суждения о состоянии фильтрации, большое значение имеет оценка состояния тубулярных функций почек. В 1986 г. совместно с немецкими коллегами нами была разработана классификация ХПН у детей, основанная на том, что при ряде наследственных и врожденных заболеваниях почек: нефронофтиз, ПТА, болезнь де Тони–Дебре–Фанкони и др., поражение функции почек начинается с тубулярных нарушений в виде снижения ацидоаммониогенеза, суточного изменения концентрационной функции почек, а в последующем — снижения СКФ. Подобного типа изменения, названные «парциальными тубулярными», могут быть и при первичных поражениях тубулоинтерстициальной ткани почек, таких как ПиН и абактериальный ТИН (табл. 29.1).

Таблица 29.1

Классификация нарушений функций почек у детей (по М.С. Игнатовой, П. Гроссману, 1996)

Степень нарушений	Тип преимущественного нарушения		
	клубочковый	канальцевый	одновременное поражение гломерул и тубулоинтерстиция
ПН* I	Незначительные, нестойкие изменения фильтрации	Нарушение канальцевых функций	Фильтрации и тубулярных функций
ПН IIa	Компенсированные и субкомпенсированные нарушения		
	Фильтрации	Нарушение канальцевых функций	Фильтрации и тубулярных функций
ПН IIб = ХПН I	Декомпенсированные нарушения фильтрации и канальцевых функций		
ХПН II	Тотальная с нарушением гомеостаза	Чаще парциальная с нарушением гомеостаза	Тотальная
ХПН III = тХПН	Терминальная тотальная	Терминальная, как правило, тотальная	Терминальная тотальная

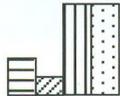
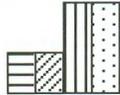
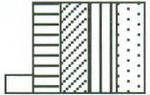
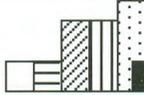
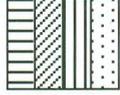
* ПН — парциальные нарушения почечных функций.

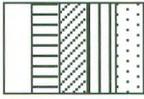
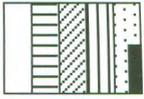
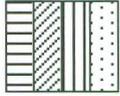
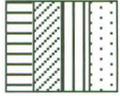
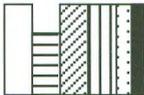
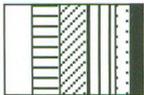
Не лишено основания и предложение о своевременном выявлении анемии, как предлагают английские коллеги, особенно в случаях наследственных нефропатий у детей (см. клиническое наблюдение в главе 13). В этом наблюдении показано, что нефронофтиз был диагностирован в 15-летнем возрасте при развитии тХПН, несмотря на то что первые его признаки имели место уже в возрасте 6 лет. Именно в этом возрасте наблюдались анемия, отставание роста и физического развития, что, как показывают исследования S. Mahesh и F. Kaskel (2008), связано со снижением функции фактора роста и инсулинподобного фактора роста (IGF-1) при развитии нефронофтиза. При этом у девочки уже в первые 10 лет жизни отмечалось нарушение функции почек по тубулярному типу, которое проявлялось полиурией, гипоизостенурией, что безусловно требовало у лечащего врача нефрологической настороженности.

Раннее нарушение функции почек по тубулярному типу характерно, как правило, для врожденных и наследственных нефропатий: первые симптомы в виде нарушений функции почек по тубулярному типу появляются при указанной патологии уже в первые годы жизни ребенка, а затем, в подростковом возрасте, имеет место снижение СКФ и диагностируется развитие ХПН. Гиперкалиемиа, азотемия, снижение СКФ как первые проявления ухудшения почечных функций характерны для заболеваний с клубочковым типом страдания почек и не типичны для больных с преимущественно тубулярным поражением почек. Выделение III, IV или V стадии ХБП, ориентируясь только на снижение СКФ, возможно для детей с нефропатиями, имеющими гломерулярный тип нарушения функции (табл. 29.2). При некоторых тубулопатиях снижение клубочковых функций может произойти только на стадии тХПН.

Таблица 29.2

Характеристика прогрессирования различных нефрологических болезней у детей

Заболевание	Динамика развития симптомокомплекса ХПН					
	на ранних стадиях заболевания		ранняя фаза (ПН Пб)		ХПН терминальная	
Болезнь де Тони–Добре–Фанкони	$n = 8$		$n = 8$		$n = 1$	
ПТА	$n = 6$		$n = 6$		$n = 3$	
Синдром Альпорта	$n = 18$		$n = 12$		$n = 2$	
Поликистозная болезнь почек (АД)	$n = 1$		$n = 1$		$n = 1$	

Заболевание	Динамика развития симптомокомплекса ХПН					
	на ранних стадиях заболевания		ранняя фаза (ПН IIб)		ХПН терминальная	
Поликистозная болезнь почек (АР)	$n = 2$		$n = 2$		$n = 2$	
Нефронофтиз	$n = 7$		$n = 7$		$n = 7$	
Гломеруло-нефрит	$n = 18$		$n = 9$		$n = 9$	

Примечание:

-  гиперкалиемия
-  гипертензия
-  анемия
-  азотемия
-  нарушения КОС
-  электролитные нарушения

По этой таблице, которая составлена в динамике наблюдения снижения функционального состояния почек у детей, видно, что нарушения гломерулярной фильтрации, такие как гипертензия и гиперкалиемия, при некоторых наследственных болезнях (болезнь де Тони–Дебре–Фанкони, нефронофтиз) могут отсутствовать даже в терминальной фазе ХПН. Близкие по сути тубулярные нарушения выявлялись нами при анализе развития поликистозной болезни почек. Правда, эти изменения характеризовали I и II стадии болезни, позднее при АРПБП появлялись гломерулярные нарушения в виде гиперкалиемии и азотемии. Тотальная ХПН вне зависимости от причины заболевания в детском возрасте может проявиться всеми признаками патологии, включая гиперкалиемию и повышение креатинина крови.

Несомненно, педиатрам-нефрологам следует подумать, как современное представление о ХБП применить при лечении заболеваний почек у детей. Если следовать определению ХБП, то только дети с острой инфекцией нижних мочевых путей (ИНМП) и острым постстрептококковым циклически протекающим ГН не попадают в категорию ХБП. Но и здесь возникают сомнения. Известно, что воспаление при ИНМП может рецидивировать и постепенно захватывать почечную паренхиму, что ведет к развитию ПиН. Рецидивирование ПиН, особенно при наличии обструктивной уропатии может закончиться формированием ХПН. Об этом с убедительностью говорят данные, полученные при обследовании детей с использованием повторной нефросцинтиграфии [Marks S. et al., 2008]. Нефрит, имея в своем начале клинически циклическое течение, у некоторых больных латентно прогрессирует, что определяется при нефробиопсии уже в подростковом возрасте [Шулутко Б.И., 1983]. Возможно прогрессирование не только ГН, протекающего со СРНС, но и со СЧНС, при котором после дли-

тельной ремиссии может развиваться рецидив, нередко более чем через 10 лет от его первого эпизода. Таким образом, трудно найти заболевание почек у детей, которое не относилось бы к ХБП.

Естественно появление вопросов: ХБП — это нозологическое определение или решение вопроса функционального состояния почек больного, начиная со стадии, когда появляются признаки почечной недостаточности? Само определение ХБП отвечает на первый вопрос отрицательно, так как предусматривает объединение различных нефрологических заболеваний по признакам существования патологии, но с указанием на необходимость расшифровать эту патологию, желательно на I стадии заболевания. Понятие ХБП универсально, поскольку в определении указано, что при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² в течение более 3 мес. с клиническими признаками поражения почек или без них следует говорить о наличии ХБП. Это положение соответствует педиатрическому представлению о ХБП как о прогрессирующем процессе, особенно если речь идет о III стадии ХБП, которая отражает выраженное снижение функции почек.

На 14-м Конгрессе Международной ассоциации педиатров-нефрологов (IPNA, Будапешт, 2007) в лекции I. Groothoff (Нидерланды) «Развитие ХБП от детского до взрослого состояния» обращено внимание на осложнения заболеваний почек и сопутствующую патологию, которые появляются у взрослого человека по мере прогрессирования патологии почек, начавшегося еще в детстве. Этой лекцией автор приглашал педиатров проследить начало ХБП у детей и ее развитие (прогрессирование) вплоть до взрослого состояния пациента.

Исследование вариантов цитокинов у людей с нефрологическими заболеваниями выявило, что для ХБП, как и для конечной стадии функционирования почек, характерно нарастание цитокинов, обладающих провоспалительным эффектом [Rao M. et al., 2007]. В работе этих исследователей выявлен полиморфизм генов цитокинов, которые оказываются факторами предрасположения к прогрессированию ХБП. В то же время отмечено, что макрофаги не только способствуют развитию иммунного воспаления в почке, но в некоторых случаях препятствуют прогрессированию иммунного процесса [Wang Y. et al., 2007]. Эти исследования, по мнению авторов, могут помочь ориентироваться в течении ХБП у человека и соответственно влияют на решение о терапевтической тактике. При исследовании сахара крови у больных с ХБП выявлена гиперинсулинемия, причем обследовались дети, начиная с 6-летнего возраста. Этот феномен связывают с полиморфизмом генов различных цитокинов, в частности с ФНО- α [Lai H. et al., 2007]. Выявлялся этот феномен при прогрессировании ХБП, правда, исследование проведено только у 43 детей одного нефрологического центра. Однако в свете работы М. Rao и соавт. (2007) о полиморфизме цитокинов у людей с ХБП этот феномен заслуживает внимания. По мере прогрессирования ХБП отмечают изменения в ССС (см. главу 28). Проявлением этого оказывается наличие кальцификатов в сосудах [Huubers S., Bindels R., 2007]. Именно включение в патологический процесс ССС при ХБП у ребенка ведет к фатальному исходу нефропатии у взрослого больного

[Mutsnefes M., 2008]. Выяснено, что кальцификация сосудов связана с уровнем циркулирующего в крови ингибитора кальцификации fetuin-A, регулятора клеточно-опосредованного остеогенеза [Mehrotra R., 2007]. Осуществляется экспериментальная проверка эффективности использования витамина D в условиях снижения почечных функций [Mizobuchi M. et al., 2007]. Отмечено снижение функционального состояния ЦНС у детей с ХБП [Gipson D. et al., 2007]. Естественно, по мере прогрессирования заболевания характер неврологических нарушений нарастает. Драматическое изменение функционального состояния гормона роста также выявлено у детей с ХБП. Этим, по-видимому, и объясняется задержка роста при наследственных и врожденных болезнях почек у детей.

Практически ежемесячно в ведущих нефрологических журналах публикуются работы, касающиеся больных с ХБП. Фактически поставлен вопрос: все ли болезни почек у детей следует относить к ХБП?

Для того чтобы ответить на этот вопрос нами проведены исследования ретро- и проспективного плана:

- проанализированы данные эпидемиологических исследований болезней почек у детей;
- оценены результаты катamnестического наблюдения за детьми с тяжелыми нефропатиями, при которых возможны длительные ремиссии;
- в нефрологической клинике определен характер заболеваний с различными стадиями ХБП.

Эпидемиологические исследования. В 70–80-е гг. XX столетия под руководством сотрудников ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий» в 13 регионах России было проведено эпидемиологическое исследование более 100 тыс. детей от Владивостока до Ленинграда. В Калуге осуществлено обследование 43 тыс. детей от 0 до 15 лет. При этом использовался массовый (повторный анализ мочи по Нечипоренко у всех детей) и селективный скрининг (обследование детей с отягощенным семейным анамнезом по заболеваниям почек, с 5 или более малыми аномалиями развития, с рецидивирующими болями в животе, а также с артериальной гипер- или гипотензией). В результате данного исследования был определен средний показатель частоты патологии почек среди детей, который составил 29:1000. Естественно, существовал определенный разброс данных о частоте патологии, причем наибольший показатель был выявлен в Осетии. Д.А. Албегова объясняла это явление наличием свинцовых рудников в обследованном районе. Свинцовая пыль, как известно, нефротоксична. Результаты эпидемиологических исследований в России (70–80-е гг. XX в.) показали, что наиболее распространена латентно протекающая ИМС (табл. 29.3). Эти исследования близки результатам, представленным R. Pecoits-Filho и соавт. (2005), которые отметили, что первым признаком ХБП может быть именно инфекция мочевой системы. Они связали это состояние со сниженным иммунитетом у детей, что постоянно в дальнейшем способствует микробно-воспалительным заболеваниям, но может проявиться в старшем возрасте другой нефрологической болезнью или патологическим процессом в другом органе.

Таблица 29.3

Распространенность нефропатий при эпидемиологическом исследовании на 1000 детей (по данным Ю.Е. Вельтищева, М.С. Игнатовой, 1996)

ИМС, включая пиелонефрит	18,0
Гломерулонефрит	3,3
Дисметаболическая нефропатия, с оксалатно-кальциевой или уратной кристаллурией (ДН с ОКК), включая уролитиаз	1,4
Интерстициальный (абактериальный) нефрит	1,0
Анатомические аномалии органов мочевой системы	1,3
Прочие	4,0
Среди прочих на 100 000 детей	
Семейные нефропатии	20,0
Наследственный нефрит (синдром Альпорта)	17,0
Дисплазии почек	17,0
Тубулопатии	18,0
Нефрит при геморрагическом васкулите	9,0
Нефрит при системных болезнях соединительной ткани	6,0
Лекарственные нефропатии	6,0
Гемолитико-уремический синдром	1,0

Оценивая сущность выявленных при эпидемиологических обследованиях заболеваний, следует отметить, что практически все они относятся к ХБП. Однако установить ретроспективно в какой стадии ХБП были обследованные дети чрезвычайно сложно. Все заболевания почек при проведении эпидемиологического обследования выявлены «случайно», у обследованных детей в минимальной степени оценивались тубулярные функции, не определялась СКФ, хотя креатинин крови, по представленным данным, был нормальным.

В последующие 90-е годы XX в. и на рубеже XX и XXI столетий проводились эпидемиологические исследования в загрязненных тяжелыми металлами территориях. Оказалось, что частота патологии почек составила 187:1000 детского населения, в то время как в контрольном районе, где не было загрязнения тяжелыми металлами, — 66:1000 детей. У $\frac{2}{3}$ детей, обследованных в регионе с повышенным содержанием в окружающей среде тяжелых металлов, клинически выявлялась ДН с ОКК. По определению Ю.Е. Вельтищева и Э.А. Юрьевой (1989), ДН с ОКК — это мультифакторная патология, связанная с нарушением обмена щавелевой кислоты при нестабильности тубулярных мембран (см. главу 23). Существуют общие клинические проявления ДН с ОКК, возникающей спорадически, и экзозависимой ДН с ОКК, развивающейся у ребенка, проживающего в экологически неблагоприятном регионе. Прослеживая в динамике развитие ДН с ОКК, становится очевидным, это заболевание у детей, проживающих в экологически неблагоприятном районе, следует отнести к ХБП.

В настоящее время в мире многие нефрологи ищут способы быстрого определения патологии почек, протекающей латентно, с тем чтобы своевременно

начать лечение [Stevens P. et al., 2007]. Один из предлагаемых методов — расчет специальной формулы на основании определения креатинина мочи после стандартной диеты у практически здоровых людей, начиная с 18-летнего возраста [Weltzels J. et al., 2007]. По-видимому, имеет смысл напомнить оправдавший себя и не требующий специальной аппаратуры скрининг-метод для определения заболеваний ОМС, разработанный М.П. Боровиковой (1983). Обращение внимания на патологию ОМС в семье, наличие у ребенка множественных (> 5) стигм дизэмбриогенеза, артериальной гипер- или гипотензии, частые жалобы на боли в животе — простейший способ своевременно выявить даже без анализа мочи латентное течение многих заболеваний почек.

Наследственные заболевания почек вне зависимости от времени их развития являются ХБП. Одно из наиболее распространенных наследственных заболеваний почек — СА. Анализ прогрессирования данного заболевания показал, что уже в дошкольном возрасте у большинства детей к гематурии присоединяется протеинурия, затем появляется латентная АГ, которая постепенно становится явной, параллельно с тубулярными расстройствами наблюдается снижение СКФ. Именно гломерулярными изменениями наследственный нефрит напоминает приобретенные гломерулопатии (см. табл. 29.2). Широкое распространение ЭМ при нефробиопсиях позволяет диагностировать БТБМ, которая сама по себе может иметь благоприятное течение, но при наложении другой гломерулопатии становится болезнью с не всегда благоприятным прогнозом.

Катамнез детей с различными заболеваниями почек. В нефрологической практике вместо термина «выздоровление» принято использовать термин «ремиссия». Представление о частоте полных и частичных ремиссий при НС, связанном с ГН, в историческом аспекте было получено из работ G. Arneil (1976) и наших исследований (см. табл. 1.1).

В последние годы в специализированной нефрологической клинике частота стероидрезистентных форм НС увеличилась с 17,3 до 74% (1971–2006) [Игнатов М.С., 2009]. У 50% из числа этих больных с помощью применения современных ИСП достигнута частичная или полная ремиссия заболевания.

Девочка Ю. из семьи с отягощенной наследственностью по заболеваниям почек (АДПКБ в трех поколениях) наблюдается в отделении нефрологии ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий» в течение 14 лет. В возрасте 4 лет девочка поступила в клинику с диагнозом ГН, протекающий со СРНС. При нефробиопсии выявлен МзПГН. Применение ИСП общего действия не привело к ремиссии заболевания. В возрасте 13 лет девочке было начато лечение ЦсА, получена полная клинико-лабораторная ремиссия заболевания, которая продолжалась на поддерживающей дозе препарата около 5 лет. При снижении дозы ЦсА выявлена ЦсА-зависимость (развился рецидив СРНС), последующее повышение дозы ЦсА не привело к уменьшению активности СРНС. С учетом высокой активности заболевания и длительного приема ЦсА проведена повторная нефробиопсия. В результате признаков токсичности ЦсА не выявлено, тубулоинтерстициальные изменения были минимальны. Пациентке при снижении дозы ЦсА в терапию включен ММФ

в стартовой дозе с последующей полной отменой ЦсА и увеличением дозы ММФ до терапевтической. При лечении ММФ достигнута ремиссия ГН, СКФ составляет 90 мл/мин/1,73 м², АД поддерживается на нормальном уровне. Уровень фильтрации у данной пациентки составляет 90 мл/мин/1,73 м², что позволяет расценить заболевание как I стадию ХБП, несмотря на его длительность и серьезность.

Характер заболеваний почек у детей в нефрологическом стационаре с определением стадии ХБП. Проведен анализ структуры заболеваний почек у детей в специализированной нефрологической клинике ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий» за 25 мес. 2005–2007 гг. В течение этого времени в клинике наблюдалось 974 ребенка (табл. 29.4). Длительность заболевания у детей, поступивших под наше наблюдение, составляла от 3 мес. до 10 лет, все пациенты получали лечение в местных стационарах, у многих благодаря современным методам терапевтического воздействия в момент ка-тамнестического обследования, проводимого под наблюдением сотрудников нефрологического стационара, отмечалась ремиссия заболевания, отсутствовали признаки прогрессирования нефропатий. Однако у большинства пациентов выявлены изолированные или комбинированные нарушения тубулярных функций почек.

Таблица 29.4

**Структура заболеваний органов мочевой системы у детей
в специализированной нефрологической клинике**

Нозология	%
Острый гломерулонефрит	1,9
Хронический гломерулонефрит	25,1
Вторичный пиелонефрит	23
Врожденные болезни почек (ВБП): аномалии почек, структурный дизэмбриогенез	11,7
ДН с ОКК	10,5
Рефлюкс-нефропатия	6,6
Наследственные болезни почек (синдром Альпорта, семейные нефропатии, БТБМ, нефронофтиз, ПКБ, нефрогенный несахарный диабет, болезнь де Тони–Дебре–Фанкони, алкаптонурия)	8,9
ТИН	8,3
Нефрит при геморрагическом васкулите, СКВ, ТИН в исходе ГУС	2,1
Инфекция нижних мочевых путей	1,9

Специально оценивались тубулярные функции у 40 детей с I и II стадиями ХБП. Среди них взято 20 больных с СА и поликистозной болезнью почек и 20 с ГН. Оказалось, что снижение аммониацидогенеза, нарушение концентрационной функции почек было более выражено у детей с наследственной патологией, чем с приобретенной. При ГН снижение тубулярных функций было отчетливым при наличии СРНС. По-видимому, канальцевые нарушения у этих

пациентов обусловлены высокой протеинурией, которая влияла на состояние тубулярного эпителия. Эти данные подтверждают ранее полученные результаты исследования тубулярных функций у различных категорий больных на ранних стадиях заболевания.

Оценивалась динамика заболевания, данные нефробиопсий, уровень креатинина крови, степень микроальбуминурии, расчет СКФ проводился по формуле Шварца. Распределение детей по стадиям ХБП представлено на рис. 29.1.

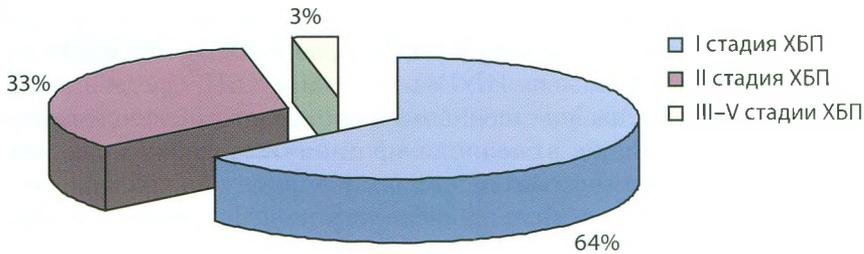


Рис. 29.1. Распределение детей по стадиям ХБП (данные ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий» за 2005–2006 гг. и первый квартал 2007 г. ($n = 974$ пациента))

Число пациентов с III стадией ХБП составило 15 человек (2,5%): из них 4 с ГН, протекающим со СРНС, 4 – с РН, 2 – с ТИН в исходе ГУС, 5 – с наследственной или врожденной патологией почек (2 – с нефронофтизом; 1 – с СА, 1 – с АДПКБ, 1 – с дизэмбриогенезом почек).

IV стадия ХБП была выявлена у 4 пациентов (0,75%): у 1-го – с ГН, протекающим с ГРНС, у 1-го – с РН, у 1-го – с нефронофтизом, у 1-го – с ПКБ.

V стадия ХБП отмечена у 2 пациентов (0,05%): 1 – с олигонефронией, 1 – со СРНС (морфологически ФСГС).

Все больные с III, IV и V стадиями ХБП поступали в специализированную клинику в предпубертатном или пубертатном возрасте, однако первые проявления болезни у многих отмечались до 2-летнего возраста (чаще это дети с наследственными и врожденными заболеваниями почек) – табл. 29.5.

Таблица 29.5

Возраст выявления патологии почек и момент поступления в нефрологическую клинику

Нозология	ГН	РН	ТИН	НБП	ВБМС
Средний возраст пациентов, лет	$11,8 \pm 1,3$	$12,5 \pm 2,2$	$14 \pm 1,0$	$11,9 \pm 4,6$	$11,6 \pm 1,5$
Длительность болезни, лет	$4,2 \pm 1,0$	$6,3 \pm 1,6$	$12,0 \pm 3,0$	$9,9 \pm 3,6$	$10 \pm 1,6$

Наименьший разброс данных от выявления болезненного процесса до поступления в специализированную клинику отмечен при ТИН, ГН, наибольший – при наследственных и врожденных нефропатиях. Можно предполагать

латентное их течение или несоответствие болезненного процесса поставленному диагнозу, что наблюдалось при нефронофтизе.

Таким образом, проанализировав данные эпидемиологического обследования, а также клинические наблюдения в специализированном нефрологическом стационаре, следует, очевидно, высказаться в пользу того, что практически каждое нефрологическое заболевание у детей относится к ХБП, что этот термин правомочен и должен быть принят каждым, занимающимся нефрологической патологией.

В специализированной детской клинике в изученный период времени наибольшую группу составили дети с I и II стадией ХБП – 64 и 33% соответственно. У 3% больных выявлена III, IV и V стадия ХБП. Среди них большую группу составили дети с наследственными и врожденными заболеваниями почек. Позднее поступление их в специализированную клинику может говорить о частоте диагнозов, которые ставились на основании отдельных симптомов или синдромов, и соответственно дети наблюдались не нефрологами. В отдельных случаях анализ мочи просто не осуществлялся, в других он мог быть не показательным.

Специальное исследование характера почечных функций в возрастном аспекте врожденных и наследственных нефропатий представили Cl. Celedon и соавт. (2007). На протяжении 5 лет они наблюдали за 176 больными с почечной дисплазией, РН и обструктивными уropатиями и обнаружили, что в первые три года жизни функциональное состояние почек у большинства из этих больных было удовлетворительным и даже улучшалось по сравнению с тем, что наблюдалось в период новорожденности. Следующий период – с 3 до 11 лет, когда у половины функциональное состояние почек оставалось стабильным, а у 47% постепенно начинало ухудшаться. В пубертатном периоде у 43% пациентов продолжалось снижение параметров почечных функций, а у остальных было стабильным. Наиболее неблагоприятные результаты функционального состояния отмечались у детей с дисплазиями и другими врожденными аномалиями, если у них наблюдались частые эпизоды ИМС и было повышено выделение с мочой микроальбуминов, которые исследовались по отношению к креатинину мочи. Эти факты должны быть известны, с тем чтобы своевременно вмешаться в развитие ХБП врожденного характера.

Необходимо подчеркнуть важность определения всех показателей, которые могут свидетельствовать о нефрологической патологии. В качестве дополнительного лабораторного теста можно ориентироваться на показатели гиперцистеинемии. Проведенное исследование этого показателя у нескольких десятков детей с различной стадией ХБП выявили, что наибольшее повышение уровня гомоцистеина отмечено при IV–V стадиях ХБП.

Терапевты-нефрологи обозначают далеко зашедшие стадии ХБП как сердечно-почечно-анемический синдром [Silverberg D.S. et al., 2006]. Если анализировать клинические проявления у детей с ХБП, то можно выявить определенные различия в зависимости от сущности заболевания. Действительно, как и у взрослых, ГН со СРНС у детей связан с изменениями ССС и прогрессирующей анемией (см. главу 28). Однако у детей в исходе ГУС на первый план

выступает нарастающая протеинурия и лишь затем развивается АГ. У больных с нефронофтизом первым клиническим проявлением ХБП оказывается анемия и отставание в росте. При РН прежде всего обращает на себя внимание повышение АД, а при СА — протеинурия, затем АГ и при прогрессировании ХБП до IV–V стадии возможно развитие НС. Если определена стадия ХБП, говорящая о далеко зашедшем патологическом процессе, когда поздно начинать этиотропную или патогенетическую терапию, то необходимо шире пользоваться ренопротективными средствами, включая иАПФ, БАТII, и по показаниям назначать статины.

Таким образом, целесообразно присоединиться к новой тенденции в нефрологии и выделять детей с ХБП, причем обращать максимальное внимание на прогрессирующее заболевание почек с III стадией заболевания. Однако в детской практике судить о снижении функции почек следует, очевидно, не только по параметрам гломерулярной фильтрации, но функциональному состоянию тубулоинтерстиция. Так как проведенные клинические исследования показали, что в специализированные стационары попадает около 3% детей с ХБП III–V стадий, следует активнее проводить эпидемиологические исследования и диспансеризацию детей, чтобы риск пропуска латентно текущего нефрологического заболевания был минимален. Нарботки зарубежных исследователей подталкивают проводить определение цитокинов как скринирующего метода прогрессирования патологии почек. Регулярное УЗИ беременных женщин может многое дать в плане предположения о наличии врожденного заболевания почек [Адаменко О.Б. и др., 2008]. Однако для окончания суждения о наличии у ребенка ХБП необходимо повторное УЗИ уже в постнатальном периоде, а в некоторых случаях и рентгеноконтрастное исследование, чтобы своевременно диагностировать врожденный дефект ОМС и принять соответствующие меры. Очевидно, нужно помнить, что ХБП у детей очень часто имеет начало еще в антенатальный период развития ребенка.

Глава 30

ОСТРАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Д.В. Зверев, Х.М. Эмирова, Т.Ю. Абасеева

Почкам принадлежит важнейшая роль в поддержании гомеостаза, когда почки не способны выполнять работу по жизнеобеспечению организма из-за заболевания или повреждения, развивается почечная недостаточность. Различают острую и хроническую почечную недостаточность.

Острая почечная недостаточность — полиэтиологичный синдром, характеризующийся острым нарушением почечных функций, приводящим к расстройству гомеостаза. ОПН развивается за период от нескольких часов до нескольких дней в ответ на различные повреждения и проявляется гипергидратацией, азотемией, нарушением КОС и электролитного баланса. Особенность течения ОПН — его цикличность с возможностью полного восстановления нарушенных почечных функций [Ермоленко Е.М., 2000]. Из ОПН выделено ОПП (глава 9).

До настоящего времени ОПН остается грозным состоянием, летальность при котором составляет от 10 до 75%. Широкий разброс данных относительно выживаемости связан с различным характером заболеваний, которые привели к развитию ОПН.

Эпидемиология. В периоде новорожденности частота ОПН, требующей диализа, составляет 1 случай на 5000 новорожденных. По официальным данным, у 8–24% новорожденных, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии, диагностируется ОПН. В период новорожденности наибольший удельный вес среди причин ОПН принадлежит порокам развития ОМС, врожденным порокам сердца, преренальным (дегидратация, кровотечение, сепсис, аноксия) и ренальным факторам. Для новорожденных характерно развитие неолигурической ОПН [Grylack L. et al., 1982].

По данным отделения реанимации ДГКБ святого Владимира (Москва), до середины 90-х гг. XX в. среди новорожденных, поступавших в реанимационное отделение с хирургической патологией (гастрошизис, язвенный энтероколит,

атрезия пищевода, диафрагмальная грыжа, сепсис), ОПН выявлялась у 34% больных, в основном у детей с олигурией. После введения 100% биохимического скринингового контроля частота ОПН среди новорожденных с хирургической патологией достигла 92% (неолигурическая — 73%, олигурическая — 19%) [Мельникова Н.И. и др., 2006].

Высокая летальность наблюдается у новорожденных с врожденной сердечной недостаточностью или с аномалиями развития ОМС, низкая — у детей с гипоксией, шоком или сепсисом [Папаян А.В. и др., 2000].

В возрасте от 6 мес. до 5 лет частота ОПН составляет 4–5 случаев на 100 000 детского населения. Основная причина ОПН в этом возрасте — гемолитико-уремический синдром. В связи с особенностью патогенеза ОПН при ГУС эта патология рассматривается в отдельной главе (см. главу 31).

В раннем и среднем школьном возрасте структура ОПН определяется заболеванием гломерулярного аппарата почек и составляет 1 случай на 100 000 детей. В старшем возрасте среди причин ОПН первенствуют системные васкулиты, БПГН, шоковые состояния, реже ТИН. Следует отметить, что вследствие функциональной незрелости почек дети раннего возраста более подвержены развитию ОПН в ответ на стрессовые ситуации, чем дети старшего возраста и взрослые [Зверев Д.В., Теблоева Л.Т., 2005].

Этиология. Причины развития ОПН принято разделять на преренальные, ренальные и постренальные [Ермоленко Е.М., 2000].

Преренальные факторы. К нарушению почечного кровотока могут привести дегидратация (в том числе и внутриутробная), гемодинамические расстройства, гипоксия, сепсис, шок, врожденные пороки сердца, застойная сердечная недостаточность и другие состояния, приводящие к гиповолемии и снижению почечной перфузии. Преренальная ОПН может перейти в ренальную в результате прогрессирования повреждений почечной паренхимы.

Ренальные факторы. Причины поражения почек разнообразны: поражения клубочкового аппарата при ГН, ГУС; инфекционные нефропатии (лептоспироз, малярия), мочекишечная нефропатия (синдром распада опухоли при лечении цитостатиками), системные васкулиты, тромбозы почечных сосудов, а также ятрогенные воздействия в анте- и постнатальном периодах. Речь идет о лекарственных воздействиях и заболеваниях не только самого ребенка, но и беременной женщины. К этим состояниям относятся: лекарственная нефропатия при использовании антибиотиков, НПВС, иАПФ, рентгеноконтрастных средств, ЦСА и др.

Постренальные факторы. Обструкция мочевых путей, обусловленная врожденными аномалиями развития ОМС (клапан и стриктура уретры, уретероцеле, обструкция мочеточниково-лоханочного и мочеточниково-пузырного сегментов), — частая причина ОПН. Другие причины ОПН постренального характера: инфекции (при диссеминированном кандидозе у новорожденных возможно развитие ОПН в результате двухсторонней блокады лоханочно-мочеточникового соустья грибковыми эмболами), уролитиаз (при гиперкальциурии возможно образование камней даже у новорожденных и особенно у недоношенных), опухоли, сгустки крови во время операции, ретроперитонеальный фиброз.

В связи с незрелостью почек у новорожденных функциональная ОПН встречается у них значительно чаще, чем в старшем возрасте. Этому способствует относительно высокое сопротивление почечному кровотоку при низком перфузионном давлении, повышенная чувствительность к гиповолемии, гипоксии и ацидозу. У 72% новорожденных причина острой олигурии — снижение почечной перфузии, и только у 28% она обусловлена обструкцией или повреждением собственно почек. Причины снижения почечной перфузии — застойная сердечная недостаточность, респираторный дистресс-синдром, гипоксия, сепсис, дегидратация, гиповолемия, артериальная гипотензия [Байбарина Е.Н. и др., 2000].

Тромбоз почечных артерий — осложнение катетеризации пупочной артерии и встречается, как правило, на первом месяце жизни. Тромбоз почечной вены чаще бывает у детей, родившихся от матерей с диабетом, и проявляется гематурией, протеинурией, увеличением объема живота и АГ. При обструктивных уропатиях, ликвидация препятствия не всегда приводит к восстановлению диуреза, так как у новорожденных врожденная обструкция мочевого тракта в 90% случаев сочетается с почечной дисплазией.

В манифестации ОПН у детей старшего возраста значительная роль (более 50%) принадлежит патологии почек, связанной с поражением клубочкового аппарата (системные васкулиты, ГН, ГУС и др.). В остальных случаях в реализации ОПН (функциональной и/или органической) участвуют преренальные и постренальные факторы (дегидратация, кровотечение, сепсис, гипоксия, шок, тромбоз почечной вены), приводящие к острому канальцевому некрозу.

Патогенез. Ведущие патофизиологические звенья в развитии симптомов ОПН — водно-электролитные нарушения, метаболический ацидоз, накопление углекислоты, усиление вентиляции легких, поражение легких и патологическое дыхание.

В течение органической ОПН выделяют три фазы:

- 1) *начальная* — воздействие повреждающего агента на эпителиальные клетки канальцев;
- 2) *основная* — сохранение относительно низкой СКФ; эта фаза может продолжаться несколько дней или недель;
- 3) *фаза восстановления* нормальной СКФ и функций канальцев.

Главная отличительная особенность почек у доношенного новорожденного — низкая СКФ и минимальный почечный кровоток. Последний — результат сочетания низкого среднего АД и высокого внутривисцерального сосудистого сопротивления. Низкая СКФ, достаточная для роста и развития ребенка в нормальных условиях, при эндогенной и экзогенной стрессовой ситуации способствует повреждению почек. Гемодинамические нарушения ведут к дальнейшему снижению СКФ.

У новорожденных также весьма ограничена физиологическая способность почек как к концентрированию, так и к разведению мочи, следовательно, возможности регуляции нарушений гемостаза минимальны. В то же время функционирующие нефроны у новорожденного находятся в юкстамедуллярном слое и относительно хорошо защищены от гипоксии. Поэтому проходящая ишемия

почек у новорожденных, хотя возникает достаточно часто (при неблагоприятном течении родов, развитии асфиксии), но редко приводит к истинному кортикальному некрозу. Фактически почки реагируют на изменение гемодинамики и гипоксию только снижением СКФ. После нормализации гемодинамики и ликвидации повреждающего агента исчезают и нарушения функции почек.

В ряде случаев прогрессирование нарушений общей гемодинамики и циркуляции крови, резкое обеднение почечного кровотока вызывают почечную афферентную вазоконстрикцию с перераспределением ренального кровотока. При тяжелой ишемии коркового слоя почки СКФ падает практически до нуля, с последующим ишемическим некрозом эпителия извитых канальцев почек. Основным клиническим признаком острого тубулярного некроза является развитие олигоанурии.

Синдром ОПН может быть обусловлен воспалительным процессом в паренхиме почек (острый ГН, БПГН, острый ТИН). Наряду с ишемией паренхиматозному поражению почек способствует эндогенная интоксикация (микробные токсины, провоспалительные медиаторы, биологически активные вещества, свободные радикалы кислорода и др.), а также нарушения в системе свертывания крови.

У больных с тяжелым НС ОПН может быть связана с отеком интерстициальной ткани, повышением гидростатического давления в проксимальных канальцах и боуеновой капсуле и, соответственно, со снижением фильтрационного давления и величины СКФ. Гемодиализ с массивной ультрафильтрацией или введение альбумина, устраняющего интерстициальный отек, способны восстановить функцию почек.

В ряде случаев анурия при гломерулярном поражении почек может быть следствием обтурации канальцев белковыми массами или кровяными сгустками, например, у больных с IgA-нефропатией с эпизодами макрогематурии.

При септических состояниях патогенетическим звеном является тяжелый анаэробный бактериальный шок и связанный с ним гемолиз. При этом важная роль в развитии ОПН принадлежит ФНО, ИЛ-1, усиленной продукции депрессорных ПГ1 и 2 и ПГЕ2, тромбксана A₂, лейкотриенов и др.

Несмотря на многообразие этиологических факторов органической ОПН, ее патогенез состоит из следующих основных патологических процессов [Gaudio K.M., Siegel N.J., 1987]:

- почечная вазоконстрикция, вызывающая тканевую ишемию;
- снижение проницаемости гломерулярных капилляров, приводящее к падению СКФ;
- обструкция канальцев клеточным детритом;
- трансэпителиальный обратный ток фильтрата в околоканальцевое пространство.

Патологические изменения при ОПН в большинстве случаев ограничиваются различной степенью дистрофических изменений нефрона, которые чаще всего со временем обратимы.

Клинические признаки и симптомы. Клинические проявления ОПН включают:

- олигоанурию (не всегда);
- отеки (не всегда);
- отек легких;
- артериальную гипертензию;
- сердечную недостаточность;
- неврологические нарушения (судороги, кома);
- отсутствие аппетита, тошноту, рвоту, вздутие живота;
- повышение уровня креатинина и мочевины в крови;
- гиперкалиемию (не всегда);
- гипонатриемию;
- метаболический ацидоз.

Олигурия — основное клиническое проявление ОПН. Первое мочеиспускание обычно происходит вскоре после рождения ребенка. В первые двое суток объем выделяемой мочи составляет не менее 0,5–1 мл/кг/ч, а в дальнейшем может возрасти до 4 мл/кг/ч. Сохранение объема выделяемой мочи после первых дней жизни в пределах менее 1 мл/кг/ч можно расценивать как олигурию. Снижение диуреза ниже 1 мл/кг/ч, тем более развитие анурии (отсутствие мочи в течение 24 ч) должны насторожить врача. Для детей старшего возраста используют другие критерии олигурии (табл. 30.1).

Таблица 30.1

Критерии олигурии в зависимости от возраста

Возраст	Диурез		
	мл/м ² /сут	мл/кг/сут	мл/кг/ч
Новорожденные	—	—	< 0,5
1–12 мес.	< 180	< 15–20	< 1,0
> 1 года	< 240	< 10–15	—

Осложнения. Течение ОПН может осложняться вовлечением в патологический процесс других органов, приводя к развитию полиорганной недостаточности.

Дыхательная система:

- развитие «шокового легкого» (респираторного дистресс-синдрома);
- отек легких;
- пневмония;
- гидроторакс.

Сердечно-сосудистая система:

- артериальная гипертензия (например, в результате задержки жидкости в организме);
- сердечная недостаточность;
- выпот в полости перикарда;
- нарушения ритма сердца вследствие электролитных расстройств.

Желудочно-кишечный тракт:

- развитие стрессовых язв и эрозий слизистой ЖКТ, в том числе сопровождающихся кровотечением;

- уремический гастроэнтерит, перитонит;
- гепатомегалия.

Центральная нервная система:

- уремическая энцефалопатия;
- отек мозга;
- микро- и макрокровоизлияния в результате АГ.

Системы крови:

- ДВС-синдром;
- анемия;
- тромбоцитопения (при ГУС);
- нарушения функции тромбоцитов;
- иногда лейкоцитоз.

Со стороны иммунной системы:

- снижение устойчивости к инфекциям с повышением риска инфекционных осложнений любых манипуляций (ИВЛ, катетеризации вен, мочевых путей).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования. Диагностика ОПН включает выявление олигоанурии, определение ее характера и диагностику заболевания, обусловившего развитие ОПН. Тщательное измерение диуреза у больного, анамнез которого предполагает развитие ОПН, позволяет выявить олигурию.

Установление причины ОПН. У новорожденных с олигоанурией первоначально необходимо исключить пороки развития ОМС.

УЗИ органов мочевой системы. Это наиболее простой, доступный и неинвазивный метод диагностики, который обычно применяется в первую очередь. Это исследование является чувствительным и специфичным методов исключения или подтверждения аномалий почек, мочеточников и различных видов инфра- и интравезикальной обструкции.

Доплеровское исследование почечного кровотока. Этот метод может применяться для своевременной диагностики начальной стадии ОПН (т.е. ренальной ишемии).

Микционная цистоуретрография. Обычно используется у мальчиков для исключения наличия клапана задней уретры и других видов обструкции мочевых путей. Метод является сугубо чувствительным и специфичным для выявления инфравезикальной обструкции, но несет в себе опасность инфицирования мочевых путей. После исключения постренальной ОПН у ребенка с олигоанурией необходимо установить причины ренальной или преренальной ОПН [Зверев Д.В., Тебloeва Л.Т., 2005].

Определение уровня натрия в моче и фракционной экскреции натрия. Степень реабсорбции Na^+ почками отражается на концентрации натрия в конечной моче (U_{Na^+}),

Уровень натрия в моче < 10 ммоль/л отражает уменьшение почечной перфузии и сосудистого объема (преренальная ОПН). При ренальной ОПН, вследствие снижения канальцевых функций, также отмечаются характерные изменения состава мочи. При этом обнаруживают высокий уровень натрия

в моче (> 50 ммоль/л). Нарушения функции канальцев приводят к тому, что моча становится изотоничной по отношению к плазме. Эти исследования имеют ограниченное значение у новорожденных, в связи с недостаточным развитием проксимальных канальцев. Кроме того, на показатели влияет прием вазоактивных препаратов (допамин, добутамин, адреналин) или диуретиков.

Выявление олигоанурии требует срочного определения уровня креатинина, азота мочевины и калия в крови в целях подтверждения или исключения диагноза ОПН. Эти анализы необходимо повторять ежедневно. При органической ОПН концентрация креатинина в плазме повышается на 45–140 мкмоль/л/сут. При функциональной олигурии уровень креатинина не изменяется или повышается очень медленно в течение нескольких дней. При снижении почечной перфузии или сосудистого объема повышается реабсорбция растворенных веществ, в том числе и мочевины. В физиологических условиях 30% профильтрованной в клубочках мочевины реабсорбируется. Этот процент возрастает при снижении почечной перфузии. Так как креатинин не реабсорбируется, повышение обратного всасывания мочевины приводит к увеличению соотношения мочевины/креатинин в крови. Данное состояние часто определяется как «преренальная азотемия».

У новорожденных возможна неолигурическая форма ОПН, обусловленная тем, что при снижении СКФ снижается реабсорбция воды и в меньшей степени натрия. Поэтому диурез в этой группе детей оказывается «нормальным» (ишемическая нефропатия). Недиагностированная и нелеченая неолигурическая форма ОПН может перейти в олигурическую. Это подчеркивает важность определения уровня креатинина, мочевины и калия у новорожденных, которое позволяет с высокой степенью достоверности исключить или подтвердить повреждение почек в перинатальном периоде, особенно у детей, рожденных от матерей с патологией во время беременности.

Наиболее частыми клиническими состояниями, приводящими к снижению эффективного сосудистого объема и развитию функциональной ОПН у детей, является дегидратация, обусловленная рвотой. В таких случаях восполнение сосудистого объема соответствующей инфузионной терапией приводит к повышению диуреза. У новорожденных с респираторным дистресс-синдромом снижение СКФ отмечается вторично к снижению почечного кровотока. При восстановлении эффективной почечной перфузии восстановится СКФ. Однако длительная гипоперфузия может привести к органической ОПН. Другими причинами снижения почечной перфузии у новорожденных является застойная сердечная недостаточность, гипоксия, сепсис и дегидратация.

Лечение ОПН у детей должно проводиться параллельно с диагностическими мероприятиями. Терапевтическая коррекция (восполнение сосудистого объема, стабилизация сердечной деятельности, улучшение почечной перфузии) является и диагностической по выяснению глубины почечного поражения [Kelum J.A., Garuban A.K., 1998].

У новорожденного с олигурией важным моментом в лечении должно быть поддержание оптимального микроклимата вокруг ребенка, т.е. создание температуры комфорта и проведение оксигенации. Согревание ребенка проводится

в кувезах с повышением температуры до 35–36 °С в течение 2 ч и более до нормализации температуры тела [Байбарина Е.Н. и др., 2000].

При застойной сердечной недостаточности лечение должно быть направлено на восстановление сосудистого объема. В этой ситуации проведение ультрафильтрации способствует быстрой ликвидации отеков, улучшению сердечной деятельности и функционального состояния почек.

У детей для окончательной диагностики преренальной олигурии рекомендуется проведение жидкостной нагрузки глюкозо-солевым раствором. При сепсисе, перитоните и другой хирургической патологии стартовым раствором может быть свежезамороженная плазма (10–20 мл/кг) или растворы гидроксиэтилкрахмала (инфукол ГЭК, рефорган ГЭК) в дозе 10–20 мл/кг, поскольку они оказывают более длительный эффект на гемодинамику и дольше остаются в циркуляторном русле.

Если жидкостная нагрузка приводит к увеличению диуреза, то олигурия является проявлением преренальной почечной недостаточности, и необходимо продолжать компенсацию имеющейся дегидратации. При лечении недоношенных новорожденных необходимо учитывать, что у них гемодинамические «интересы» почек и мозга противоположны. Лечебные мероприятия, направленные на улучшение почечной перфузии (введение допамина, быстрое повышение ОЦК, переливание коллоидов), приводят к разрыву сосудов в области герметизированного матрикса и внутрижелудочковому кровоизлиянию.

Отсутствие увеличения диуреза после жидкостной нагрузки у новорожденного с нормальным сердечным выбросом и, следовательно, с нормальной ренальной перфузией, свидетельствует о наличии паренхиматозного поражения почек, т.е. органической почечной недостаточности и требует начала диализной терапии.

Петлевые диуретики могут быть эффективны в предотвращении кортикального некроза при восполненном ОЦК. Эти препараты (фуросемид в/в в дозе 1–3 мг/кг) уменьшают метаболический обмен в клетках канальцев, потребность в кислороде и тем самым повышают устойчивость клетки к ишемии и другим токсическим повреждениям. Увеличение потока мочи может снизить вероятность канальцевой обструкции, обратную утечку фильтрата. Эти эффекты возможны непосредственно в начальной фазе процесса, т.е. в течение нескольких минут (возможно, часов) после повреждения почки.

Введение диуретиков возможно при олигурических формах и подостром течении ОПН. При тщательном контроле за объемом циркуляции диуретики могут быть полезны в целях перевода заболевания в неолигурическую форму. Отмечено, что петлевые диуретики более эффективны и менее токсичны, когда они вводятся как длительная инфузия, чем как болюс.

Допамин часто используют для повышения диуреза при ОПН, так как он стимулирует: 1) допаминергические; 2) α -адренергические; 3) β -адренергические рецепторы. Эти три механизма могут повышать эффективный почечный плазмоток и таким образом увеличивать объем мочи. Однако допамин может повышать объем мочи еще и как диуретик. Увеличение объема мочи может сопровождаться неожиданными эффектами.

Большинство клиницистов используют так называемые почечные дозы допамина (2,5–5 мкг/кг/мин) с целью улучшить почечный кровоток и тем самым восстановить доставку кислорода в страдающие от гипоксии отделы почки. К сожалению, в наружном мозговом слое — зоне наибольшей ишемии — проведение инфузии допамина не улучшает доставку кислорода. В нормальном состоянии клетки наружного мозгового слоя находятся на границе гипоксии, поскольку до 90% кислорода потребляется на транспортную активность канальцев в мозговом веществе [Heuman S.N., Brezis M., 1995]. Благодаря диуретическому эффекту допамина, приводящему к увеличению выделения клетками дистальных канальцев жидкости, усиливается и потребление ими кислорода. Следовательно, возрастает риск ишемии в корковом слое. Тем не менее в практике широко используют почечные дозы допамина у больных с ОПН. Вопрос о применении диуретиков и катехоламинов при лечении ОПН остается нерешенным.

Поддержание жидкостного баланса — основа терапии больного с ОПН в диализном периоде наблюдения и при невозможности провести диализ. Масса тела пациента должна снижаться на 0,5–1% в течение 24 ч, при чем за счет калорических потерь, а не за счет неадекватной инфузионной терапии.

Потребности ребенка в жидкости определяются множеством факторов, среди которых следует учитывать прежде всего физиологические потери, метаболические потребности и предшествующий жидкостной баланс. Инфузионная терапия строго контролируется для достижения нормоволемии. В дальнейшем поступление жидкости в сумме должно быть равно неучтенным потерям плюс измеренным потерям (с мочой, стулом, по дренажам и пр.). Неучтенные потери в норме составляют треть расчетной потребности в жидкости или их можно рассчитать, исходя из энергетических потребностей, например, 30–35 мл/100 ккал/сут. Если у больного высокая температура, или он расположен под нагревателем или в кувезе, неучтенные потери будут значительно больше расчетных. При тяжелом состоянии эти факторы у новорожденных быстро меняются, что требует динамического подхода к характеру патологии, проводится оценка эффективности терапии на основании показателей диуреза, концентрации мочи и биохимических показателей мочи и сыворотки крови, оценивается жидкостной баланс и реакция на проводимую терапию, далее рассчитывается жидкостная нагрузка на следующие 4–8 ч. При правильном назначении объема вводимой жидкости натрий плазмы должен оставаться стабильным между 130 и 145 ммоль/л. Быстрая потеря массы тела, повышение натрия плазмы указывают на неадекватную инфузионную терапию. Прибавка массы тела в комбинации со снижением натрия плазмы свидетельствует о нарастании гипергидратации.

Коррекцию дефицита объема при анурии необходимо осуществлять очень аккуратно и теми компонентами, дефицит которых наиболее выражен (эритроцитарная масса при анемии, свежезамороженная плазма при ДВС-синдроме и т.п.).

Почки являются основным органом удаления калия из организма, и гиперкалиемия часто встречается у больных с ОПН. Необходимо помнить, что

в организме происходит постоянное движение калия из клетки в клетку в обмен на ион водорода, и уровень калия в плазме не является точным критерием содержания калия в организме, и этот показатель должен быть интерпретирован с учетом КОС больного. Например, калий плазмы в 7,5 ммоль/л менее угрожает больному с метаболическим ацидозом (рН 7,15; бикарбонат — 8 ммоль/л), чем больному с алкалозом (рН 7,4; бикарбонат — 25 ммоль/л).

Гиперкалиемия — опасное осложнение ОПН, отсутствие эффекта от консервативных мероприятий по ее коррекции — показание к диализной терапии. При небольших изменениях ЭКГ (подъем зубца *T* и расширение *QRS*-комплекса) вводят:

- бикарбонат натрия внутривенно от 1 до 4 ммоль/кг (или 2–8 мл 4% раствора соды за 15–30 мин);
- 0,5–2 г/кг глюкозы в виде 20% раствора с добавлением инсулина от 0,1 до 0,5 ЕД на 2,5 г глюкозы;
- 5% глюконат кальция (1,0 мл/кг за 5–10 мин);
- ингаляции сальбутамола по 2,5–5 мкг/кг 2–3 раза;
- ионообменные смолы — полистеренсульфонат (кейксалит) в дозе 1 г/кг через рот или в клизме.

Эффективность вышеперечисленных терапевтических средств невысока: при выраженной гиперкалиемии (> 7 мэкв/л), нарушениях сердечной деятельности они лишь помогают выиграть время до начала экстренного диализа.

Другая проблема электролитного обмена, связанная с ОПН, — гипонатриемия и ацидоз. Снижение натрия сыворотки ниже 130 ммоль/л — обычный результат чрезмерных потерь натрия. Но введение концентрированных растворов натрия может привести к увеличению внутрисосудистого объема, АГ и застойной сердечной недостаточности.

Метаболический ацидоз из-за задержки водородных ионов, сульфатов, фосфатов — неизбежное следствие нарушенной функции почек. Обычно респираторные механизмы могут легко компенсировать легкую степень ацидоза. Если ацидоз тяжелый или способствует развитию гиперкалиемии, вводится бикарбонат натрия из расчета:

$$\frac{1}{2} \text{ ВЕ} \times \text{масса тела (кг)} = \text{объем 4\% р-ра соды (мл)}.$$

При введении бикарбоната натрия необходимо помнить о возможных осложнениях:

- 1) раствор бикарбоната натрия гипертонический и должен вводиться медленно во избежание неврологических осложнений;
- 2) бикарбонат натрия — эффективный буфер, если образующийся при реакции CO_2 удаляется при адекватной вентиляции;
- 3) у пациентов с ОПН часто имеется гипокальциемия, а быстрая коррекция ацидоза в таких случаях может привести к судорогам.

При синдроме ОПН необходим тщательный, постоянный контроль за АД, ЧСС и ЦВД у больных. Сердечная недостаточность при ОПН развивается или вследствие перегрузки, или токсического миокардита и вызывает значительное снижение сердечного выброса, потому обязательно требует инотропной

поддержки (допамин, добутамин, добутрекс). В условиях низкого сердечного выброса как во время диализа, так и в междиализный период препаратами выбора являются адреналин, допамин, добутамин. Наиболее часто в этих случаях назначают допамин: для улучшения почечной перфузии применяют дозы 2,5–5 мкг/кг/мин, кардиотоническая доза — 5–10 мкг/кг/мин, а свыше 10 мкг/кг/мин допамин оказывает сосудосуживающее действие.

АГ часто встречается у детей с ОПН, особенно с ГН и ГУС. Гипертензионная энцефалопатия у детей может клинически проявляться головной болью, раздражительностью и судорогами [Dillon M.J., 1987]. Острое повышение АД довольно часто сопровождается развитием судорог.

В лечении тяжелой АГ применяют иАПФ (капотен, каптоприл, анаприл) в дозе от 1 до 6 мг/кг/сут; периферические вазодилататоры — апрессин (гидралазин) в дозе 0,1–0,5 мг/кг. Эффективны сочетания этих препаратов с блокаторами кальциевых каналов (нифедипин в дозе 0,25–0,5 мг/кг), так как они усиливают действие апрессина, иАПФ. При высоком диастолическом давлении (выше 100 мм рт. ст.) рационально добавление β -адреноблокаторов (анаприлин, атенолол, талинолол, лабеталол) в возрастных дозах или α -адреноблокаторов (празозин, кардура). Если симптоматика АГ сохраняется, необходимо присоединение нитропруссид натрия, начиная с дозы 1 мкг/кг/мин и до 8 мкг/кг/мин в виде постоянной инфузии под тщательным контролем АД.

При асимптоматичной тяжелой АГ лечение должно начинаться с терапии, включающей иАПФ и блокаторы кальциевых каналов, которые могут не только оказать гипотензивное действие, но, как отмечалось выше, патогенетически воздействовать на течение ОПН. Подключение селективных α -адреноблокаторов рационально при высоком диастолическом давлении (выше 100 мм рт. ст.). Невозможность достижения эффекта — показание к проведению ультрафильтрации.

У детей с энцефалопатией смешанного генеза (среднетяжелой и тяжелой формы) с сопутствующими гидроцефально-гипертензионным и судорожным синдромами, а также с отеком мозга развивается дыхательная недостаточность, как центрального, так и обструктивного генеза, требующая ИВЛ. Гипергидратация при ОПН требует ИВЛ. У детей с ГУС вследствие развития микротромбоза мелких ветвей легочной артерии может развиваться нарушение перфузионно-вентиляционного соотношения (коэффициента), что приводит к легочной недостаточности и также требует ИВЛ.

Клинически дыхательная недостаточность проявляется нарушением механики дыхания, одышкой, высоким ЦВД, тахикардией, нарушением сердечного ритма. Нередко АГ сопутствует синдрому дыхательных расстройств. В анализах крови отмечается дыхательный алкалоз с гипокапнией до 20–22 мм рт. ст. и снижением pO_2 ниже 60 мм рт. ст.

Антибактериальная терапия необходима для лечения сопутствующей легочной или кишечной инфекции и других септических осложнений. Дозы антибиотиков следует подбирать индивидуально, так как их элиминация во время гемодиализа (ГД) или гемофильтрации (ГФ) недостаточно изучена для всех лекарств.

Особое значение для детей с ОПН имеет питание. *Калораж*, необходимый при диагностированной ОПН у новорожденных в первые 5–7 сут жизни, составляет 45–60 ккал/кг/сут (для покрытия основного обмена) с последующим увеличением до 120 ккал/кг/сут. В дальнейшем суточный калораж рассчитывается на массу тела ребенка: от 1 до 10 кг — 100 ккал/кг/сут; от 11 до 20 кг — 105 ккал/кг/сут, свыше 21 кг — 152 ккал/кг/сут. Полученный результат необходимо увеличить на 12% на каждый градус выше 37 °С при повышении температуры, на 15–30% при сердечной недостаточности или хирургическом вмешательстве и на 100% при ожогах и сепсисе. Естественное питание предпочтительнее, но при его невозможности следует как можно раньше начинать парентеральное питание.

Белки. Потребление белка не должно быть меньше 0,6 г/кг/сут, желательнее — 1,5–2 г/кг/сут. При расчете питания необходимо поддерживать соотношение: на 1 г белка — 30 небелковых ккал. У детей на перитонеальном диализе необходимо учитывать потерю белка через брюшную полость, а также поступление дополнительных калорий из диализного раствора (7–10 ккал/кг/сут).

Жиры. Не менее 30% калорий (но не более 50%) должно обеспечиваться за счет жиров.

Углеводы — начальная доза составляет 6 г/кг/сут, максимальная — до 8–12 г/кг/сут. У детей на перитонеальном диализе необходимо контролировать уровень глюкозы в крови при использовании растворов с высокой ее концентрацией.

Внутривенное введение эссенциальных аминокислот (аминостерил, аминовен, нефрамин) и глюкозы приводит к положительному азотистому балансу, улучшению репарации, поддержанию массы тела, снижению уровня мочевины и смягчению уремических симптомов у больных с ОПН.

Основа терапии больных с органической ОПН — диализ. В настоящее время при лечении ОПН применяются несколько видов ЗПТ: прерывистый ГД, гемофильтрация, гемодиофильтрация, продолженная вено-венозная гемодиофильтрация (ПВВГДФ) и ПД [Зверев Д.В. и др., 1999; Зверев Д.В. и др., 2007].

Абсолютным показанием к началу диализной терапии является органическая (ренальная) почечная недостаточность, клинический признак которой — анурия.

При олигурии показания к проведению диализа следующие:

- гипергидратация с отеком легкого и/или дыхательной недостаточностью;
- энцефалопатия;
- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- метаболические расстройства: гиперкалиемия (> 7 ммоль/л), ацидоз ($BE < 12$ ммоль/л), азотемия (прирост креатинина > 50 – 70 мкмоль/л/сут);
- обеспечение адекватного питания ребенка при длительной олигурии.

Следовательно, показания к диализу зависят не столько от уровня мочевины или креатинина плазмы, а сколько от общего состояния больных с учетом клинического течения ОПН. При принятии решения о начале диализа проводится комплексная оценка состояния всех органов и систем организма больного.

Оценка со стороны дыхательной системы:

- находится ли больной на самостоятельном дыхании или на ИВЛ?
- действительно ли имеется отек легких?

Оценка сердечно-сосудистой системы включает:

- артериальное давление;
- потребность в инотропной поддержке;
- наличие аритмии.

Оценка со стороны функции почек:

- имеется ли полная анурия или олигурия?

Оценка со стороны нервной системы:

- оценивается уровень сознания;
- наличие судорожной готовности и судорог, их характер.

Всесторонняя оценка больного позволяет определить главную направленность в лечении данного пациента (ультрафильтрация или очищение) с учетом преимуществ и недостатков применяемых видов ЗПТ, а также технических возможностей. При выборе вида ЗПТ в детской практике очень важным является возраст и размеры ребенка

Виды заместительной почечной терапии. *Прерывистый ГД* во всем мире считается «золотым стандартом» заместительной почечной терапии. При проведении ГД у детей имеются некоторые особенности в технике процедуры и требованиях к аппаратуре [Fischbach M. et al., 2005]. Большой проблемой у детей раннего возраста является создание сосудистого доступа. С технической точки зрения, сосудистый доступ при достаточном опыте осуществить можно даже у новорожденного. Используя катетеризацию по Seldinger, возможна установка двухходовых катетеров размером Fr 6,5–8 в подключичную вену новорожденным или одноходовых катетеров Fr 8–9 в бедренные вены детям грудного возраста.

Экстракорпоральный объем не должен превышать 8 мл/кг или 10% ОЦК, поэтому для проведения ГД у детей требуются специальные педиатрические системы по крови и диализаторы с малым объемом заполнения и площадью поверхности от 0,25 до 0,9 м².

Для предотвращения эпизодов гипотензии необходимо применение бикарбонатного диализа, проведение раздельной ультрафильтрации или ГФ. При ОПН диализ следует проводить ежедневно, не более 2 ч, так как дети больше склонны к развитию *disequilibrium syndrome* (синдром нарушенного равновесия) или проводить низкопоточный ГД. Главное преимущество прерывистого ГД в лечении ОПН — высокая скорость очищения и ультрафильтрации. Эти характеристики делают ГД методом выбора при лечении больного с сохранной гемодинамикой, выраженной азотемией и гипергидратацией. Другие преимущества ГД включают способность регулировать состав диализата при необходимости коррекции некоторых электролитных расстройств типа гипернатриемии.

Больного с анурией ограничивают в потреблении жидкости между диализами, так как у детей удаление объемов жидкости более 5% при сеансе ГД очень затруднительно. Поэтому ГД детям с ОПН проводят ежедневно, что частично помогает в этом отношении, но полностью не устраняет проблемы, часто приво-

дит к ограничению в пищевой поддержке и инфузионной терапии. Возможности ГД в проведении необходимой ультрафильтрации будут еще более ограничены у больного с гипотонией. Таким больным больше подходит ПД или ГФ.

Перитонеальный диализ. За рубежом при лечении детей с ОПН ПД с начала 70-х гг. рассматривался как наиболее эффективный вид диализа. Именно с его внедрением в широкую практику связано снижение летальности при ГУС в середине 70-х гг. В настоящее время он продолжает использоваться для лечения ОПН во многих центрах, как во всем мире, так и в нашей стране, что связано с технической простотой и терапевтическими преимуществами [Зверев Д.В. и др., 1999]. Главным является тот факт, что доступ для проведения ПД может быть выполнен легко и быстро. Даже у очень тяжелого больного можно установить катетер для проведения ПД пункционным способом прямо у кровати больного. Основной недостаток пункционного метода постановки катетера — высокая частота развития утечки диализата. Поэтому для более стабильных больных лучше использовать хирургический способ постановки катетеров.

Набор для острого ПД состоит из системы трубок, двух пакетов с диализным раствором, измерительных цилиндров и мешка для сбора использованного диализного раствора. Заливаемый диализный раствор отмеряется в верхнем цилиндре и вводится в брюшную полость. После определенной экспозиции диализный раствор сливается из брюшной полости. Объем его измеряется в нижнем цилиндре и сливается в сборный мешок. Сама процедура проводится медсестрой.

ПД также имеет несколько терапевтических преимуществ:

- ПД может быть успешно выполнен даже у больных с низким артериальным давлением;
- возможно проведение ПД у больных с полиорганной недостаточностью;
- непрерывное и постепенное проведение очищения крови и ультрафильтрации;
- диализат может также быть источником дополнительных калорий для пациента на ПД, что дополняет нутритивную поддержку.

К недостаткам метода можно отнести:

- относительно низкий клиренс и ультрафильтрация при ПД. Эти факторы ограничивают применение ПД при отравлениях;
- сопутствующая патология может ограничить применение ПД или делать его неэффективным (дыхательная недостаточность, недавняя операция на брюшной полости, грыжи передней брюшной стенки и др.).

Гемофильтрация. Одна из разновидностей гемодиализа — ГФ-метод, при котором очищение крови основано только на принципе конвективного удаления (т.е. фильтрации) растворенных веществ. При этом одновременно замещается ОЦК с помощью модифицированного раствора Рингера с лактатом. ГФ воспроизводит одну из важных функций почек — клубочковую фильтрацию.

В упрощенном и модифицированном для urgentных ситуаций виде ГФ была предложена Крамером в 1977 г. как метод быстрого удаления жидкости у гипергидратированных больных и названа продолженная артериовенозная ГФ (ПАВГ). Е. Liberman и соавт. (1985) сообщили о применении ПАВГ при

почечной недостаточности у новорожденного с массой тела 1300 г на миниатюрных гемофильтрах. В дальнейшем метод был модифицирован в продолженную вено-венозную гемофильтрацию (ПВВГ) — процедура, при которой подключение больного осуществляется вено-венозным доступом (как правило, через двухходовый венозный катетер с включением в систему роликового насоса по крови). Этот метод практически вытеснил ПАВГ. Для проведения ПВВГ используют гемофильтры с полисульфоновыми капиллярными мембранами различных размеров, позволяющие проводить процедуру даже новорожденным. Преимущество метода в том, что при ПВВГ не требуется большого потока крови, ультрафильтрация происходит быстрее и переносится большими легче, чем во время ГД.

Для обеспечения продолженных экстракорпоральных методов ЗПТ используются аппараты, позволяющие автоматизировать процесс лечения и контроля («Prisma» Гамбро, Швеция; «Multifiltrat» Фрезениус, Германия). Это позволило значительно усовершенствовать ПВВГ и предложить новый метод экстракорпорального очищения крови — продолженную вено-венозную гемодиализную фильтрацию (ПВВГДФ), которая имеет множество достоинств в лечении больных с ОПН. Главное — это возможность обеспечения непрерывного очищения крови и ультрафильтрации. Кроме процесса гемофильтрации при ПВВГДФ проводится и низкопоточный ГД, что при постоянном непрерывном и длительном характере процедуры делает ее более эффективной по сравнению с другими видами ЗПТ.

С учетом того, что удаление жидкости происходит непрерывно, нет необходимости в ограничении потребления жидкости больными на ПВВГДФ. Это позволяет обеспечить пищевую поддержку и инфузионную терапию в необходимом объеме. ПВВГДФ также имеет определенные преимущества по сравнению с другими видами диализа в коррекции метаболических нарушений (ацидоз, гиперкалиемия, азотемия). Состав диализата при необходимости можно легко изменить, приспособив к имеющимся потребностям. ПВВГДФ позволяет постепенно исправить состояние гиперосмолярности и более безопасна при лечении отека мозга, чем ГД [Joseph T., 2002].

К недостаткам метода можно отнести необходимость катетеризации центральных вен для получения адекватного потока крови, что у новорожденного опасно как ближайшими (тромбоз, кровотечение, сепсис), так и отдаленными (стеноз) осложнениями.

Прогноз. Прогноз при ОПН в большинстве случаев зависит от причины, повлекшей ее развитие. Например, при ГУС прогноз зависит от сроков начала ЗПТ, при раннем начале диализной терапии ближайший прогноз, как правило, благоприятный. Летальность при ОПН, развившейся на фоне сепсиса, при полиорганной недостаточности, остается высокой и в большей степени определяется прогнозом основного заболевания.

Глава 31

ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Д.В. Зверев, Х.М. Эмирова, Т.Ю. Абасеева

В настоящее время *гемолитико-уремический синдром* — основная причина острой почечной недостаточности у детей младше 5 лет. ГУС характеризуется триадой симптомов: неиммунная гемолитическая анемия (Кумбс-негативная), тромбоцитопения и ОПН [Noris M., Remuzzi G., 2005]. Прошло более 50 лет с тех пор, как V.C. Gasser и соавт. (1955) описали ГУС, однако внимание исследователей к проблеме не угасает. Это объясняется ростом заболеваемости, высокой вероятностью летального исхода, отсутствием специфических методов профилактики, ограниченными терапевтическими возможностями и высоким риском развития в дальнейшем хронической почечной недостаточности (ХПН).

Без диализной терапии 30–90% детей с ГУС погибает от перегрузки организма жидкостью, тяжелых метаболических нарушений и уремии. По данным различных центров, летальность в остром периоде синдрома достигает 12%. В 2–5% случаев исходом ГУС становится тХПН. В отдаленном анамнезе еще у 25% детей выявляются нарушения функции почек, вплоть до развития тХПН.

Патоморфологическая основа ГУС — тромботическая микроангиопатия, когда в результате поражения эндотелиальных клеток происходит механическое повреждение эритроцитов, активация агрегации тромбоцитов с образованием тромбов в микроциркуляторном русле, особенно в почках. Анемия при ГУС микроангиопатическая по природе, со шлемовидными эритроцитами (шизоциты), с циркулирующим свободным гемоглобином, ретикулоцитозом, высоким уровнем лактатдегидрогеназы в сыворотке крови. Тромбоциты в большинстве случаев составляют менее 60 000/мм³.

Классификация. Отчетливое различие в прогнозе и тактике лечения позволило разделить ГУС на постдиарейный (D+), или типичный (90–95%), и протекающий без предшествующей кишечной инфекции, (D–), или атипичный

(5–10%). В настоящее время более точным является деление ГУС на Shiga-like toxin-ассоциированный ГУС (Stx-ГУС), когда причина болезни — *E. coli*, продуцирующая Shiga-like toxin (Stx) и не Stx-ассоциированный ГУС (не-Stx-ГУС). По литературным данным, до 25% Stx-ГУС развивается без диареи (D–).

Клиническая классификация ГУС основана на определении тяжести синдрома [Kaplan B.S. et al., 1971]:

I. *Легкая форма:*

A. Триада симптомов (анемия, тромбоцитопения, азотемия).

B. Указанная триада, осложненная судорожным синдромом или артериальной гипертензией.

II. *Тяжелая форма:*

A. Триада в сочетании с анурией длительностью более суток.

B. Указанная триада при наличии анурии в сочетании с АГ и/или судорожным синдромом.

Эта классификация удобна тем, что в какой-то степени определяет лечебную тактику и ближайший прогноз. Так, показанием к диализу является постановка диагноза: легкая форма ГУС — B. Ближайший прогноз очень серьезен при тяжелой форме ГУС — B.

В 2006 г. Европейская педиатрическая исследовательская группа по ГУС [European Paediatric Research Group for HUS, 2006] представила обзор, где предлагается новый вариант классификация ГУС согласно этиологической структуре.

Классификация ГУС (этиология установлена):

1. Инфекционнообусловленный:

а) шига- и веротоксин продуцирующие бактерии: *enterohemorrhagic E. coli* (ЕНЕС), *Shigella dysenteriae type 1*, *Citrobacter*;

б) *Streptococcus pneumoniae*, продуцирующий нейраминидазу и Т-антиген;

в) другие инфекции.

2. Нарушение регуляции комплемента:

а) генетические нарушения регуляции комплемента;

б) приобретенные нарушения регуляции комплемента.

3. Дефицит протеазы фактора фон Виллебранда, ADAMTS-13:

а) генетические нарушения ADAMTS-13;

б) приобретенный дефицит ADAMTS-13 (аутоиммунный, индуцированный лекарствами).

4. Дефектный метаболизм кобаламина.

5. Лекарственно-индуцированный (Quinine).

Клинически ассоциированный ГУС: этиология неизвестна:

1. ВИЧ.

2. Злокачественные опухоли, химиотерапия рака, ионизирующая радиация.

3. Ингибиторы кальциневрина и трансплантация.

4. Беременность, HELLP-синдром и оральные контрацептивы.

5. Системная красная волчанка и антифосфолипидный синдром.

6. Гломерулопатии.
7. Семейный, не включенный в часть 1.
8. Неклассифицируемый.

Этиология. В 70% случаев в Северной Америке и Западной Европе Stx-ГУС вторичен к инфекции *E. coli* O157:H7. Однако вызывать Stx-ГУС могут и другие серотипы *E. coli* — O111:H8, O103:H2, O121, O145, O26, O113 [NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease Evaluation Classification Stratification].

Не-Stx-ГУС (D–) — гетерогенная группа состояний, где исключается роль Stx-продуцирующей *E. coli* в развитии синдрома. Эта группа включает спорадическую или семейную форму ГУС, встречающуюся в 25% случаев (сibsы, родители, бабушки и дедушки имеют заболевание, т.е. когда более одного члена семьи страдали не-Stx-ГУС). Причем неотягощенный семейный анамнез не исключает возможности генетической передачи заболевания. Только лишь половина носителей мутации в семье в течение жизни имеют манифестацию ГУС. Атипичный ГУС — следствие нарушения регуляции системы комплемента. Отдельные редкие случаи у младенцев являются результатом наследственной аномалии внутриклеточного метаболизма кобаламина (витамин B₁₂) (метил-малоновая ацидемия).

Потенциально, запустить развитие ГУС могут любые факторы, способные вызвать массивное повреждение эндотелия: различные лекарственные средства или инфекционные агенты, системные заболевания или онкологические болезни. Такими свойствами обладают Shiga-like toxin (или веротоксин), нейрамидаза, липополисахариды, митомицин С и ЦсА.

В педиатрической практике наибольшее значение представляют различные варианты кишечных инфекций, приводящих к развитию типичной формы ГУС (D+).

Некоторые бактерии не образуют шигоподобный токсин, тем не менее им часто приписывается роль в развитии ГУС — это *Salmonella typhi murium*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Pseudomonas*, *Bacteroides*. В 10% случаев причиной ГУС считают вирусы: *Influenza*, *Epstein–Barr*, *Coxsackie*, *Echo-*, *Adeno-*, *Rotoviruses*, ВИЧ. Возможно их прямое воздействие на эндотелиальные клетки.

Escherichia coli O157:H7 иногда находят в кишечнике крупного рогатого скота и домашних животных. Отсюда возможно загрязнение мяса во время или после убоя животных. Бактерии находят в молоке, молочных продуктах и фруктовых соках, которые не были пастеризованы, а также в хлорированной воде.

Эпидемиология. В 90-е годы XX в. в разных странах мира отмечены эпидемические вспышки кишечной инфекции, вызванные *E. coli* O157:H7. Частота этой инфекции в развитых странах варьирует из года в год и в зависимости от сезона составляет от 1 до 30 случаев в год на 100 000 населения и наиболее часто встречается у детей младшего возраста в теплое время года. После инфицирования Stx-продуцирующей *E. coli* у 38–61% развивается геморрагический колит. Заболевание прогрессирует до ГУС у 3–9% больных при спорадической инфекции и до 20% при эпидемических вспышках.

Общая частота Stx-ГУС в развитых странах составляет 2,1:100 000 населения в год, пиковая частота 6,1:100 000 в год наблюдается у детей младше 5 лет. В Аргентине и Уругвае частота Stx-ГУС достигает 10,5:100 000 в год. В нашей стране также регистрировались отдельные вспышки ГУС (район Поволжья, Тульский и Московский регионы). Наиболее низкий показатель — 0,5:100 000 в год — отмечен среди взрослых 50–59 лет [Noris M., Remuzzi G., 2005]. В Индии наиболее частая причина развития ОПН у детей младше 5 лет — *Shigella dysenteriae* тип 1. У больного с ГУС в этом случае отмечается лейкоцитоз до $70\text{--}80 \times 10^9/\text{мл}$.

Диагностика Stx-связанного ГУС сложна, так как *Stx-E. coli* может составлять только 0,3% энтеритической флоры. Строение веротоксина (Stx) установлено на молекулярном уровне. Это бифункциональный протеин — экзотоксин массой 70 кДа, состоящий из двух частей, действующих на ферментативном и рецепторном уровнях.

Энзиматически активная А-субъединица (32 кДа) имеет в составе 293 аминокислоты, рецепторсвязывающая В-субъединица — 69 аминокислот. А-подъединица ингибирует удлинение пептидной цепи и таким образом приводит к блокаде синтеза белка.

На современном этапе изучения ГУС выделены два серологически отдельных веротоксина: Stx-1 и Stx-2, участвующих в развитии патологии у человека и различающихся аминокислотным составом В-субъединицы.

Патогенез. Ведущим пусковым механизмом развития тромботической микроангиопатии, составляющей сущность синдрома, является воздействие веротоксина. Токсин присоединяется к гликолипиду (Gb3-глоботриаозилцерамид) — рецептору на поверхности клетки. Stx-рецепторы обнаружены в эндотелии почек, кишечника, ЦНС, в нейтрофилах, моноцитах, на поверхности эритроцитов и лимфоцитов, но наибольшее скопление рецепторов отмечено в эндотелии, в мезангии гломерул, эпителии почечных канальцев [Patricio E., 2001].

Stx-E.coli достигает кишечника и плотно прилипает к эпителиальным клеткам посредством белка интимина. Затем *Stx-E. coli* захватывается поляризованными гастроинтестинальными клетками и путем трансклеточного переноса попадает в циркуляцию крови. Возможно, это обусловлено трансмиграцией нейтрофилов, повышающих межклеточную проницаемость.

Каким путем Stx попадает из кишечника в почки и другие органы-мишени? В эксперименте *in vitro* показано, что Stx связывается эритроцитами, нейтрофилами и активированными моноцитами. Stx переносится к гломерулярным клеткам на мембранах нейтрофилов и легко присоединяются к рецепторам в почках, так как они обладают в 1000 раз большим сродством к Stx, чем рецепторы на мембране нейтрофилов. В клетках гломерулярного эндотелия экспрессия Gb3 и токсичность Stx возрастают после экспозиции ФНО- α , который высвобождается моноцитами, нагруженными Stx. После попадания в клетку Stx блокирует синтез белка, вызывая деструкцию эндотелиальных клеток. Stx-1 и Stx-2 также вызывают эндотелиальный апоптоз и в то же время тормозят апоптоз нейтрофилов [Ergonul Z. et al., 2003].

Эндотелий микроциркуляторного русла за счет высокой экспрессии Stx-рецепторов более чувствителен к Stx-индуцированной активации тромбоцитов и тромбозу. Это вероятное объяснение микрососудистой природы изменений, наблюдаемых при ГУС.

Активация системы комплемента — важная составляющая часть патогенеза ГУС. Низкий уровень С3-компонента комплемента при ГУС предполагает плохой исход заболевания. Гипокомплементемия характерна для sporadicческой и семейной форм ГУС. При типичной и sporadicческой формах ГУС комплемент возвращается к норме во время ремиссии, тогда как при рецидивирующей и семейных формах ГУС, гипокомплементемия персистирует даже между обострениями. При активации комплемента образуется конвертаза С3bBb, превращающая С3 в С3b. Активация и депозиция С3b на поверхности микробов приводит к формированию мембраноатакующего комплекса, лизирующего микробные клетки. На поверхности клеток хозяина данный процесс находится под контролем ряда регуляторов: комплементарного фактора H (CFH), фактора I (CFI) и CD46 или MCP (нециркулирующий протеин, закрепленный на поверхности клеток). Мутации генов этих белков лежат в основе развития атипичного ГУС, так как утрачивается способность связывать полианионы, С3b на поверхности эндотелиальных клеток [Manuelian T. et al., 2003]. Также выявлена связь между семейными случаями ГУС с хромосомой *1q32*, содержащей кластер генов, регулирующих активность комплемента [Warwicker P. et al., 1998]. Анализ семейных случаев ГУС показал, что низкий уровень С3 повышает риск развития ГУС внутри семьи в 16,6 раза. Следует отметить, что атипичный ГУС ассоциируется с мутациями CFH у 20–25% пациентов, MCP приблизительно у 15% и около 10% при мутациях генов CFI и C3. Приблизительно 10% детей имеют сочетанные мутации.

Нарушения коагуляционного статуса характеризуются повышением уровня протромботических веществ и недостаточностью в антитромботической системе. Повышение тромбоксана сочетается с ростом активности тромбоцитов. Активация тромбоцитов может персистировать в течение недель после того, как число их вернулось к норме. Активация тромбоцитов может снижать локальный гломерулярный фибринолиз, продуцируя PAI-1, который играет важную роль в прогрессировании почечного фиброза.

Хотя главным органом-мишенью при ГУС являются почки, изолированного их поражения практически никогда не бывает. Тромботическая микроангиопатия поражает кишечник, головной мозг, легкие, печень, сердце [Ruggenti P. et al., 2001].

Иммунокомплексный ГУС возникает при системных заболеваниях (СКВ, РА, васкулит), при ГН и после вакцинации живыми аттенуированными вирусами. Особенностью является вовлечение в патологический процесс не только капилляров, но артериол и артерий, что проявляется выраженной злокачественной АГ. Пусковым моментом развития этой формы ГУС служат ИК, которые вызывают внутрисосудистую активацию тромбоцитов. Поствакцинальный ГУС как осложнение прививок против ветряной оспы, кори, полиомиелита возникает спустя несколько дней после вакцинации. В данной ситуации происходит

повреждение эндотелиальной клетки комплексом антиген–антитело с последующей внутрисосудистой агрегацией тромбоцитов.

Клиническая картина. Течение ГУС характеризуется вовлечением в процесс большинства органов и систем, что приводит в конечном итоге к полиорганной недостаточности с нарушением витальных функций.

Манифестация типичного ГУС отмечается в основном в возрасте до 3–5 лет и редко — до 6 мес. При атипичном ГУС имеет место очень раннее начало (возможно даже в период новорожденности), связанное с мутациями генов *CFH* и *CFI* (средний возраст 6 мес. и 2 мес. соответственно). При мутации гена, кодирующего MCP, ГУС всегда начинается в возрасте старше 1 года. Кроме того, этиологически неизвестные варианты атипичного ГУС могут реализоваться в любом возрасте.

В продромальной фазе типичного ГУС (Stx-ГУС) у 90–95% отмечается диарея, рвота в 30–60% случаев и абдоминальный синдром. У 70% детей с кишечной инфекцией через 1–2 дня появляется кровь в стуле. Через 2–14 дней (в среднем через 6) начинается манифестация ГУС. Появляется пастозность век, голеней. Иногда определяется геморрагический синдром в виде петехиальной сыпи, экхимозов, носовых и желудочных кровотечений, гемоколита. В этот период снижается диурез. У всех детей отмечается гепатоспленомегалия, часто выраженный абдоминальный синдром, служащий причиной неоправданных лапаротомий. Изредка хирургическое вмешательство бывает необходимым из-за развития язвенно-некротического энтероколита с некрозом стенки кишки. Ухудшение общего состояния ребенка, нарастание вялости, бледности кожного покрова, изменение поведения, небольшая желтушность, уменьшение количества мочи после гемоколита, должны насторожить врача в отношении ГУС.

Практически у всех больных (75%) в той или иной степени отмечаются нарушения со стороны ЦНС. Одна из причин — отек мозга, зачастую развивающийся на неблагоприятном преморбидном фоне (внутричерепная гипертензия, гидроцефально-гипертензионный синдром) и в результате плохо контролируемой инфузионной терапии. Иногда судороги бывают первым признаком ГУС. Вторая немаловажная причина энцефалопатии — артериальная гипертензия, которая в сочетании с коагулопатией потребления может привести к геморрагическому инсульту. Нарушения со стороны ЦНС в 20% случаев могут быть причиной летального исхода еще до возникновения ОПН. Если ГУС обусловлен вирусной инфекцией и вакцинацией, то возможно развитие энцефалита.

Один из неблагоприятных признаков течения ГУС — артериальная гипертензия (у 72% больных по нашим наблюдениям). Артериальная гипертензия при ГУС отличается упорным течением и трудно поддается традиционным методам терапии. В начальной стадии ОПН артериальная гипертензия вызывается гипергидратацией и после ее ликвидации несколько снижается. Второй подъем артериального давления отмечается в стадии восстановления функции почек и связан с выбросом ренина [Зверев Д.В., Теблоева Л.Т., 2005].

Нарушение гемодинамики при ОПН, как правило, обусловлено двумя видами сердечной недостаточности: гемодинамической в результате перегрузки

и вследствие токсического миокардита, миоперикардита. В плане профилактики сердечной недостаточности необходим тщательный контроль за артериальным давлением и центральным венозным давлением.

Нередко артериальная гипертензия сопутствует синдрому дыхательных расстройств. Дыхательная недостаточность имеет немаловажное значение в развитии критического состояния у больных с ОПН. Причиной ее являются микротромбы в сосудах малого круга кровообращения, ведущие к возникновению альвеолярных шунтов, увеличению альвеолярного «мертвого пространства», что ведет к образованию булл в части легкого, лишенного кровообращения. Вследствие этого может развиваться пневмоторакс с формированием обширных бронхолегочных свищей.

Клинически дыхательная недостаточность проявляется нарушением механики дыхания, одышкой, высоким центральным венозным давлением, тахикардией, нарушением ритма сердца. Отмечается дыхательный алкалоз с гипокапнией.

Основной синдром легочной недостаточности почти у всех больных, поступающих с внеклеточной гипергидратацией (синдром «ригидного легкого») — интерстициальный отек, который требует ИВЛ. Однако состояние большей части этих больных улучшается после 2–3 ультрафильтраций, что позволяет быстро перевести их на самостоятельное дыхание.

Алгоритм диагностики ГУС. Дети раннего возраста с кишечной инфекцией, протекающей с гемоколитом и абдоминальным синдромом, составляют группу риска. Резкая бледность, отечность, снижение диуреза, появление неврологической симптоматики у этих больных заставляет заподозрить ГУС. В связи с этим для уточнения диагноза срочно должны быть проведены необходимые лабораторные исследования, и в случае развития олигоанурии ребенок должен быть помещен в отделение, где доступны все методы поддерживающей терапии и диализные технологии. Выявление триады симптомов: гемолитической анемии, тромбоцитопении и азотемии делает диагноз ГУС бесспорным.

Тяжесть состояния при ГУС определяется не столько выраженностью его основных признаков (анемия, тромбоцитопения), сколько глубиной структурно-функциональных нарушений в почках, наличием неврологических и септических осложнений.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования. Лабораторная диагностика ГУС основана на выявлении признаков микроангиопатической неиммунной гемолитической анемии, тромбоцитопении и азотемии.

Для анемии характерно внезапное начало, быстрое снижение Hb до 60–80 г/л, а иногда до критических цифр — 30–40 г/л. При микроскопии находят фрагментированные эритроциты в виде «яичной скорлупы», выраженный анизоцитоз. Отмечается ретикулоцитоз, присутствие в сыворотке свободного Hb, высокий уровень лактатдегидрогеназы и отрицательный результат прямого и непрямого теста Кумбса. Выраженность этих изменений часто не соответствует тяжести ОПН.

Тромбоцитопения отмечается у всех больных на разных этапах заболевания. В общих анализах крови часто отмечается нарастание лейкоцитоза, причем

степень его увеличения прямо коррелирует с плохим прогнозом. По данным биохимического исследования крови, повышаются уровни мочевины, креатинина, калия, трансаминаз, снижается содержание натрия, кальция, может отмечаться умеренная и транзиторная гипербилирубинемия за счет непрямого билирубина.

В периоде анурии до начала лечения отмечаются характерные изменения в системе гемостаза: умеренное понижение содержания фибриногена, резкое повышение содержания продуктов деградации фибрина в плазме, снижение фибринолитической активности плазмы, ослабление Хагеман-зависимого фибринолиза, дефицит пламиногена, понижение уровня антитромбина III.

Изменения в анализах мочи проявляются протеинурией до 10 г/л, а также эритроцитурией, вплоть до макрогематурии.

При типичном ГУС (СТЕС-инфекции) методом ПЦР в кале выявляется ген шигатоксина, или, реже, определяется IgM антител к липополисахариду наиболее часто встречающихся серогрупп микроорганизма в сыворотке крови.

При УЗИ в динамике развития болезни у всех больных выявляется увеличение размеров почек с повышением эхогенности паренхимы и отеком в области верхушек пирамид. При доплерографии в стадии анурии отмечается отсутствие кровотока в кортикальном слое почки, и часто кровоток отсутствует в более крупных сосудах, вплоть до магистральных. По мере восстановления диуреза сохраняется увеличение размеров почек и повышение эхогенности паренхимы, восстанавливается кровоток, но в последнюю очередь в кортикальном слое [Зверев Д.В., Теблоева Л.Т., 2005].

Дифференциальный диагноз. Нет полной ясности в дифференциальном диагнозе и патогенезе таких клинически трудно различимых заболеваний, как тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) и атипичный ГУС [Ruggenenti P. et al., 2001]. ТТП характеризуется микроангиопатическим гемолизом и агрегацией тромбоцитов в гиалиновые тромбы. Их формирование не связано с активацией свертывающей системы. Преобладают тромбоцитарные микротромбы; они образуются в микроциркуляции во всем теле, приводя к частичной окклюзии сосудов на фоне чрезмерной пролиферации эндотелиальных клеток. Развивается органная ишемия, тромбоцитопения и шизоцитоз. Особенно уязвим к ТТП эндотелий почек, мозга, сердца, поджелудочной железы, селезенки и надпочечников. Как полагают, причина семейного и приобретенного идиопатического ТТП – недостаточное разрушение необычно больших мультимеров фактора фон Виллебранда, которые разрушаются металлопротеазой ADAMTS-13. Было предположено, что недостаток ее активности вызван или ее серьезным дефицитом, или продукцией аутоантител при идиопатическом ТТП, чего не найдено при ГУС, и при ГУС имеется достаточное количество неингибированных протеаз.

Принципы лечения ГУС. Комплекс лечебных мероприятий при ГУС можно разделить на патогенетическую, симптоматическую и заместительную терапию. Последние два подхода являются общими для всех видов ОПН.

Полного согласия по вопросу о необходимости применения антибиотиков для лечения инфекции, вызванной *Stx-E. coli*, до сих пор не достигнуто. Так,

C.S. Wong и соавт. показали, что антибиотикотерапия на стадии гастроинтестинальной инфекции *Stx-E. coli* повышает приблизительно в 17 раз риск развития развернутого ГУС. Поэтому повреждение мембраны бактерий, индуцируемое антибиотиками, может способствовать острому выделению токсина в больших количествах. Но недавний метаанализ данных 26 отчетов не подтвердил увеличения риска развития ГУС, связанного с применением антибиотиков.

К патогенетическим лечебным мероприятиям относят:

- использование дезагрегантов — курантил 5 мг/кг/сут;
- коррекцию антиоксидантного статуса с помощью витаминов Е и А;
- гепаринотерапию — рекомендуется многими авторами в остром периоде (по нашим данным, нет достоверного различия с/без использования) в дозах 300–500 ЕД/кг, необходимо добиться удлинения времени свертывания в 3 раза больше нормы;
- коррекцию недостаточности антитромбина III инфузией свежезамороженной плазмы (10–20 мл/мин), учитывая, что при этом повышается и собственная фибринолитическая активность крови больного.

Эффективность перечисленных методов лечения подвергается сомнению с позиции доказательной медицины. В развитии синдрома играют роль как дефицит одних факторов, так и появление различных ингибиторов и накопление крупномолекулярных продуктов обмена. Удаление одних и восполнение других способствовало бы разрыву порочного круга, усилению фибринолитических свойств крови. Проведение плазмафереза в какой-то мере способно решить эти проблемы. При подозрении на атипичную форму ГУС проводится плазмаферез на ранних этапах заболевания. При типичных формах, для которых характерен благоприятный исход, плазмаферез проводится при длительности анурии более 2 нед. или при тяжелых осложнениях со стороны ЦНС, легких.

В процессе дифференциального диагноза и при лечении возникает много общих ситуаций с тромботической ТТП. Если диагноз склоняется к ТТП, то терапией выбора для лечения ТТП является ПА. Его эффективность можно объяснить поставкой ADAMTS-13 и удалением анти-ADAMTS-13 аутоантител и «необычно больших» мультимеров фактора фон Виллебранда. Последние годы плазмаферез дополняют пульс-терапией метилпреднизолоном для предотвращения повышения уровня антител после заменного переливания плазмы. Важно начать плазмаферез в первые две недели от начала заболевания и не прекращать до стабилизации клинической картины крови.

Недавно были опубликованы рекомендации по лечению аГУС. Высокая эффективность плазмафереза продемонстрирована в основном у пациентов с мутацией *CFH*. Хотя через несколько месяцев или лет не исключается развитие вторичной резистентности к терапии СЗП, что ограничивает ее эффективность. Для пациентов с анти-*CFH*-антителами заменное переливание плазмы является методом выбора.

Рекомендуемые режимы терапии СЗП при ТМА

Инфузии СЗП:

- в течение 24 ч от начала;
- СЗП 10–20 мл/кг.

Плазмаферез:

- 1,5 объема плазмы (60–75 мл/кг) с замещением СЗП;
- первые 5 дней ежедневно;
- 2–3-я неделя — 5 сеансов в неделю;
- 4–5-я неделя — 3 сеанса в неделю.

После месяца лечения частота проведения процедур и общая продолжительность лечения определяются индивидуально [Ariceta G., Besbas N., Johnson S., Karpman D. et al., 2009; Guidelines of the European Pediatric Study Group for HUS, 2008–2009].

В настоящее время разрабатываются технологии, направленные на получение рекомбинантных человеческих антител для инактивации Stx-токсинов, создания экспресс-диагностики для определения токсинов и эффективного, недорогого терапевтического препарата для предупреждения ГУС.

Прогноз. Одна из важных клинических проблем — определение критериев прогноза заболевания. К благоприятным прогностическим факторам относят раннюю диагностику ГУС и начало диализной терапии.

Неблагоприятные прогностические признаки в течении ГУС [Зверев Д.В., Теблоева Л.Т., 2005; Noris M., Remuzzi G., 2005]:

- возраст до 6 мес. и старше 5 лет (и в том и в другом случае это связано с высокой вероятностью развития атипичных форм ГУС);
- анурия > 8 дней;
- необходимость диализа > 4 нед.;
- нейтрофильный лейкоцитоз > 20×10^3 /мкл;
- поражение ЦНС (судороги, кома, инсульт);
- атипичные формы ГУС;
- артериальная гипертензия;
- ишемический колит;
- анемия > 30 дней.

В большинстве случаев при типичном ГУС в течение менее чем 1–2 нед. исчезают гемолитическая анемия и тромбоцитопения, восстанавливается диурез.

Летальность острого периода даже при своевременном применении диализа при тяжелых формах сохраняется около 12%. Причем смертность в острой стадии атипичного ГУС составляет 5–10%. В 2–5% случаев исход ОПН — ХПН, через 5–7 лет после острого периода у 5% выживших больных развивается ХПН, и еще у 10% тХПН наступает через 10–15 лет. Но приблизительно в 50% случаев при атипичном ГУС в течение 1 года от начала манифестации развивается терминальная ХПН.

У 25% детей, восстановивших функцию почек, в дальнейшем обнаруживаются снижение СКФ, протеинурия, стойкая артериальная гипертензия. Восстановление функции почек у детей, перенесших ГУС, тем более отсрочено, чем продолжительнее была анурия. При легкой и среднетяжелой формах ГУС восстановительный период продолжается до 2 лет. При тяжелых формах, когда анурия длится до 3 нед., возможно медленное, но верное развитие ТИН.

Для атипичного ГУС характерно рецидивирующее течение, но чаще у пациентов с мутацией *МСР*. Временно интервал между рецидивами может коле-

баться от нескольких недель до многих лет. Известно, что наиболее благоприятный прогноз отмечается при наличии мутации *MCP*, неблагоприятный — при *CFH* и сочетанных мутациях. Так, летальный исход или развитие терминальной ХПН в течение менее чем 1 года от начала манифестации ГУС отмечены у 60% с мутацией *CFH*, в 37% случаев при мутации *CFI*, 33% — мутации *C3*, 60% при комбинированных мутациях, у 32% при неустановленной этиологии и 0% с мутацией *MCP*.

В случаях развития терминальной ХПН при типичном ГУС после трансплантации почки риск развития возвратного (D+) ГУС отсутствует. Циклоспорин в качестве иммуносупрессивной терапии для предупреждения отторжения трансплантата не противопоказан. В то же время при атипичном ГУС рецидив сразу после трансплантации чрезвычайно высок у пациентов с мутациями *CFH* (~80%), *CFI* и *C3* (> 50%). Так как трансплантированная почка не содержит мутированного MCP-белка, то возврата атипичного ГУС при его мутациях не происходит или отмечается крайне редко. В связи с тем, что *CFH*, *CFI*, *CFB* и *C3* синтезируются в печени, в качестве одного из вариантов терапии можно рассматривать комбинированную трансплантацию печени и почки либо изолированную трансплантацию печени в случае сохранной функции почек.

Таким образом, при типичном ГУС требуется проведение своевременной диагностики, эффективной симптоматической и этиопатогенетической терапии. Понимание механизмов развития атипичного ГУС позволяет предполагать новые пути терапевтических подходов. Так, начиная с 2009 г. проходят испытания ряд препаратов, блокирующих систему комплемента: *eculizumab*, человеческие моноклональные антитела к *C5*. Предварительные результаты терапии пациентов с атипичным ГУС с помощью *eculizumab* весьма обнадеживающие.

Глава 32

ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Д.В. Зверев, Х.М. Эмирова, Т.Ю. Абасеева

Хроническая почечная недостаточность — неспецифический синдром, развивающийся вследствие необратимого снижения почечных гомеостатических функций при любом тяжелом прогрессирующем заболевании почек. Проблема ХПН в настоящее время находится в центре внимания мировой нефрологии.

Во второй половине XX столетия диагноз ХПН потерял свое фатальное значение в связи с прогрессом развития медицинских технологий и методов заместительной почечной терапии, позволяющих прогнозировать десятилетия активной жизни больного с ХПН.

В последние годы сформулировано понятие о хронической болезни почек (ХБП), под которым объединены все нефропатии, характеризующиеся длительным течением с постепенным снижением почечных функций (K/DOQI clinical practice guidelines, 2002). Заболевание почек следует считать хроническим, если его признаки в виде снижения СКФ или альбуминурии и/или гематурии прослеживаются на протяжении 3 мес. и более.

Общие критерии ХБП — наличие структурных или функциональных изменений в почках, выявляемых по изменениям анализов мочи и/или крови или по данным визуализирующих методов исследования. В то же время при снижении СКФ до 60 мл/мин и ниже ХБП можно диагностировать даже при отсутствии других симптомов нефропатии (см. главу 29).

ХБП даже на ранних стадиях — состояние, которое при отсутствии лечения с высокой вероятностью приводит к терминальной ХПН. Диагностический и терапевтический подходы к ХБП должны быть направлены на предупреждение, раннее обнаружение и агрессивное лечение нефропатий в целях предотвращения развития тХПН.

Классификация ХБП, предложенная National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI), выделяет 5 стадий болезни (от I — умеренная болезнь до V — тХПН) в зависимости от СКФ (табл. 32.1). У детей СКФ варьирует в зависимости от возраста, пола, размеров тела и достигает «взрослого» уровня приблизительно к 2 годам (табл. 32.2). Соответственно, данная классификация ХБП не может быть использована у детей до 2 лет.

Таблица 32.1

Стадии хронического заболевания почек
[Земченков А.Ю. и др., 2004; Папаян А.В. и др., 2000]

Стадия	Описание	СКФ, мл/мин/1,73 м ²
I	Признаки нефропатии, нормальный уровень клубочковой фильтрации	≥ 90
II	Признаки нефропатии, легкое снижение клубочковой фильтрации	60–89
III	Умеренное снижение клубочковой фильтрации	30–59
IV	Тяжелое снижение клубочковой фильтрации: тХПН	15–29
V	Крайняя степень снижения клубочковой фильтрации, требующая проведения заместительной терапии	< 15

Таблица 32.2

Нормальные показатели клубочковой фильтрации

Возраст	СКФ, мл/мин/1,73 м ²
Новорожденные:	
– недоношенные;	14 ± 3
– доношенные	21 ± 4
1–2 нед.	50 ± 10
6 мес. — 1 год	77 ± 14
1–3 года	96 ± 22
Взрослые	118 ± 18

Как видно из табл. 32.1, к ХБП I–II стадии можно отнести любое хроническое заболевание с повреждением паренхимы почек и сохранной или незначительно сниженной клубочковой фильтрацией (хронические гломерулонефриты, хронический рецидивирующий пиелонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит, обструктивную нефропатию, ранние стадии диабетической нефропатии и т.д.). Именно на этих стадиях адекватное специфическое лечение конкретного заболевания (например, иммуносупрессивная терапия при ГН, строгий контроль гликемии при диабетической нефропатии, профилактика рецидивов пиелонефрита) может полностью предотвратить развитие почечной недостаточности. ХПН соответствует III–V стадии ХБП. При наступлении ХПН, как правило, прогрессирование ее до терминальной стадии неизбежно. Терапевтическая тактика при ХБП III–V стадии меньше зависит от характера первоначально имевшейся патологии и должна быть направлена на замедление прогрессирования ХПН, профилактику сердечно-сосудистой патологии и обеспечение нормального роста и развития ребенка.

Эпидемиология. Большинство существующих данных относительно эпидемиологии ХБП у детей концентрируются на поздних стадиях почечной дисфункции, тогда как популяционные исследования отсутствуют. Прямые сравнения частоты и распространенности ХБП в детстве в различных географических областях мира трудны из-за методологических различий в изучаемых возрастных группах, характеристиках степени почечной недостаточности и классификации болезни [Bradley A., Chadha W., Chadha V., 2007].

В Италии (ItalKid Project, 2007) в среднем регистрируется 12,1 новых случаев ХБП II–IV стадии (СКФ < 75 мл/мин/1,73 м²) в год на 1 млн детского населения, с распространенностью 74,7:1 млн среди детей моложе 20 лет. В Швеции заболеваемость детей от 6 мес. до 16 лет ХБП IV–V стадии (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) составила в среднем 7,7 на 1 млн, распространенность — 21 на 1 млн детского населения. Подобные данные получены во Франции: 7,5 и 29,4–54 среди детей моложе 16 лет. В Латинской Америке, по данным Чилийского обзора, заболеваемость и распространенность составляют 5,7 и 42,5 на 1 млн лиц до 18 лет с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м², включая пациентов с тХПН.

Во всех доступных регистрах (II–V стадии ХБП) отмечается преобладание пациентов мужского пола. Это распределение отражает более высокую частоту у мальчиков врожденных пороков мочевой системы, включая обструктивную уропатию, почечную дисплазию и синдром prune belly.

По данным регистра EDTA (Европейской Ассоциации диализа и трансплантации), ежегодная констатация развития тХПН в Европе составляла 7,1 в 1980–1984 гг. и 9,9 на 1 млн детей в последующие 15 лет. Напротив, распространенность пациентов, получающих ЗПТ, увеличилась с 22,9 в 1980 до 62,1:1 млн в 2000, что связано в первую очередь с увеличением долгосрочной выживаемости больных.

Развитие тХПН зависит от возраста: среди детей 15–19 лет она вдвое выше, чем в возрастной группе 10–14 лет, и почти в 3 раза выше, чем среди детей 0–5 лет. Исключением является возрастная группа 0–4 лет в Финляндии, где ежегодная высокая частота тХПН (15,5 на 1 млн детей этого возраста) обусловлена большим количеством младенцев с врожденным нефротическим синдромом.

В России на 2004 г. зарегистрировано 451 детей на ЗПТ или 18,8 на 1 млн детского населения. Небольшая распространенность тХПН среди детей отражает, однако, не низкую заболеваемость, а проблемы с обеспечением таких детей ЗПТ [Молчанова Е.А., Валов А.Л., 2004].

Дети с тХПН составляют меньшую часть пациентов на ЗПТ. Однако это специфическая группа пациентов, требующая не только ЗПТ, но и создания условий для роста, развития и социальной адаптации.

Учитывая высокую степень инвалидизации и значительное снижение качества жизни пациентов, сложность и высокую стоимость терапии больных с тХПН, весьма актуальным является предотвращение ее развития у пациентов с нефропатиями.

Консервативная терапия почечной недостаточности начинается уже на ранних стадиях ХБП. Терапевтическая тактика определяется стадиями основного

заболевания и ХПН, имеющимися осложнениями со стороны других органов и систем. Диспансерному наблюдению у нефролога подлежат дети с длительно текущими заболеваниями почек и снижением клиренса эндогенного креатинина ниже 70 мл/мин/1,73 м². В дальнейшем лечение направлено на профилактику нефросклероза и коррекцию ранних проявлений недостаточности гуморальных функций почек.

Суммируя компоненты оптимальной терапии ХБП, необходимо подчеркнуть, что в педиатрии используются те же принципы лечения прогрессирующей ХПН, что и у взрослых. Однако в детстве — в условиях растущего организма — требуется особенно тщательный контроль терапии в целях коррекции каждого из ее компонентов в зависимости от эффекта и изменения условий течения заболевания. Конечный успех лечения, т.е. максимальное увеличение длительности жизни больного после развития тХПН, определяется не только возможностями диализной терапии, но и сохранностью общего соматического состояния ребенка.

Основные направления в терапевтической тактике при наблюдении ребенка с ХБП: контроль нарушений нутритивного статуса, анемии, фосфорно-кальциевого обмена, артериальной гипертензии, задержки роста. Выявление изменений даже в одном из этих показателей должно натолкнуть педиатра на мысль о возможности хронической болезни почек у ребенка.

Этиология. Темп развития ХПН зависит от преобладания поражения гломерулярного аппарата почек или тубулоинтерстициальной ткани и степени выраженности диспластических процессов (см. гл. 2 и 11). Характер почечной патологии, вызывающей ХПН, с возрастом меняется. У детей раннего возраста к развитию ХПН наиболее часто приводят наследственные и врожденные нефропатии. В грудном и преддошкольном возрасте наблюдается тот же спектр врожденных заболеваний, а также присоединяются последствия перенесенной патологии (ГУС, канальцевый некроз, тромбоз почечных вен и др.).

У детей старше 5 лет большую роль играют приобретенные заболевания почек: различные формы гломерулонефрита и наследственные заболевания (семейная ювенильная гиперурикемическая нефропатия, синдром Альпорта). ХПН, обусловленная метаболическими расстройствами (цистиноз, гипероксалурия) и некоторыми наследственными болезнями (поликистоз почек), может возникать у детей любого возраста.

Так, в Европе среди причин тХПН у детей за период 1980–2000 гг. в младшей возрастной группе преобладали гипоплазия/дисплазия, наследственные заболевания почек (2,5 случая на 1 млн детского населения), а в дальнейшем (в 10–14 лет) доля ГН и ПиН (1,8 и 2,1 соответственно) [Heijden B.J. et al., 2004].

По данным регистра NAPRTCS [North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study, 2005], почти половину случаев ХПН составляют пациенты с диагнозами: обструктивная уропатия (22%), аплазия/гипоплазия/дисплазия (18%) и рефлюкс-нефропатия (8%). Структурные аномалии преобладают у детей младшего возраста, у детей старше 12 лет увеличивается распространен-

ность ГН. Пациенты с фокально-сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС) составляют 8,7% детей с ХБП, больные со всеми остальными вариантами ГН — менее 10%.

На частоту распространения ХПН в разных странах может оказывать влияние наличие специфических болезней почек. Например, в Финляндии врожденный НС рассматривается как одна из главных причин ХПН, в Швеции нефронофтиз является причиной развития ХПН в 21% случаев. Для Аргентины, зоны эндемичной по развитию ГУС, этот синдром становится причиной 35% случаев ХПН в детском возрасте. В Японии среди детского населения очень высока доля тХПН (34%) вследствие ГН (ФСГС — 60%, IgA-нефропатия — 17%). ГН был наиболее частой причиной тХПН и у детей и подростков из Австралии и Новой Зеландии (42%).

Прогрессирование ХБП. Любое тяжелое заболевание почек приводит к прогрессирующему уменьшению числа функционирующих нефронов, что проявляется снижением, а затем и утратой функции почек. С определенного момента механизмы прогрессирования поражения почек одинаковы при любом заболевании, будь то первичное гломерулярное поражение, тубулоинтерстициальный процесс или врожденные диспластические изменения паренхимы (см. главу 28).

При утрате значительной части действующих нефронов в оставшихся возникают компенсаторные изменения гемодинамики: расширение афферентных и менее выраженное расширенное эфферентных артериол. Это приводит к гиперперфузии, повышению гидростатического давления в капиллярах клубочков и гиперфильтрации. В результате происходит ремоделирование сосудистой стенки артериол, усугубление внутриклубочковой гипертензии, нарушение целостности базальной мембраны клубочков и утечка ультрафильтрата в мезангий, повреждение подоцитов и тубулярного эпителия. Эндотелиальные и мезангиальные клетки, подоциты, тубулярный эпителий в ответ на повреждающие факторы способны продуцировать вещества с провосполительной и просклеротической активностью (хемоаттрактанты, цитокины, факторы роста). Привлечение в очаг повреждения клеток воспаления и развитие в нем фиброза усугубляет повреждение эпителиальных структур почек, замыкая порочный круг. Итог патологического процесса — гломерулярный склероз в сочетании со склерозом интерстиция, что является морфологическим субстратом ХПН, независимо от ее первопричины.

Течение ранних стадий ХБП вариабельно и часто непредсказуемо. В целом для врожденных аномалий характерно более медленное прогрессирование до тХПН по сравнению с приобретенными гломерулопатиями. На скорость прогрессирования ХБП влияют различные факторы риска. Некоторые из них (ожирение, гипертензия и протеинурия) поддаются коррекции, тогда как другие (генетическая предрасположенность, раса, возраст, пол) нет.

Ожирение ассоциируется с гипертензией, альбуминурией и дислипидемией. Каждый из этих факторов может потенциально влиять на прогрессирование ХБП. Частота встречаемости ФСГС значительно выше у тучных лиц по срав-

нению с худощавыми. Негативное влияние ожирения на течение ХБП опосредовано гломерулярной гиперперфузией и гиперфильтрацией, развивающимися у большинства больных с ожирением.

Гипертензия и протеинурия — важные факторы риска прогрессирования первичной почечной болезни у детей и взрослых. Гипертензия усугубляет гиперперфузию и гиперфильтрацию в сохранившихся нефронах; протеинурия оказывает непосредственное повреждающее действие на подоциты и клетки канальцевого эпителия.

Семейные случаи ХБП указывают на существование *генетической предрасположенности* к прогрессирующим нефропатиям. Многочисленные исследования позволяют предположить связь ХБП с определенными вариантами (полиморфизмом) генов, кодирующих различные медиаторы прогрессирования ХБП, в том числе и компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Низкая масса тела при рождении ассоциирована с врожденным уменьшением количества нефронов в почках и последующей предрасположенностью к гипертензии и ХБП в дальнейшей жизни.

Пубертатный и ранний постпубертатным периоды — критические для пациентов с ХБП, так как в это время часто происходит резкое снижение почечной функции. Возможно, это связано с участием половых гормонов в патогенезе ХБП и/или дисбалансом между остаточной массой нефронов и быстрым увеличением размеров тела.

Регистр NAPRTCS идентифицировал следующие лабораторные маркеры высокого риска достижения тХПН ($p < 0,001$): альбумин сыворотки < 4 г/%, неорганический фосфор $> 5,5$ мг/%, кальций $< 9,5$ мг/%, мочевины крови > 20 мг/%, гематокрита $< 33\%$. Таким образом, в группу высокого риска входят пациенты с уже имеющимся снижением фильтрации, анемией и гипоальбуминемией (вследствие протеинурии или дистрофических изменений).

Прогноз у детей с ХБП. Хотя за истекшие 40 лет произошло существенное увеличение долгосрочного выживания детей и подростков с тХПН: в развитых странах общая (на диализе и после трансплантации) 10-летняя выживаемость достигает лишь 80% и летальность по возрастам все еще в 30–150 раз выше, чем среди детей без тХПН. Примечательно, что диализ связывается с заметно более высоким риском смерти по сравнению с почечной трансплантацией, поэтому пациенты, длительно ожидающие трансплантации, имеют худший прогноз. Оценка причин смерти отражает повышенный риск сердечно-сосудистой патологии и высокую распространенность гипертрофии левого желудочка и дислипидемии среди детей на ЗПТ. Дети с первичным гломерулонефритом, а также кистозной наследственной или врожденной патологией имеют самую большую 5-летнюю выживаемость в отличие от больных с тХПН в результате вторичного ГН или васкулита. Среди детей раннего возраста на диализе смертность выше, чем у старших детей, что, вероятно, связано с сопутствующей патологией. В нашей стране все еще недостаточна обеспеченность детей и взрослых ЗПТ всех видов (гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки), что существенно отягощает прогноз для детей с ХБП.

В этой связи особенно актуальными становятся задачи:

- выявления ХБП на ранней стадии;
- обеспечения адекватной специфической терапии гломерулярных и негломерулярных заболеваний почек;
- своевременного назначения лечения, направленного на замедление прогрессирования ХБП. Терапия ИАПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II замедляет прогрессирование разных нефропатий. Эти фармакологические агенты понижают системное и интрагломерулярное давление крови и уменьшают протеинурию [Jafar T.H. et al., 2003]. Они непосредственно влияют на воспалительные процессы и образование фиброзной ткани в почке. Питание также является важным терапевтическим инструментом для торможения прогрессирования ХПН;
- тщательной коррекции метаболических нарушений и предотвращения задержки роста и развития ребенка при возникновении ХПН.

Клинические проявления ХПН. Клинические проявления ХПН могут быть самыми разнообразными и зависят от причины повреждения почек.

Основные синдромы и симптомы ХПН:

- азотемия (вследствие снижения СКФ);
- метаболический ацидоз (снижение синтеза аммиака, реабсорбции бикарбоната, экскреции кислот);
- гиперкалиемия (снижение СКФ, метаболический ацидоз, гипорениновый гиперальдостеронизм);
- задержка натрия (повышение выработки ренина, олигурия);
- потеря натрия (повреждение канальцев, осмотический диурез);
- нарушение концентрационной способности (повреждение канальцев, осмотический диурез);
- почечная остеодистрофия (снижение синтеза 1,25-дигидроксиголекальциферола в почках, гиперфосфатемия, гипокальциемия, вторичный гиперпаратиреоз);
- задержка роста (недостаточная калорийность питания, почечная остеодистрофия, метаболический ацидоз, анемия, резистентность к гормону роста);
- анемия (снижение продукции эритропоэтина, дефицит железа, недостаточность фолатов, витамина В₁₂, уменьшение срока жизни эритроцитов);
- кровоточивость (тромбоцитопатии);
- инфекции (нарушение функции нейтрофилов, нарушение клеточного иммунитета, диализные катетеры);
- неврологические расстройства (усталость, слабость, снижение памяти, внимания, эпилептические припадки, полинейропатия и др.);
- желудочно-кишечные расстройства (гастроэзофагеальный рефлюкс, нарушение моторики кишечника);
- артериальная гипертензия (перегрузка объемом, повышение продукции ренина);
- гиперлиппротеидемия (снижение активности липопротеидлипазы);

- нарушение трофологического статуса, приводящее к развитию белково-энергетической недостаточности;
- перикардит/кардиомегалия (уремия, артериальная гипертензия);
- нарушение толерантности к глюкозе (инсулинорезистентность тканей).

Ранние признаки ХПН неспецифичны и трудно поддаются диагностике, поскольку компенсаторные возможности почек (гломерулярная и тубулярная адаптации) достаточно велики. Клиническая картина становится явной при уровне клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин/1,73 м², что соответствует ХБП IV–V стадии [Тареева И.Е., 2000].

ХБП до III стадии (СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м²) часто протекает латентно. Возможны полиурия, умеренная анемия. В 40–50% случаев обнаруживается артериальная гипертензия.

ХБП IV стадии [СКФ 15–29 мл/мин/1,73 м²] характеризуется слабостью, снижением трудоспособности, развитием анорексии, полиурии с никтурией. У большинства больных отмечается артериальная гипертензия, анемия, проявления почечной остеодистрофии.

ХБП V стадии (СКФ < 15 мл/мин/1,73 м²) соответствует терминальной стадии ХПН. Становятся ярко выраженными все клинические проявления уремии. В данной ситуации спасти жизнь пациенту может только заместительная почечная терапия: диализные методы лечения или трансплантация почки. Для ребенка нет альтернативы. Начав диализ, необходимо готовить ребенка к почечной трансплантации (см. главу 33).

Общие принципы диагностики. В зависимости от заболевания, вызвавшего необратимую гибель нефронов, ХПН может быть диагностирована как на ранних этапах, так и в стадии декомпенсации. СКФ является интегральным мерилем функционального состояния почек (см. табл. 32.2).

Степень дисфункции почек оценивают по формуле Шварца [Schwartz G.J. et al., 1976]:

$$\text{СКФ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = K \times \text{рост/креатинин сыворотки (мг/дл)},$$

где K = 0,33 для детей до 1 года с малой массой тела при рождении; 0,45 для детей до 1 года с нормальной массой; 0,55 (от 2 до 12 лет); 0,55 (для девушек от 13 до 18 лет); 0,70 (для юношей от 13 до 18 лет).

Заподозрить ХПН можно у любого ребенка:

- с повышением креатинина в плазме;
- двусторонним поражением почек при антенатальном УЗ-сканировании;
- двусторонним поражением почек при сканировании по поводу ИМВП;
- ХПН у родственников;
- персистирующей протеинурией;
- ОПН в анамнезе;
- артериальной гипертензией.

При бурной манифестации ГН на ранних стадиях заболевания диагностируется ХПН. В случае вялотекущих наследственных и врожденных нефропатий ХПН определяется нередко только в терминальной стадии.

Наличие у ребенка жажды, субфебрильной температуры, полиурии, задержка физического развития (более $\frac{1}{3}$ от возрастной нормы) позволяет исключить ХПН. При выявлении лабораторными исследованиями полиурии, никтурии, гипополиурии, анемии, азотемии, электролитных нарушений диагноз ХПН не оставляет сомнений.

Этапы диагностики ХПН:

1. Анамнез заболевания — продолжительность протеинурии, АГ, задержка физического развития, рецидивирующий ПиН и др.;
2. Семейный анамнез — поликистоз, синдром Альпорта, системные заболевания соединительной ткани и др.;
3. Данные объективного осмотра — задержка роста, дефицит массы тела, деформация скелета, анемия, АГ, патология глазного дна, снижение остроты слуха, гипогонадизм и др.;
4. УЗИ и доплеровское обследование для определения почечного кровотока, экскреторная урография и микционная цистоуретерография для представления об анатомии ОМС, нефросцинтиграфия, дающая возможность определить степень склерозирования почечной ткани, нефробиопсия;
5. Лабораторные, клинические и инструментальные исследования для представления о степени ХПН: определение уровня общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, СКФ, калия, натрия, кальция, фосфора, ЩФ, ПТГ, железа, ферритина, трансферрина, гемоглобина, абсолютного числа лимфоцитов, КОС, суточной экскреции белка, аммиака и титруемых кислот, концентрационной способности почек, проведение ЭКГ, СМАД и др.;
6. Рентгенологическое подтверждение остеоидистрофии.

Принципы лечения. В условиях растущего организма требуется особенно тщательный контроль терапии в целях коррекции каждого из ее компонентов в зависимости от эффекта и изменения условий течения заболевания.

Консервативная терапия начинается на ранних стадиях развития ХПН. Терапевтическая тактика определяется стадиями основного заболевания и ХПН, имеющимися осложнениями со стороны других органов и систем. Диспансерному наблюдению у нефролога подлежат дети с длительно текущими заболеваниями почек и снижением СКФ < 70 мл/мин/1,73 м². В дальнейшем лечение направлено на профилактику нефросклероза и коррекцию ранних проявлений недостаточности гуморальных функций почек. Необходимо тщательно следить за клиническим состоянием и лабораторными показателями больного (уровень гемоглобина, электролитов, мочевины, креатинина, кальция, фосфора, альбумина, активности щелочной фосфатазы, ПТГ — с помощью методов, определяющих интактный гормон). Периодически проводится эхокардиография, позволяющая определить гипертрофию левого желудочка и нарушение функции сердца

Нарушения питания и белково-энергетическая недостаточность (БЭН) — распространенные и серьезные осложнения ХПН у детей. Белково-энергетическая недостаточность — состояние, когда поступление белка и калорий с пищей не покрывает потребности организма. БЭН ассоциирована с повышенной заболеваемостью и смертностью у детей с ХБП, оказывает отчетливое

негативное влияние на физическое и психомоторное развитие ребенка, отягощает течение нефропатии, приближает сроки начала ЗПТ, снижает выживаемость на диализе, повышает риск трансплантации почки и, следовательно, ухудшает отдаленный прогноз ХПН [Kopple J.D., Levey A.S., 2000; Руснак Ф.И., 2003; Зверев Д.В., 2003].

Для диагностики нарушений питания у детей необходимо оценить диетологический анамнез, антропометрические показатели и данные физикального обследования (наличие или отсутствие клинических симптомов дефицита питания), лабораторные данные, отражающие состояние белкового обмена [Шумилкин В.Р., Хорошилов И.Е., 2002].

У детей раннего возраста (до 2 лет) признаком хронической недостаточности питания может быть задержка роста. Определяется соответствие роста возрасту и массы тела данному росту по центильным таблицам. Рост ниже 10-го перцентиля для данного возраста указывает на задержку физического развития, масса тела ниже 10-го перцентиля для данного роста — на дефицит массы.

К клиническим признакам БЭН относятся: потеря кожной эластичности; чрезмерное выступание костей скелета; тонкие, редкие, легко выдергиваемые волосы; чешуйчатый дерматит, депигментация кожи и волосяного покрова; мышечная слабость; снижение умственной и физической работоспособности.

В качестве лабораторных показателей, отражающих состояние питания, чаще всего используют уровень трансферрина, альбумина и преальбумина крови. Их снижение может быть проявлением БЭН. Гипоальбуминемия у ребенка с ХПН свидетельствует о длительном белковом голодании (или об избыточных потерях белка в моче или диализат) и является плохим прогностическим признаком, поскольку ассоциирована с повышенным риском неблагоприятного течения любого заболевания, послеоперационных осложнений, летальности.

Косвенно судить о нутритивном статусе можно по уровню бикарбонатов, калия и фосфора. Ацидоз у больных с ХПН является не столько следствием, сколько причиной нарушения питания. Он вызывает анорексию, способствует катаболизму и задержке роста. По рекомендации К/DOQI, уровень бикарбоната сыворотки менее 22 ммоль/л — показание к пероральному приему ощелачивающих средств (сода, цитрата 1 ммоль/кг/сут в 2–4 приема под контролем КОС). Коррекция ацидоза уменьшает дефицит питания.

Общие принципы диетотерапии на додиализной стадии ХПН состоят в обеспечении достаточной энергетической ценности рациона при контроле поступления белка, фосфора, натрия и жидкости. Потребность в белке значительно повышается при переходе на диализ, но сохраняется необходимость ограничения фосфатов и контроля за поступлением жидкости и электролитов.

Недостаточное поступление энергии приводит к усиленному катаболизму белков и нарастанию азотемии у детей с ХПН. Потребность в энергии меняется в зависимости от возраста. Дети старшего возраста должны получать не менее 35–40 ккал/кг (до 50 ккал/кг у истощенных больных). Энергетическую ценность рациона обеспечивают достаточным потреблением углеводов и жиров. Предпочтение отдается растительным жирам с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот. Больные на перитонеальном диализе получают

около 10 ккал/кг/сут с глюкозосодержащими диализными растворами, и им целесообразно ограничение приема с пищей легкоусвояемых углеводов и сахара.

Весьма актуальная проблема для пациентов с тХПН — контроль поступления с пищей калия и натрия. Потребление натрия не должно превышать 1–5 г/сут (в зависимости от выраженности артериальной гипертензии и междиализного увеличения массы тела). Снижение потребления натрия уменьшает потребление воды и, следовательно, уменьшает опасность неконтролируемой гипертензии и гипергидратации.

Перегрузка калием особенно опасна для детей с утраченной функцией почек, так как гиперкалиемия может быть причиной внезапной остановки сердца. Рекомендуется потребление 2000–2500 мг/сут у гемодиализных больных и 3000–4000 мг у пациентов на перитонеальном диализе. На додиализном этапе потребление калия ограничивается при превышении нормального уровня концентрации калия в сыворотке крови, что наблюдается при снижении СКФ менее 10 мл/мин. Повышение калорийности рациона и коррекция ацидоза могут способствовать снижению гиперкалиемии.

Необходимо отметить, что врожденные тубулопатии и ХПН на ранних стадиях у детей часто проявляются полиурией с потерей электролитов и бикарбоната. Такие дети не нуждаются в ограничении потребления калия, натрия и воды, и им может потребоваться дотация бикарбоната.

В настоящее время не рекомендуется снижение потребления белка менее 1,5 г/кг у детей грудного и раннего возраста и менее 0,8 г/кг у подростков на додиализной стадии ХПН. Потребление белка ограничивают при снижении СКФ менее 50% от нормы. Не менее 70% белка должно быть животного происхождения. При переходе на заместительную терапию необходимо увеличить потребление белка до возрастной нормы и выше (особенно больным, находящимся на перитонеальном диализе).

Обеспечить адекватное поступление незаменимых аминокислот и в то же время ограничить накопление токсических азотсодержащих продуктов катаболизма белка, поступление с пищей фосфора, натрия и т.д. позволяет применение специально разработанных средств — изолята соевого белка или кетоаналогов эссенциальных аминокислот. Соевые изоляты не содержат калий, фосфор, атерогенные липиды, в меньшей степени по сравнению с животными белками усиливают гиперфильтрацию.

Применение кетостерила в сочетании с ограничением потребления белка от 0,8 до 1,0 г/кг/сут у 12 детей в возрасте от 5 до 15 лет с тХПН в наших наблюдениях позволило стабилизировать азотемию, замедлить снижение СКФ и не оказало отрицательного влияния на рост и прибавку массы тела. Всем больным с ХПН, находящимся на диете с ограничением белка, показано назначение кетоаналогов незаменимых аминокислот (кетостерил) перорально из расчета 1 таб. на 5 кг массы тела в день в 3–4 приема во время еды.

В целях коррекции дефицита питания у детей младшего возраста с ХПН предложено использование принудительного энтерального питания через назогастральный зонд или гастростому. Приоритетная цель диетотерапии ребенка

с ХПН — обеспечение нормальных или близких к нормальным темпов роста и прибавки массы тела пациента. Оптимальным представляется применение диеты с умеренным ограничением белка и высокой калорийностью в сочетании с обязательным приемом эссенциальных аминокислот и кетокислот, препаратов кальция и при необходимости — дотаций витаминов и железа [K/DOQI clinical practice guidelines, 2002].

Анемия — характерная особенность ХПН и один из главных факторов, определяющих выживаемость и качество жизни больных. Уровень гемоглобина (Hb) менее 110 г/л ассоциирован с повышенной смертностью у пациентов с ХПН. Анемия — одна из причин развития гипертрофии левого желудочка — фактора риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности [Valderrabano F., 2002].

Ведущая роль в развитии анемии у больных с ХБП принадлежит сниженной продукции эритропоэтина (ЭПО) — гормона, стимулирующего пролиферацию стволовых клеток в эритробласты, синтез глобина и других белков, необходимых для образования гемоглобина. Угнетение синтеза ЭПО происходит уже на начальных стадиях ХБП, что является одной из основных причин раннего формирования анемического синдрома у детей с уремией на фоне врожденной патологии. У детей анемия развивается на более ранних стадиях ХПН по сравнению со взрослыми.

Для верификации диагноза нефрогенной анемии показано проведение ряда обязательных исследований: концентрация Hb; эритроцитарные индексы (средний корпускулярный объем [MCV] и среднее содержание Hb [MCH]); количество ретикулоцитов (абсолютное); концентрация ферритина в плазме (сыворотке); процент насыщения трансферрина; процент гипохромных эритроцитов (HRC); содержание С-реактивного белка в крови.

Лечение анемии у больных с ХБП препаратами ЭПО начинают при уровне Hb менее 11 г/дл. Рекомендованный уровень Hb при ХБП составляет 11–12 г/дл [Пересмотренные Европейские рекомендации по оптимальной практике лечения анемии у пациентов с ХПН, 2005].

В России зарегистрированы и разрешены к применению в педиатрической практике следующие препараты, содержащие ЭПО: короткого действия — эпоэтин- α (эпокомб, эпокрин, эпрекс), эпоэтин- β (эпоэтин, эпостим, эритрогим, рекормон, веро-эпоэтин) и длительного действия — дарбэпоэтин- α (аранесп). Из всех перечисленных препаратов дарбэпоэтин- α имеет больший период полувыведения за счет модификации структуры, что позволяет реже вводить препарат.

Лечение анемии начинают с введения ЭПО подкожно (или внутривенно у больных на гемодиализе) в стартовой дозе 100–150 МЕ/кг/нед. с кратностью 1–3 раза в неделю. Более высокие стартовые дозы можно назначать, если у больного отмечаются осложнения, ведущие к развитию анемии, или имеется выраженная анемия (уровень Hb ниже 80 г/л). Дарбэпоэтин- α вводится в дозе 10–20 (до 40) мкг/нед. еженедельно или каждые 2 нед.

В ряде случаев лечение препаратами ЭПО оказывается недостаточно эффективно. Резистентность к ЭПО определяется как невозможность достичь целевого уровня Hb при дозе эпоэтина 300 ЕД/кг. Наиболее частой причиной

резистентности к ЭПО считается дефицит железа (абсолютный либо функциональный). В фазе коррекции анемии практически всем детям с ХПН требуется назначение препаратов железа для профилактики функционального дефицита. С этой целью возможно пероральное применение препаратов железа (мальтофер, мальтофер-фол, железа фумарат). Суточная доза элементарного железа должна составлять 5–7 мг/кг (200 мг/сут для детей старшего возраста). Внутривенное введение препаратов железа показано при плохой переносимости железа внутрь, при недостаточной его эффективности, больным на ГД, а также при необходимости применения больших доз ЭПО. Предпочтительно применение венофера — Fe^{3+} -гидроксид сахарозного комплекса — в связи с его высокой эффективностью и безопасностью. Прием препаратов железа можно отменить в фазе поддерживающей терапии при стойком достижении целевого уровня Hb и отсутствии признаков дефицита железа. Назначение препаратов железа (особенно для внутривенного введения) противопоказано при уровне ферритина более 800 мкг/л, проценте насыщения ферритина (TSAT) более 50%.

Кроме основных причин в виде дефицита железа (абсолютного и функционального) и воспалительных заболеваний, вызывающих резистентность к терапии препаратами ЭПО, известен ряд состояний, которые могут обусловить это:

- хроническая кровопотеря;
- почечная остео дистрофия;
- гемоглобинопатии;
- гиповитаминозы (дефицит фолиевой кислоты и витамина B_{12});
- злокачественные образования;
- недостаточность питания;
- гемолиз;
- неадекватный диализ;
- побочные эффекты при применении некоторых медикаментов (цитостатиков, ингибиторов АПФ и др.).

Комплексный подход в лечении анемии у пациентов с ХБП позволит эффективно и стабильно корригировать данное состояние и предупредить развитие кардиомиопатии и, как следствие этого, сердечной недостаточности, что существенно улучшит качество жизни.

Артериальная гипертензия выявляется более чем у трети больных уже на ранней стадии ХПН, а при ХПН III стадии более 80% детей страдают артериальной гипертензией. У больных с тХПН более чем в половине случаев АГ носит характер неконтролируемой. АГ является одной из главных причин прогрессирования ХПН и сердечно-сосудистой смертности при начале ХПН в детском возрасте [Soergel M., Schaefer F., 2002].

Диагностика АГ осуществляется при регулярном измерении артериального давления. Диагноз АГ правомерен, если не менее чем при трех клинических измерениях АД выше 95-го перцентиля для данного возраста, пола и роста. Метод 24-часового (суточного) мониторинга артериального давления (СМАД) позволяет диагностировать «латентную гипертензию» (например, в ночное время), исключить гипертензию «белого халата». В последнем случае целе-

сообразно проведение СМАД амбулаторно. Проведение СМАД показано всем детям с ХПН ежегодно. В случае выявления АГ необходимо также проведение офтальмологического осмотра (для оценки состояния сосудов сетчатки) и эхокардиографии (для исключения систолической и диастолической дисфункции, оценки степени гипертрофии миокарда). В дальнейшем эти исследования должны выполняться не реже 1 раза в год, а при наличии АГ — 2–3 раза в год. У детей с ХБП необходимо достижение уровня АД ниже 90-го перцентиля (по данным некоторых авторов, ниже 75-го перцентиля его нормального распределения) для данного возраста, пола и роста.

Немедикаментозные методы коррекции АД включают: ограничение потребления натрия до 1–2 г/сут; тщательный контроль потребления жидкости и коррекция режима диализа в целях достижения сухой массы тела у детей с тХПН, находящихся на ЗПТ.

Фармакологическое лечение у детей с АГ рекомендуется начинать с одного препарата в низкой или средней терапевтической дозе и постепенно повышать ее до достижения контроля АД. При отсутствии достаточного эффекта от монотерапии показано использование комбинации из 2 и более препаратов. Дозы препаратов подбираются индивидуально в зависимости от эффекта и переносимости.

Можно предложить следующую схему подбора антигипертензивной терапии [Rees L., Webb N.J.A., Brogan P.A., 2007]:

1. Назначение блокаторов РААС (иАПФ или БАТII). У пациентов с высокой протеинурией возможно использование комбинации иАПФ + БАТII, однако у больных с ХПН необходимо помнить об опасности снижения СКФ и гиперкалиемии. У пациентов с СКФ < 30 мл/мин антигипертензивную терапию целесообразно начинать с негидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов.
2. При отсутствии эффекта от монотерапии, показано назначение 2-го препарата. Предпочтительнее сочетать иАПФ/БАТII с блокаторами кальциевых каналов (БКК) или диуретиками, БКК — с β -блокаторами.
3. При необходимости дальнейшего усиления терапии целесообразно использовать комбинации иАПФ/БАТII + БКК + диуретики, БКК + β -блокаторы + диуретики.
4. Если при использовании комбинаций из трех препаратов не удастся достичь адекватного контроля АГ, применяют препараты группы резерва.
5. У детей до года лучше использовать антигипертензивные препараты короткого действия (например, пропранолол вместо атенолола, каптоприл вместо эналаприла). После стабилизации состояния возможен переход на препараты пролонгированного действия.

Таким образом, для предотвращения значительного ухудшения функции почек, сердечно-сосудистой патологии и смертности, связанной с высоким АД, у детей с ХБП необходим адекватный контроль АД и активные скрининговые мероприятия по выявлению АГ. При лечении больных с АГ не должны игнорироваться рекомендации по диете и модификации образа жизни, особенно у детей с ожирением и больных на гемодиализе. У детей с ХБП препаратами

первого ряда считаются иАПФ и БАПН. При необходимости терапия должна дополняться диуретиками, блокаторами кальциевых каналов, β -блокаторами в зависимости от особенностей течения заболевания у конкретного пациента. Для лечения гипертонических кризов показано применение быстродействующих препаратов с коротким периодом выведения, что позволяет точно подобрать дозу и быстро скорректировать ее по мере изменения клинической ситуации.

Почечная остеодистрофия (ПОД). Детский и подростковый возраст являются критическими для роста и развития костной системы и сосудов. При ХПН нарушается регуляция минерального обмена с последующим нарушением роста, моделирования и ремоделирования костей. Кроме того, нарушения минерального обмена при ХБП часто сопровождаются кардиоваскулярной кальцификацией [Wesseling K., Bakkaloglu S. et al., 2008]. Наиболее яркие клинические проявления последствий ХПН связаны с ПОД — специфической формой метаболической болезни кости, проявляющейся у детей в виде тяжелых нарушений формирования скелета.

ПОД классифицируется по типу нарушения костного обмена:

1. Состояния с высоким костным обменом — вторичный гиперпаратиреоз, при длительном существовании приводящий к фиброзу остеоиду.
2. Состояние с низким костным обменом — адинамическая болезнь кости (АБК), которая наблюдается у больных на диализной терапии, но не встречается на ранних стадиях ХПН. АБК обусловлена подавлением секреции ПТГ, что связывается с лечением высокими дозами витамина D и солей кальция. АБК у взрослых повышает риск переломов, а у детей ассоциируется с тяжелой задержкой роста.

У детей с ХПН также преобладают нарушения минерализации скелета. Характерно преобладание неминерализованного остеоида в сочетании замедленной скоростью отложения минерала. Нарушенная минерализация в сочетании с высокообменной болезнью кости называется смешанным повреждением, в сочетании с нормальным/низким обменом — остеомаляцией.

Главные факторы развития ПОД — нарушение Ca-P-гомеостаза, метаболизма витамина D и ПТГ. При нарушении функции почек (уже при снижении СКФ < 70 мл/мин) развивается вторичный гиперпаратиреоз — стойкое повышение продукции ПТГ паратиреоидными железами. Он является следствием гиперфосфатемии (в результате снижения почечной экскреции фосфора), снижения синтеза активной формы витамина D в почках (кальцитриола — $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), гипокальциемии, повышения уровня фосфатурического гормона — фибробластного фактора роста 23 (FGF-23). Уровень FGF-23 повышается по мере прогрессирования ХПН, выраженный подъем отмечается у пациентов на диализе. На ранних стадиях ХБП повышенный сывороточный уровень FGF-23 ассоциируется с угнетением продукции кальцитриола и, возможно, участвует в ранней стимуляции высвобождения ПТГ [Wesseling K., Bakkaloglu S., Salusky I., 2008].

Все эти факторы стимулируют продукцию ПТГ и способствуют гиперплазии парацистовидных желез. ПТГ — один из главных уремических токсинов. Длительное воздействие высокого уровня ПТГ приводит к повышению актив-

ности остеокластов и фиброзным изменениям костей. ПТГ участвует в развитии кардиоваскулярной кальцификации. Гиперпаратиреоз способствует развитию артериальной гипертензии (за счет повышения ригидности сосудов) и анемии (являясь одной из причин резистентности к эритропоэтину). ПТГ также стимулирует продукцию кальцитриола и тем самым способствует усилению реабсорбции кальция и фосфора.

Длительно существующие декомпенсированные нарушения фосфорно-кальциевого обмена и постоянная гиперсекреция ПТГ могут приводить к развитию третичного гиперпаратиреоза, характеризующегося наличием узловой гиперплазии паращитовидных желез и резистентностью скелета к действию ПТГ. Прогрессирование процесса делает необходимым проведение паратиреоидэктомии.

На ранних стадиях ПОД изменения выявляются только при лабораторном и инструментальном обследовании больного.

Исследование биохимических маркеров ПОД и ПТГ в комплексе с рентгенологическим обследованием позволяет установить тип ПОД:

- Нормальный костный обмен: соответствие биохимических показателей нормальным возрастным значениям.
- Фиброзный остеит: значительное увеличение концентрации ПТГ (> 4 норм) в сочетании нормальным или повышенным уровнем кальция сыворотки, гиперфосфатемией и высоким уровнем ЩФ.
- АБК (у диализных пациентов): гиперкальциемия и/или уровень ПТГ в пределах 2 норм и ниже. Факторы риска для развития АБК — высокое потребление кальция (Са-содержащие фосфат-биндеры), терапия высокими дозами активных метаболитов витамина D, перитонеальный диализ с использованием диализата с высоким содержанием кальция и возраст (подростки после скачка роста).

Цель коррекции нарушений минерального обмена при ХБП — нормализация структуры и роста скелета и предотвращение кардиоваскулярной кальцификации [Klaus G. et al., 2006].

Коррекция метаболического ацидоза. Поддержание уровня фосфора крови в пределах нормального возрастного диапазона (50-й перцентиль) с помощью диетических мероприятий и назначением фосфат-биндеров: карбоната кальция (CaCO_3 , содержание элементного кальция — 40%) во время приема пищи в стартовой дозе 500 мг на 200 мг фосфора диеты или в зависимости от возраста: в 0–1 лет — по 500 мг 1–2 раза в день; 1–4 года — 2–3 раза в день по 500 мг; 5–8 лет — 500 мг 3–4 раза в день; 9–18 лет — 5 раз по 500 мг, или в стартовой дозе 50 мг/кг/сут. Доза регулируется в зависимости от концентрации фосфора и кальция в сыворотке и произведения СаХР (не более $5 \text{ ммоль}^2/\text{л}^2$).

При гиперкальциемии в результате необходимости применения высоких доз Са-содержащих фосфат-биндеров показано назначение Са-несодержащих фосфат-биндеров. В России зарегистрирован единственный фосфат-биндер, не содержащий алюминия и кальция, — Севеламер (Ренагель) [Salusky I.B. et al., 2005]. Альтернативный фосфат-биндер — карбонат лантана (Фосренол), имеющий высокое сродство к фосфору и минимально абсорбирующийся в кишечни-

ке, в РФ не зарегистрирован. В рандомизированных исследованиях у взрослых пациентов, карбонат лантана хорошо контролировал уровень фосфора в плазме и реже индуцировал динамическую болезнь кости, чем CaCO_3 . Однако длительная терапия карбонатом лантана может приводить к накоплению лантана в различных органах и тканях, отдаленные последствия чего пока не определены.

При уровне ПТГ выше нормы у детей на додиализной стадии ХПН или выше 2–3 норм у детей на диализе и уровне фосфора < 2 ммоль/л назначаются *per os* активные метаболиты витамина D_3 (кальцитриол (Рокальтрол), альфа-кальцидол (Этальфа, Альфа D_3 -ТЕВА). Стартовая доза $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ или $1\alpha-(\text{OH})\text{D}_3$ — 20–40 нг/кг, терапевтическая доза — 0,1–0,75 мкг/сут. Кальцитриол и альфакальцидол широко используются у детей, эффективно ингибируют секрецию ПТГ как при ежедневном, так и при интермиттирующем приеме, улучшая рост детей с ХПН. Высокие дозы часто стимулируют гиперкальциемию, требуя уменьшения или отмены терапии.

Новые аналоги витамина D могут подавлять гиперпаратиреозидизм, не вызывая гиперкальциемию, однако в настоящее время они доступны только для внутривенного назначения. Для клинического использования у взрослых пациентов с вторичным гиперпаратиреозидизмом, обусловленным ХПН, были представлены три новых аналога витамина D, так называемые «некальциемические» аналоги витамина D (doxercalciferol, paricalcitol и 22-оха-calciferol). Доксеркальциферол и парикальцитол одинаково эффективны в снижении уровня ПТГ и обладают более низкой кальциемической способностью, чем кальцитриол как у взрослых, так и у детей с ХПН.

Кальцимитетики (цинакальцет) могут быть полезными в случае гиперкальциемии с гиперпаратиреозом. Они подражают или потенцируют влияние внеклеточного Ca на паратиреоидные клетки и активируют Ca-чувствительный рецептор. Было показано, что они снижают Ca плазмы и ПТГ у взрослых, а также снижают уровень фосфора и $\text{Ca}\times\text{P}$ -произведение, которые ассоциируются с повышенным риском сердечно-сосудистой патологии. Помимо немедленного воздействия на секрецию ПТГ у кальцимитетиков выявлена способность вызывать обратное развитие гиперплазии паращитовидных желез. Оценка эффективности этих препаратов у детей с гиперкальциемией и гиперпаратиреозидизмом еще не была проведена, но имеются некоторые опасения, так как Ca-чувствительный рецептор экспрессирован в зонах роста скелета.

Проведены исследования эффективности коротких курсов цинакальцета у диализных пациентов 7,5–17,5 лет. Его применение приводило к 61% снижению ПТГ, что сравнимо с эффектом паратиреоидэктомии.

Как показывает наш опыт, начинать терапию витамином D и фосфат-биндерами необходимо на ранних стадиях ХПН. Это позволяет избежать формирования ПОД, приводящей к тяжелой инвалидизации больных. В то же время коррекция последствий ПОД на поздних стадиях часто оказывается неэффективной.

Отставание в росте у детей с ХПН остается важной проблемой. Благодаря ЗПТ дети с тХПН доживают до зрелого возраста, но без лечения не могут

достичь нормального роста. Психологические последствия низкорослости могут оказать глубокое влияние на социальную интеграцию детей и подростков с ограничением их профессионального потенциала.

При нелеченной врожденной ХПН заметная задержка роста может наблюдаться уже в течение первых 2 лет жизни. Быстрый рост в первые два года жизни обеспечивает 30% ростового потенциала и зависит, главным образом, от питания и метаболического профиля. В течение середины детства (3–10 лет) рост находится под гормональным контролем, включающим ось гормон роста — инсулиноподобный фактор роста 1 (ИРФ-1) — гормоны щитовидной железы. У подростков с ХПН задерживается начало половой зрелости, запаздывает (в среднем на 2,5 года) пубертатный скачок роста, уменьшается и связанная с ним скорость роста. Пубертатное увеличение роста у детей с ХПН составляет приблизительно 65% от пубертатного скачка роста у здоровых детей.

ГР реализует свое соматотропное воздействие прямо и главным образом через ИФР-1. Ось ГР — ИФР-1 играет главную роль в задержке роста при ХПН. Задержка роста при ХПН у детей не является следствием недостаточной секреции ГР или ИФР-1, а обусловлена угнетением их биологической активности. Возможными механизмами этого являются снижение плотности рецепторов к ГР, ИФР-1 в органах-мишенях, накопление белков-ингибиторов ИФР-1 (ИФР-связывающих белков 1, 2, 4). Таким образом, нарушение роста при ХПН в основном является следствием «функционального дефицита» ИРФ-1 [Fine R.N., Stablein D., 2005].

Лечение низкорослых детей с умеренной рекомбинантным гормоном роста (рГР) в дозах, превышающих физиологическую секрецию СТГ, повышает биоактивность сывороточного ИРФ-1. Лечение рГР показано детям с ХПН (СКФ < 75 мл/мин/1,73 м²) и ростом ниже 3-го перцентиля (SDS роста (standard deviation score) < -1,88). Перед началом терапии рГР необходимо корригировать факторы, влияющие на рост: метаболический ацидоз, электролитные нарушения, белково-энергетическую недостаточность, нарушения костного обмена, гипотиреоз.

рГР у детей с ХПН назначается в дозе 0,05 мг/кг/сут (0,35 мг/кг/нед., или 28–30 ЕД/м² в неделю) ежедневно перед сном в виде подкожных инъекций с использованием мультидозных шприц-ручек. В процессе лечения рГР необходимо наблюдение за больными каждые 3–4 мес. для оценки роста и массы тела, измерения окружности черепа (до 3 лет), определения степени пубертатного созревания и оценки нутритивного статуса, исследования глазного дна и биохимических показателей крови, уровней ИРФ-1 и ПТГ. Лечение рГР прекращают при закрытии эпифизарных зон роста или при достижении целевого роста (средний рост родителей или 50-й перцентиль по возрасту). Лечение должно быть прервано при обнаружении признаков неоплазии, эпифизеолиза головки бедренной кости, доброкачественной внутричерепной гипертензии, выраженного гиперпаратиреоза (ПТГ > 900 пг/мл при тХПН или > 400 пг/мл при более ранних стадиях ХПН).

Заместительная почечная терапия. Проблема замещения утраченных почечных функций у детей сложна и до настоящего времени в значительной мере

не решена во всем мире. Это обусловлено технической сложностью выполнения маленькому ребенку пересадки почки, созданием длительно функционирующего сосудистого доступа для проведения ГД, а также трудностью медикаментозного замещения утраченных функций.

Дисбаланс в развитии ребенка, вызванный нарушением функции почек, является иногда задолго до развития тХПН, и уже на этом этапе заболевания закладывается успех или неудача будущей ЗПТ. Наблюдая больного с прогрессирующим падением функции почек, нужно помнить, что никакая терапия, направленная на сохранение почечных функций не будет дороже ЗПТ. В то же время позднее начало ЗПТ чревато развитием необратимых осложнений уремии, особенно у детей.

Показанием к началу ЗПТ является снижение СКФ $< 10,5$ мл/мин/1,73 м². При появлении у больного симптомов уремии и ее осложнений (перикардит, тошнота, рвота, отеки, устойчивые к терапии, тяжелый ацидоз, нарушение свертывания крови, нейропатия, развитие БЭН) диализ может быть начат и при СКФ $< 15-20$ мл/мин/1,73 м².

Нефрологическая служба должна иметь в арсенале все 3 способа лечения больных с утраченными почечными функциями: перитонеальный диализ, гемодиализ и трансплантацию.

Наличие в арсенале медиков различных видов ЗПТ дает врачу и больному некоторую свободу выбора в пределах, определяемых медицинскими показаниями и противопоказаниями, желанием и склонностью больного.

У каждого метода есть свои показания и противопоказания.

Факторы, ограничивающие применение ГД:

- малая масса тела ребенка и невозможность в связи с этим осуществить сосудистый доступ с обеспечением адекватного потока крови;
- сердечно-сосудистая недостаточность;
- геморрагический синдром из-за опасности кровотечений на фоне общей гепаринизации.

В этих ситуациях у больных с тХПН показано проведение ПД.

Имеются и *противопоказания к проведению перитонеального диализа:*

- негерметичность брюшной полости (наличие илиостомы, дренажей, ближайшие сроки после лапаротомии);
- наличие спаечного процесса и опухолевых образований в брюшной полости, ограничивающих объем брюшной полости;
- наличие гнойной инфекции брюшной стенки или перитонита.

Адекватный ГД достигается повторяющимися сеансами удаления растворов веществ из крови в процессе экстракорпорального диализа с использованием синтетической полупроницаемой мембраны (3 раза в неделю по 4–5 ч) [Fishbach M. et al., 2005]. За 4-часовой ГД концентрация креатинина и мочевины в сыворотке снижается на 60–70% от исходного уровня. Эпизоды гипотензии во время ГД могут быть очень тяжелыми — вплоть до коллапса с нарушением мозгового кровообращения. Несмотря на регулярно повторяющийся характер процедуры каждый сеанс ГД — стресс для ребенка, связанный с болевыми ощущениями (пункция фистулы, тошнота, головная боль и др.).

Перитонеальный диализ. Перитонеальный доступ даже у детей легко выполним, а если возникают осложнения, связанные с катетером, то они, как правило, не опасны для жизни. ПД выполняется родителями, проводится дома, процедура безболезненна и не отнимает много времени. Периодически (1 раз в 2 нед.) производятся анализы крови и осмотр врачом в клинике.

ПД позволяет снять многие ограничения по отбору больных детей на диализ. Особенно это касается возраста и массы тела ребенка. У больных на ПД отмечено лучшее сохранение остаточной функции почек, чем у пациентов на ГД. Поэтому больным со значительной остаточной функцией почек и тем, у кого восстановление функции возможно, лучше подходит ПД. Есть данные, что и результаты трансплантации у больных на ПД лучше. Но особенно привлекателен тот факт, что дети на ПД могут жить дома, посещать школу, т.е. вести активный образ жизни и не быть оторванными от семьи.

Диализную терапию у детей младшего возраста с ХПН имеет смысл начинать только в целях последующей трансплантации почек, так как сроки пребывания ребенка на диализе ограничены. Как стартовый метод лечения ПД имеет значительные преимущества перед ГД. В силу этого ведение ребенка с тХПН должно начинаться с ПД, как с метода, наиболее щадящего собственную остаточную функцию почек и ССС. Детство — это период активного роста и развития ребенка, формирования скелета и полового созревания. Идеальная медикаментозная компенсация гуморальных функций почек редко достижима и поэтому желательно, чтобы время ожидания трансплантации у ребенка не превышало 1 года, а при прогрессировании отставания в росте и развитии, при нарастании явлений почечной остеодистрофии и того меньше.

Трансплантация почки у детей является оптимальным методом коррекции тХПН у ребенка. Абсолютных противопоказаний к трансплантации почки у детей не существует (см. главу 33).

Основным принципом выбора режима иммуносупрессии после трансплантации является комбинирование 2–3 препаратов в небольших дозах. Выбор препаратов зависит от наличия и степени выраженности побочных эффектов. Основываясь на этих принципах, ребенку подбирают режим иммуносупрессии, не сопровождающийся значимыми побочными эффектами и не влияющий на качество жизни [Aragiçio M. et al., 2000].

Каждый из методов ЗПТ имеет тот или иной период выживаемости, и трансплантация также не конечный, а только один из этапов лечения. Трансплантация на современном уровне в некоторых случаях обеспечивает ограниченный по времени период жизни без диализа и возврат на диализ запрограммирован. После потери функции трансплантата возможен возврат на перитонеальный диализ или при потере функции брюшины перевод на ГД с последующей повторной трансплантацией и т.д. При удачном стечении обстоятельств современный уровень развития заместительной почечной терапии позволяет прогнозировать несколько десятилетий активной, социально-сохранной и полноценной жизни.

Глава 33

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ У ДЕТЕЙ

М.М. Каабак, Д.В. Самсонов, Н.Н. Бабенко

Трансплантация почки занимает главенствующее место в лечении тХПН. Этот постулат особенно верен в отношении детей. По сравнению с диализом трансплантация почки улучшает качество жизни пациента, ускоряет рост, приводит к снижению летальности. Трансплантация почки у детей является преимущественным способом лечения практически во всех случаях тХПН [Broyer M. et al., 2004; Harmon W.E., 2005; Samsomov D. et al., 2002].

Подготовительный этап. Подготовка реципиента к возможной трансплантации должна начинаться при ХПН, когда клубочковая фильтрация снижается до 30 мл/мин/1,73 м². Раннее направление в трансплантационный центр желательно для более полного и своевременного обследования пациента.

Минимального возраста для проведения почечной трансплантации не существует, и пересадка должна выполняться, как только рост пациента позволяет это сделать [Каабак М.М. и др., 2003; Humar A. et al., 2001]. По возможности, период диализа должен быть сокращен до минимума.

Согласно рекомендациям педиатрической комиссии Американского общества трансплантации, противопоказания к пересадке почки следующие:

1. Острое онкологическое заболевание или химиотерапия по поводу онкологического заболевания в течение последних 12 мес.
2. Синдром приобретенного иммунодефицита.
3. Положительный анализ на Т-клеточную совместимость (проба cross-match).

Первый необходимый шаг — детальное объяснение родителям всех возможных этапов лечения тХПН, преимуществ и рисков, связанных с трансплантацией почки, как родственной, так и трупной. Анализ мирового опыта подтверждает лучшие результаты пересадки почки от живого донора по сравнению с трупной во всех возрастных категориях. Всестороннее обследование реципиента

направлено на постановку диагноза, выявление скрытых инфекционных рисков, определение урологической картины и хирургических рисков (табл. 33.1).

Таблица 33.1

Обследование реципиента

	Метод исследования
Физикальное исследование, рост, масса тела	
Сердечно-сосудистая система	ЭКГ, эхокардиография
Легочная система	Рентген грудной клетки
Желудочно-кишечный тракт	УЗИ внутренних органов Эзофагогастроскопия (при наличии клинических показаний)
Мочевыделительная система	Объем мочи УЗИ почек Цистография (при наличии истории ИМС, нейрогенного мочевого пузыря)
Ротовая полость	Осмотр стоматолога
Исследования крови	Группа крови HLA, антитела к HLA ВИЧ, гепатиты, антитела к ЭБВ, ЦМВ
Прививки	Гепатит В Пневмококк Корь-краснуха-паротит Гемофилус Полиомиелит
Проба Манту	
Консультации	Диетолог Психолог Социальный работник

Инфекции — основная причина госпитализации в посттрансплантационном периоде. Такие инфекции, как СПИД, цитомегаловирус, ЭБВ, гепатиты В и С могут быть переданы с трансплантатом реципиенту. Проверка на скрытый туберкулез обязательна до трансплантации. Терминальная ХПН не является противопоказанием к вакцинации, в том числе и живыми вакцинами. Поэтому вакцинация всеми рутинными прививками, а также прививки против ветряной оспы, пневмококка, гемофилуса инфлуэнца, гепатита В обязательны перед трансплантацией. Указанные прививки целесообразно выполнять именно до трансплантации, поскольку, во-первых, течение заболевания после трансплантации будет несравненно более тяжелым, во-вторых, лекарства, применяемые после трансплантации для предотвращения реакции отторжения, снижают эффективность вакцинации. Ряд трансплантологов в своей практике пока избегает использования живых вакцин после трансплантации.

Важно проверить проходимость сосудов, которые будут использоваться для анастомозов с почечной веной и артерией. Чтобы добиться адекватного кровотока в пересаженной взрослой почке, у маленьких детей часто для выполнения анастомозов используют аорту и нижнюю полую вену.

Маленькие дети должны обследоваться на наличие коагулопатии, так как риск тромбоза трансплантата существенно повышен у детей первых 2 лет жизни. Наличие коагулопатии не является противопоказанием к трансплантации, и в большинстве случаев удается добиться хороших результатов, используя антикоагуляционную терапию в раннем постоперационном периоде. Врожденный нефротический синдром сопровождается коагулопатией и в большинстве случаев является показанием для выполнения трансплантации, не дожидаясь наступления тХПН. В таких случаях рекомендуется двусторонняя нефрэктомия и диализ, вплоть до нормализации уровня альбумина и антитромбина III в плазме.

Хирургические особенности трансплантации почки у детей. Маленькому, даже грудному, ребенку можно беспрепятственно пересадить почку от взрослого донора. Располагается она экстраперитонеально и не вызывает существенных проблем при дальнейшем развитии и росте малыша [Lapointe et al., 2001; French C.G. et al., 2001]. Оптимальные результаты получаются, когда удается сделать трансплантацию, не дожидаясь диализа.

В Российской Федерации не пересаживают органы от погибших детей. Одна из причин — детские почки считаются незрелыми и неадекватными для пересадки.

Иммуносупрессия. Иммуносупрессивные протоколы, используемые у детей раннего возраста, в большинстве случаев не отличаются от протоколов старших детей и взрослых. Мировой опыт показывает, что вероятность отторжения в возрастной группе реципиентов до 2 лет ниже, чем у детей старших групп.

Наиболее часто в мировой практике используют 3-компонентную иммуносупрессию, включающую ингибитор кальциневрина (циклоспорин или такролимус), антиметаболический препарат (селлсепт или майфортик) и стероиды (рис. 33.1).

Ингибиторы кальциневрина (циклоспорин и такролимус) — селективные ингибиторы Т-клеток. Иммуносупрессивный эффект этих препаратов обусловлен образованием комплекса между лекарством и цитоплазматическим рецептором: циклофиллин с циклоспорином и такролимус-связывающий белок с такролимусом. Эти комплексы связывают кальциневрин, нормальной функцией которого является дефосфорилиция нуклеарных регуляторных протеинов, в частности нуклеарного фактора активированных Т-клеток (NFAT). Блокировка этой функции препятствует прохождению NFAT через мембрану ядра, в результате чего затрудняется экспрессия генов цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИФН- γ , ФНО- α), критически важных для активации Т-клетки.

Всасывание *циклоспорина* (Цс) зависит от связывания препарата с желчью и сильно варьирует у разных пациентов, особенно у больных с нарушениями функции желудочно-кишечного тракта. Наибольшая вариабельность концентрации циклоспорина в крови наблюдается в фазе абсорбции (первые 4 ч после приема очередной дозы препарата). Биодоступность перорального Цс колеблется от 30 до 45%. Пиковая концентрация достигается через 1,5–2 ч после приема.

Микроэмульсия Цс (Сандимун Неорал) имеет лучшие показатели всасывания и меньше зависит от желчи, что существенно снижает вариабельность его

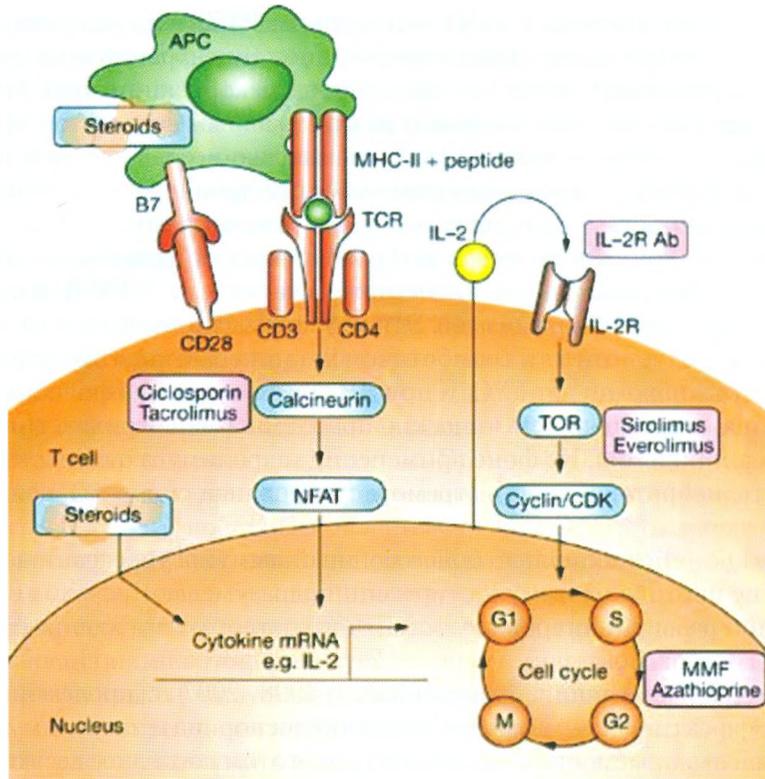


Рис. 33.1. Схематическое изображение формирования иммунного ответа при трансплантации органов с указанием точек приложения разнообразных иммуносупрессантов [Абелев Г.И., 1996]

концентрации. Для микроэмульсии Цс был разработан мониторинг концентрации циклоспорина через 2 ч после приема очередной дозы препарата (C2-мониторинг). Проспективные клинические исследования показали, что C2-мониторинг микроэмульсии циклоспорина обладает большей корреляцией с площадью под фармакокинетической кривой (AUC), чем C0-мониторинг, и тем самым в большей степени может служить прогностическим фактором эффективности и безопасности иммуносупрессивной терапии [Belitsky P. et al., 2000; Mahalati K. et al., 1999; Столяревич Е.С. и др., 2004]. В последние годы была установлена клинически значимая способность циклоспорина подавлять репликацию вируса гепатита С, сравнимая с таковой у интерферона- $\alpha 2b$. Противовирусную активность циклоспорина объясняют высокой степенью его связывания с внутриклеточным белком циклофилином, который является необходимым компонентом для репликации вируса гепатита С [Watahi K. et al., 2003; 2005].

В отличие от циклоспорина абсорбция такролимуса происходит в тонком кишечнике и не зависит от желчеобразования. Резидуальная концентрация такролимуса хорошо коррелирует с площадью под кривой, поэтому исследование T_0 является достаточным для мониторинга этого лекарства. Оба препарата

метаболизируются в печени и ЖКТ цитохромом P450, а их метаболиты выводятся с желчью в кишечнике. Мониторирование концентрации этих препаратов в крови пациентов необходимо для своевременной коррекции дозы и грамотного проведения иммуносупрессивной терапии. Главный недостаток препаратов этой группы — их нефротоксичность. Большинство исследователей выделяют острую или функциональную нефротоксичность и хроническую. Функциональная нефротоксичность — результат вазоконстрикции афферентных артериол почечных клубочков. Хроническая нефротоксичность развивается при повышении уровня фибриногенных цитокинов, в частности ТФР-β, и активации ангиотензин-зависимых механизмов. Эти механизмы приводят и к АГ. К редким осложнениям следует отнести тромботическую микроангиопатию, клиническое течение которой напоминает ГУС. К другим осложнениям на фоне применения циклоспорина относятся косметические проблемы (гипертрихоз, гиперплазия десен), гиперлипидемия. На фоне применения такролимуса отмечается его диабетогенность, нейротоксичность (тремор, судорожный синдром), подагра и аллопеция.

Такролимус — потенциально более мощный иммуносупрессант, чем Цс, поэтому многие протоколы иммуносупрессии подразумевают переход с Цс на такролимус при развитии стероидрезистентного острого отторжения. Но данные крупных регистров Северной Америки, Европы, Австралии и Новой Зеландии при анализе трансплантаций, проведенных за 1998–2007 гг., продемонстрировали равную эффективность микроэмульсии циклоспорина и такролимуса по данным 5-летней выживаемости трансплантата, при этом последнее десятилетие характеризуется нивелированием различий между ингибиторами кальциневрина в отношении частоты развития острого отторжения [Opelz G. et al., 2009]. При появлении признаков избытка иммуносупрессии возможен обратный переход — с такролимуса на Цс. Большинство центров используют более высокие концентрации такролимуса в раннем послеоперационном периоде (10–20 мл) с постепенным снижением концентраций до 3–7 мл в течение 3–6 мес. В этом плане представляется важным опубликованные результаты проспективного рандомизированного исследования 1600 взрослых пациентов после пересадки почки. В этом исследовании сравнили 4 протокола иммуносупрессии: такролимус, Цс в низких дозах, Цс в высоких дозах или рапамун в сочетании с селлсептом и стероидами и индукцией даклизумабом (анти-CD25-антитела). В группе такролимуса наблюдались лучшая почечная функция и наименьшее количество отторжений за время 2-летнего наблюдения. Интересно, что в этом протоколе использовались низкие дозы (3–7 мл) такролимуса с первого дня после трансплантации. Насколько эти данные могут быть перенесены на детей предстоит установить в будущих исследованиях.

Микофенолаты — селлсепт (микофенолата мофетил — ММФ) и майфортик (микофенолат натрия, покрытый кишечнорастворимой оболочкой). В отличие от ММФ, майфортик не содержит 2-морфолиноэтиловой эфирной группы, которая имеет значительный молекулярный вес. В связи с этим таблетка майфортика имеет меньшие размеры, чем таблетка мофетила микофенолата. К сожалению, Майфортик существует только в виде таблеток, разрушение

которых приводит к уничтожению кишечнорастворимой оболочки, поэтому его применение у маленьких детей менее удобно. Селлсепт существует в России в виде таблеток по 500 мг и капсул по 250 мг, содержащих порошок, который после растворения в йогурте или сиропе можно давать детям младшего возраста. Действующее вещество препаратов этой группы — микофеноловая кислота — ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы. Этот фермент критичен для *de novo* синтеза пуринов, так как катализирует реакцию образования гуанозина из инозина. Пероральная лекарственная форма ММФ всасывается и метаболизируется в печени в микофеноловую кислоту, а затем инактивируется в неактивную форму. Биодоступность препарата достигает 90%. При пероральном приеме майфортика микофеноловая кислота после высвобождения из кишечнорастворимой оболочки и всасывания в тонком кишечнике прямо поступает в кровоток. Из побочных эффектов микофенолатов наиболее часто наблюдается энтеротоксическое действие. Временное снижение дозы препарата в большинстве случаев приводит к нормализации функции желудочно-кишечного тракта. К другим побочным явлениям следует отнести миелотоксическое действие микофеноловой кислоты: тромбоцитопению, лейкопению, анемию. Эти побочные эффекты в большинстве случаев дозозависимы.

Кортикостероиды. Препараты этой группы используют более 40 лет в трансплантации как в составе индукции, так и поддерживающей терапии. Препараты этой группы блокируют выработку и экспрессию рецепторов цитокинов Т-клетками и антиген-презентирующими клетками. Они ингибируют функцию дендритных клеток, которые являются основными антиген-презентирующими клетками. Кортикостероиды — липофильные вещества — свободно диффундируют во внутриклеточную жидкость, где связываются с цитоплазматическими рецепторами, а затем со специфическим протеином. После диссоциации с этим протеином комплекс стероид-рецептор перемещается в ядро клетки, где он проявляет свое действие с последовательностями ДНК в области промотора генов различных цитокинов. Кроме того, кортикостероиды ингибируют транслокацию в ядро NF-κB, который, в свою очередь, является фактором транскрипции генов цитокинов. Как результат, кортикостероиды ингибируют экспрессию ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-6, ФНО-α и γ-интерферона.

Ингибиторы пролиферативного сигнала (mTOR-ингибиторы/ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих). К препаратам этого класса относятся рапамун (сиролимус) и сертикан (эверолимус). Механизм действия ингибиторов пролиферативного сигнала обусловлен образованием комплекса с цитоплазматическим белком-иммуофилином FKBP-12 и связыванием его с mTOR (белок-мишень рапамицина), что приводит к блокаде ряда киназ и, таким образом, к блокаде факторов, контролирующих переход Т-клетки из фазы G (активации) в фазу S (пролиферации) клеточного цикла. В отличие от ингибиторов кальциневрина ингибиторы пролиферативного сигнала блокируют третий сигнал, индуцированный взаимодействием ИЛ-2 с его рецептором. Ингибиторы пролиферативного сигнала блокируют как Ca²⁺-зависимые, так и Ca²⁺-независимые сигналы активации Т-лимфоцитов, индуцируемые не только ИЛ-2, но также рядом других цитокинов и факторов роста: фактор роста фибробластов, фактор стволовых клеток, ТФР,

колониестимулирующий фактор. Их механизм действия определяет возможность ингибировать пролиферацию не только Т-клеток, но и В-лимфоцитов, а также гладкомышечных клеток сосудистой стенки и фибробластов.

Сиролимус — антибиотик группы природных макролидов. Сиролимус быстро всасывается из ЖКТ, достигая пиковой концентрации через 1–2 ч после приема. Равновесная концентрация при повторном приеме сиролимуса достигается на 5–7-й день, период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 62 ч, а стартовая нагрузочная доза 6 мг. В педиатрической практике может потребоваться двухкратный прием из-за более быстрого метаболизма этого препарата. При сравнении сиролимуса с ингибиторами кальциневрина положительным является отсутствие нефротоксического эффекта. Однако при комбинации с Цс наблюдалось усиление нефротоксичности последнего. Основные побочные эффекты сиролимуса — гиперхолестеринемия и гиперлипидемия. К другим осложнениям следует отнести миелотоксичность и энтеротоксичность. Сиролимус вызывает замедление репаративной активности тканей, что может быть клинически значимым в раннем послеоперационном периоде.

Эверолимус — полусинтетический дериват природного макролида рапамицина. Эверолимус быстро всасывается в ЖКТ и достигает максимальной концентрации в крови через 1–2 ч после приема. Концентрация эверолимуса достигает равновесного состояния через 4 дня. Не требуется применения нагрузочной дозы. Период полувыведения составляет 28 ч. Циклоспорин уменьшает клиренс эверолимуса. В доклинических и многочисленных клинических исследованиях установлен синергизм действия эверолимуса и циклоспорина, что позволяет длительно применять эверолимус в сочетании со сниженными дозами циклоспорина и избежать таких побочных эффектов, как нефротоксическое действие, без ущерба для иммуносупрессивной активности [Kovacic J.M. et al., 2002; Pascual J., 2009].

При сравнении препаратов группы ингибиторов пролиферативного сигнала с ингибиторами кальциневрина положительным является отсутствие нефротоксического эффекта. Но при комбинации с Цс наблюдалось усиление нефротоксичности сиролимуса и эверолимуса. В этой связи, по-видимому, наиболее перспективными могут оказаться режимы с элиминацией ингибиторов кальциневрина без ущерба для общей иммуносупрессивной эффективности терапии.

Основные побочные эффекты применения ингибиторов пролиферативного сигнала — гиперхолестеринемия и гиперлипидемия. К другим осложнениям следует отнести миелотоксичность и энтеротоксичность. Ингибиторы пролиферативного сигнала вызывают замедление репаративной активности тканей, что может быть клинически значимым в раннем послеоперационном периоде. Грейпфрут и грейпфрутовый сок влияют на активность цитохрома Р450 и транспортную способность гликопротеина Р. Это может, в свою очередь, повлиять на биодоступность ингибиторов пролиферативного сигнала. Поэтому в период лечения грейпфруты и грейпфрутовый сок следует исключить из рациона.

Моноклональные и поликлональные антитела. В современной практике моноклональные антитела представлены следующими препаратами: ОКТ3, базиликсимаб и даклизумаб, алемтузумаб, ритуксимаб. ОКТ3 — один из самых

мощных иммуносупрессоров в настоящее время. Механизм его действия обусловлен связыванием с CD3-комплексом на поверхности Т-клеток, что приводит к разрушению этих клеток, которое сопровождается выбросом цитокинов в кровь. Поэтому во время введения препарата, особенно впервые, может происходить повышение температуры тела до фебрильных цифр, озноб, падение артериального давления, отек легких, как крайняя степень проявления цитокин-рилизинг синдрома. Базиликсимаб и даклизумаб — гуманизированные антитела к α -цепи рецептора ИЛ-2 (CD25). CD25 появляется на поверхности активированных Т-клеток, и в результате связывания антителом блокируется ИЛ-2-зависимый ответ клетки. С конца 1990-х гг. в трансплантации органов началось использование препарата алемтузумаб (Кэмпас) — моноклонального анти-CD52-антитела, вызывающего цитолиз всех субпопуляций лимфоцитов. Накопленный опыт дает основания судить о приемлемом уровне токсичности Кэмпаса даже с учетом появляющихся новых данных [Ku G. et al., 2008] и высокой эффективности этого препарата [Calne R.Y. et al., 1999; Watson C.J.E. et al., 2005; Kaufman D.B. et al., 2005], позволяющего проводить поддерживающую иммуносупрессию у большинства пациентов в виде монотерапии кальциневриновыми ингибиторами в половинных дозах. Ритуксимаб (Мабтера) — анти-CD-20-антитело — применяется при трансплантациях, несовместимых по группе крови, когда нужно снизить количество клеток В-лимфоцитов, продуцирующих групповые агглютинины. У детей до 10 лет применение этого препарата может вызвать необходимость длительного назначения антибиотиков пенициллинового ряда для профилактики пневмококковых инфекций.

Поликлональные антитела изготавливаются при помощи иммунизации лошадей человеческой лимфоидной тканью (АТГАМ) или иммунизации кроликов человеческой тканью вилочковой железы (тимоглобулин, АТГ). Эти препараты вызывают продолжительную лимфопению и по уровню иммуносупрессии сравнимы с ОКТЗ.

Ранняя дисфункция трансплантата. После завершения сосудистых анастомозов мочеобразование свидетельствует о наличии первичной функции трансплантата. Основные причины первичной дисфункции трансплантата — острый канальцевый некроз (ОКН), обструкция мочевыводящих путей и тромбоз трансплантата. Для постановки диагноза используют УЗИ, включающее доплеровское исследование сосудов трансплантата, и радиоизотопное исследование.

Острый канальцевый некроз. ОКН — наиболее частая причина отсутствия первичной функции трансплантата. Согласно международной статистике, ОКН наблюдался в 5% случаев родственной и 19% трупной пересадки почки. Факторы риска развития ОКН после трупной пересадки: длительное время холодовой ишемии и множественные переливания крови. Если восстановление почечной функции не происходит, биопсия трансплантата может помочь исключить отторжение. Поскольку ингибиторы кальциневрина обладают острым нефротоксическим действием, то чтобы избежать развития острого отторжения, можно перейти к двухкомпонентной терапии ММФ и стероидами. Рекомендуется добавить терапию антителами, вызывающими лимфопению. Наличие ОКН — плохой прогностический фактор.

Тромбоз трансплантата. Тромбоз трансплантата должен подозреваться в случаях, когда хорошая начальная функция трансплантата сменяется олигурией и анурией. В большинстве случаев диагноз подтверждается УЗИ и радиоизотопным исследованием, демонстрирующим отсутствие перфузии пересаженной почки. Тромбоз трансплантата необратим и является показанием к его удалению.

Обструкция и нарушение целостности мочевыводящих путей трансплантата. Обструкция мочевыводящих путей трансплантата является редкой, но поддающейся коррекции причиной ранней дисфункции трансплантата. Это состояние проявляется снижением мочеобразования и появлением гидронефроза. УЗИ и радиоизотопное исследование с введением фуросемида позволяют поставить диагноз. Обструкция может быть следствием перегиба мочеточника, отеком или блокадой в месте имплантации мочеточника или развитием лимфоцеле.

Отторжение трансплантата. При отсутствии толерантности постепенная потеря функции трансплантата как следствие того или иного вида отторжения представляется неизбежным процессом. Отторжения подразделяют на сверхострое (происходящее сразу после подключения трансплантата), острое (обычно наблюдается в течение первого года после трансплантации), отсроченное острое (после первого года) и хроническое (временные рамки трудно установить, так как может наблюдаться уже через 3 мес. после трансплантации, хотя чаще обнаруживается позднее).

Сверхострое и острое отторжение. Сверхострое отторжение — результат находящихся в крови реципиента специфических антител против АВ0, HLA или других антигенов донора. К сожалению, сверхострое отторжение не поддается лечению и требует удаления трансплантата.

Вероятность острого отторжения в течение первого года после трансплантации снижается в связи с использованием новых схем иммуносупрессии. Согласно международной статистике, вероятность острого отторжения в течение первого года после трансплантации превышала 50% в 1987–1990 гг., в 2001–2006 гг. она составила 24,4% в группе родственной и 20,7% в группе трупной трансплантации. Факторы риска развития отторжения у детей — множественная несовместимость DR-антигенов, принадлежность к афроамериканской расе, отсутствие Т-клеточной индукционной терапии. Данные отдельных крупных центров демонстрируют схожую или даже меньшую вероятность отторжения у детей раннего возраста, чем в других возрастных группах. Диагноз острого отторжения должен подозреваться при наличии олигурии и снижении почечной функции. Наличие протеинурии и лейкоцитурии при стерильном посеве — косвенные признаки воспалительного процесса в результате отторжения. В большинстве случаев для постановки диагноза требуется пункционная биопсия.

Лечение острого отторжения. Лечение острого отторжения включает трехдневный курс метилпреднизолона в дозе 15–25 мг/кг (максимальная доза 0,5–1 г) внутривенно с последующим постепенным снижением оральной дозы преднизона до поддерживающей. При отсутствии эффекта стероидов показано лечение моно- или поликлональными анти-Т-клеточными антителами, такими

как тимоглобулин или ОКТЗ. В большинстве случаев острое отторжение поддается успешному лечению.

Хроническое отторжение — собирательный термин, которым в основном характеризуют постепенно ухудшающуюся функцию трансплантата, которая в большинстве случаев сопровождается протеинурией и гипертензией. Нам представляется более правильным термин хроническая нефропатия трансплантата (ХНТ), так как термин отторжение подразумевает иммунный патофизиологический процесс. ХНТ имеет мультифакторную природу, так как множественные иммунные и неиммунные факторы могут в совокупности приводить к снижению функции трансплантата (табл. 33.2). Острое отторжение — основной predisposing фактор развития хронического отторжения.

Таблица 33.2

Потери трансплантатов и 5-летняя выживаемость трансплантатов (Тх)

Характеристика реципиента	Живые доноры		Трупные доноры	
	частота, %	5-летнее выживание, %	общий %	5-летнее выживание, %
Пол:				
– мужской;	60,6	83,0	57,8	69,4
– женский	39,4	80,3	42,2	66,1
Раса:				
– белый;	68,9	83,4	50,6	72,1
– черный;	11,4	70,9	23,0	56,3
– метис;	15,5	83,6	17,3	66,0
– другая	4,2	80,8	9,2	74,8
История Тх:				
– первичная Тх;	90,9	82,3	84,2	70,0
– повторная Тх	9,1	78,1	15,8	57,4
История диализа:				
– без диализа;	32,4	86,0	12,5	76,6
– диализ до Тх	67,6	80,0	87,5	66,7
Возраст реципиентов:				
– 0–1 года;	8,1	83,1	2,9	55,4
– 2–5 лет;	16,3	84,2	13,7	72,1
– 6–12 лет;	33,3	84,1	33,8	70,8
– > 12 лет	42,3	78,1	49,5	64,4
Возраст доноров:				
– 0–5 лет;	–	–	11,4	57,1
– 6–10 лет;	–	–	9,9	65,4
– > 10 лет	–	–	78,7	69,3
Время холодовой ишемии:				
– ≤ 24 ч;	–	–	71,9	68,8
– > 24 ч	–	–	28,1	62,2

Лечение хронического отторжения. АГ должна контролироваться, протеинурия в некоторых случаях улучшается под воздействием иАПФ. Ухудшение почечной функции у детей сопровождается замедлением роста.

Выживание трансплантата. Большинство центров выполняют небольшое число детских трансплантаций ежегодно, не позволяющее произвести серьезный статистический анализ. Результаты отдельных центров сильно отличаются друг от друга. База NAPRTCS* представляет уникальный материал и в последнем опубликованном отчете 2007 г. анализирует 10 399 трансплантаций, произведенных с 1987 г. у 9506 пациентов. Основные причины потери функции трансплантата в последние годы (начиная с января 2000 г.): хроническое отторжение (34,9%), сосудистый тромбоз (10,1%), возврат первичного заболевания (6,4%), острое отторжение (13,0%) и прекращение лекарственной терапии пациентом (4,6%). Выживаемость трансплантатов в зависимости от года выполнения операции и источника донорского органа представлена в табл. 33.2. В ней приведены данные 5-летнего выживания трансплантатов в зависимости от разнообразных факторов [NAPRTCS annual report, 2007]. Российские данные приведены в табл. 33.3.

Таблица 33.3

Выживание трансплантатов в зависимости от источника донорского органа и эпохи выполнения операции

Период Tx	Выживание трансплантатов, %					
	Живые доноры			Трупные доноры		
	1 год	3 года	5 лет	1 год	3 года	5 лет
1987–1990	89,4	81,2	74,7	75,2	63,5	54,8
1991–1994	91,8	85,4	80,3	85,2	76,3	69,4
1995–1998	94,0	90,5	85,3	90,6	81,6	73,7
1999–2002	95,8	91,1	–	92,6	83,6	–
2003–2006	95,7	–	–	95,0	–	–

Рост после трансплантации. Основное отличие детской трансплантации заключается в необходимости роста реципиента. Несмотря на применение гормона роста, значительная задержка роста наблюдается у большинства реципиентов на момент трансплантации. Дети раннего возраста после трансплантации растут быстрее по сравнению с пациентами старших возрастных групп. Использование кортикостероидов замедляет рост после трансплантации. Лучшие показатели роста наблюдаются при полной отмене кортикостероидов. Переход на применение этих препаратов через день также улучшает рост, но не в такой степени, как их полная отмена. По нашим наблюдениям, нормализация креатинина — главный фактор роста после трансплантации.

* North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies — Североамериканское объединенное педиатрическое нефрологическое исследование — база данных, аккумулирующая сведения о всех педиатрических трансплантациях почки в США и Канаде на протяжении 15 лет.

Посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание (PTLD).

Частота PTLD постоянно увеличивается в последние годы, что является результатом усиления иммуносупрессии и, вероятно, лучшей диагностики. PTLD может проявляться как внутри лимфатических узлов, так и в других органах. Частая локализация вне лимфатических узлов — желудочно-кишечный тракт, но и любые другие местоположения лимфомы описаны в литературе. Необходимо помнить о возможности развития PTLD внутри трансплантата, а также в центральной нервной системе. К счастью, последнее встречается крайне редко, но является опасным осложнением, приводящим к летальному исходу. В большинстве случаев PTLD ЭБВ-инфекция играет важнейшую роль в патогенезе. Поэтому проверка ЭБВ-статуса донора и реципиента до трансплантации, а также титра ЭБВ с помощью ПЦР в посттрансплантационном периоде необходима для предотвращения развития PTLD. Резкое увеличение титра ЭБВ при исследовании методом ПЦР — признак избыточной иммуносупрессии и часто требует коррекции доз иммуносупрессантов. Основа лечения — снижение иммуносупрессии, переход с кальциневринового ингибитора на рапамицин. В особо тяжелых случаях иммуносупрессия может быть прекращена. Если патологическое исследование подтверждает В-клеточную природу с положительным CD20-маркером, использование анти-CD20-антител (ритуксимаб) дает положительные результаты.

ВК-вирусная инфекция. Вирус ВК относится к группе полиомавирусов и является условно-патогенным. Большая часть взрослых людей имеет антитела к вирусу ВК. При иммунодефиците, в частности при иммуносупрессивной терапии после трансплантации органов, вирус может активизироваться, вызывая ВК-вирусную нефропатию, выявляемую у 5% реципиентов экстраренальных органов (сердце, печень) и у 10% реципиентов почечных трансплантатов. Диаг-

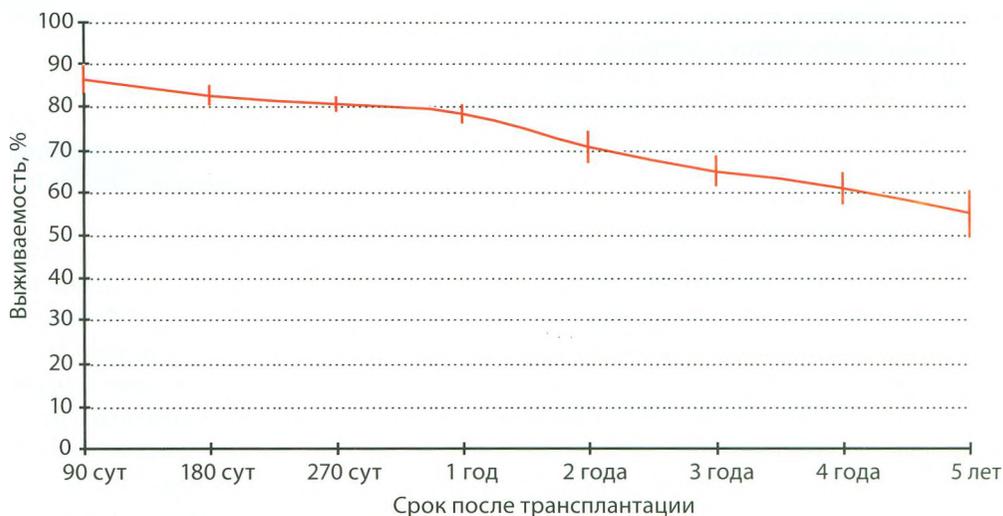


Рис. 33.2. Актуарияльное выживание трансплантатов в ГУ РДКБ Росздрава (95% доверительный интервал). 481 трансплантация почки, выполненная с марта 1990 г. по июль 2008 г. детям в возрасте от 6 лет до 21 года (14 ± 3)

Глава 34

РЕГИСТР ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В РОССИИ

Е.А. Молчанова

Регистр детей с хронической почечной недостаточностью ведется в различных странах мира уже на протяжении нескольких десятилетий, как только появилась реальная возможность использовать заместительную терапию в виде экстракорпорального очищения крови и почечной трансплантации пациентам, нуждающимся в этом лечении. Подобный регистр начал создаваться в нашей стране сравнительно недавно, только в 2004 г. Е.А. Молчанова и соавт. опубликовали данные о регистре, охватывающие, к сожалению, далеко не всю Россию. На примере Оренбургской области (см. главу 38) показано, как и кем составлялся регистр детей с ХПН, с тем чтобы проводить им на месте заместительную терапию. Необходимо иметь в виду, что наличие у ребенка ХПН предусматривает не только экстракорпоральный диализ. В детском возрасте при тХПН обязательна почечная трансплантация, так как именно она может обеспечить рост, развитие и достаточно высокий уровень жизни этих пациентов. Причем лучшие результаты получены у тех детей, которым проведена родственная трансплантация почек, а время до ее проведения сведено до минимума и от начала тХПН и до трансплантации не использовался диализ (см. главу 33).

В нашей стране сбор данных о ХПН проводится централизованно с 1999 г. Оптимально консервативную и заместительную терапию ХПН проводить по месту проживания ребенка, так как Москва не может обеспечить всех нуждающихся в заместительной терапии хотя бы потому, что «лист ожидания» почечной трансплантации может затянуться на срок, когда проведение трансплантации больному ребенку уже мало поможет.

Данные Российского регистра детей с ХПН за 2006 г. Всего в регистр внесены сведения о 1439 детях с ХПН из 72 регионов России. Представленные данные включают 488 детей с тХПН (ХБП V стадии) (см. главу 29), все они

находятся на заместительной почечной терапии, и 951 ребенка с додиализными стадиями ХПН (как правило, с III–IV стадиями ХБП).

Распространенность тХПН у детей в России в 2006 г. составила 3,5/1 млн населения в год, что почти на порядок ниже общепопуляционных данных, представляемых развитыми странами, такими как США, Великобритания, Франция и др. Причин этого «заниженного уровня» числа детей с ХПН может быть несколько. Одна из них — недооценка некоторых клинических симптомов, которые воспринимались врачами как проявление иной патологии (см. главы 11–13, 29).

Основную группу больных, нуждающихся в ЗПТ, составили подростки с 11 до 18 лет:

- 0–5 лет — 181 человек;
- 6–10 лет — 277 человек;
- 11–15 лет — 526 человек;
- 16–18 лет — 455 человек.

Но тХПН наблюдалась и у детей 0–5 лет, причем эта группа была довольно значительной. Детей, находящихся на заместительной терапии, было значительно больше в старшей возрастной группе, чем среди пациентов первых лет жизни, возможно потому, что далеко не во всех регионах существует возможность осуществления ЗПТ детям раннего возраста:

- 0–5 лет — 34 человека;
- 6–10 лет — 51 человек;
- 11–15 лет — 171 человек;
- 16–18 лет — 232 человека.

Диализную терапию проводили 305 детям (из них 93 пациентам осуществлялся ПД). Количество больных, находящихся на ГД, значительно превышало число детей с ПД (данные в скобках).

- 0–5 лет — 22 человека (5);
- 6–10 лет — 33 человека (18);
- 11–15 лет — 102 человека (37);
- 16–18 лет — 148 человек (33).

С функционирующим почечным трансплантатом жили 183 ребенка (из них 70 детей с трансплантатом от живого родственного донора — данные в скобках).

- 0–5 лет — 12 человек (10);
- 6–10 лет — 18 человек (12);
- 11–15 лет — 69 человек (26);
- 16–18 лет — 84 человека (22).

Продолжительность жизни была различной, у некоторых превышала 10 лет.

Основную группу пациентов с ХПН формировали больные с врожденными уро- и нефропатиями (табл. 34.1).

Морфологическое подтверждение диагнозов было получено у 128 детей из 842 (15%). Наибольшее число исследований указывало на тотальный фиброз почечной ткани, но в некоторых сообщениях говорилось о наличии у больного ДМС, ФСГС, МзПГН, амилоидоза и других патологических изменений в поч-

ках. Эти данные касались детей с нефропатиями без учета 586 детей с обструктивными уропатиями, которым биопсия собственных почек не выполнялась практически никогда.

Таблица 34.1

Причины, приведшие к формированию ХПН в детском возрасте (n = 1428)

Причина	Дети на ЗПТ (n = 478)	Процентное соотношение на ЗПТ	Дети с додиализной ХПН (n = 950)	Всего детей	Удельный вес, %
Врожденные обструктивные уропатии	119	24,9	467	586	41
Гипо-/дисплазии	100	20,9	197	297	20,8
ГН первичный	108	22,6	67	175	12,3
Поликистоз, включая поликистозную болезнь	34	7,1	60	94	6,6
Хронический пиелонефрит/ТИН	16	3,3	61	77	5,2
Наследственная патология (СА, нефронофтиз, тубулопатии и др.)	32	6,7	35	67	4,7
ГУС	30	6,3	33	63	4,4
Нефропатии при системных болезнях соединительной ткани и сосудов	20	4,2	7	27	2
Другие причины (опухоль почки, диабетическое поражение, травмы и др.)	13	2,7	17	30	2
ХПН неясной этиологии	6	1,3	6	12	1

Хронический ПиН учитывался отдельно в тех случаях, когда в анкетах он указывался как единственный диагноз. Так как первичный ПиН представляет исключительную редкость, то можно предполагать, что ПиН был вторичным, а первичная причина была недостаточно ясна врачам.

В последующие годы в регистр детей с ХПН включается большее количество детей из большего количества регионов России. Регистр ХПН у детей в России включен в общеевропейский.



ЧАСТЬ VII

**МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ
ДЕТСКОЙ НЕФРОЛОГИИ**

Глава 35

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ИХ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ

М.С. Игнатова

Причины развития болезней органов мочевой системы. Для того чтобы ясно представлять возможности профилактики, необходимо знать причины возникновения болезней ОМС. Тогда будет реальна этиотропная терапия и предупреждение развития заболевания. Проблема профилактики болезней ОМС весьма сложна, так как много факторов могут быть этиологическими или предрасполагающими к их возникновению. В последние годы в связи с расшифровкой человеческого генома все большее значение приобретают генетические исследования, определяющие сущность не только моногенно наследуемой патологии почек, но и мультифакторных заболеваний. Расшифровывается причина нефрологических заболеваний, считавшихся идиопатическими, как генетически детерминированная патология. Большое значение имеет факт наличия заболеваний ОМС в семье, особенно у матерей. Как показано в совместных исследованиях с акушерами-гинекологами, у ребенка, рожденного матерью, страдающей заболеванием почек, имеется высокий риск развития нефропатии.

Важное значение имеет течение беременности, особенно в I триместр, когда начинается формирование ОМС и более 200 генов ответственны за правильное развитие почек и органов мочевого выведения. Повреждающим влиянием на развитие ОМС обладают не только мутирующие гены, но и воздействие тератогенов, к которым относятся как экзогенные факторы, такие как тяжелые металлы в окружающей среде, так и эндогенные – наличие заболевания у беременной, в том числе и ОРВИ. Не менее серьезно для развития нефропатии уже в период новорожденности инфицирование плода и ребенка в родах, что может привести к микробно-воспалительному процессу у новорожденного. Если параллельно с этим у ребенка в антенатальном периоде появились признаки структурного дизэмбриогенеза в почках, то практически неизбежно формирование патологии

почек, которое может проявиться непосредственно после рождения ребенка или в отсроченный период времени. Наличие у пациента раннего возраста оксалатного, уратного диатезов чревато появлением признаков ДН с ОКК. Несомненно, значимо для развития иммуноопосредованных нефропатий наличие гипоиммунного состояния ребенка [Вельтищев Ю.Е., Длин В.В., 2005]. В возникновении нефропатий могут играть существенную роль еще и целый ряд других малоизученных факторов, в том числе и эпигеномные. Причем в этих случаях речь не обязательно идет о моногенно наследуемой патологии, а чаще о мультифакторной с теми или иными генетическими дефектами, суть которых только начинает раскрываться [Clerget-Darpoux F., 1998]. При этом большое значение имеет влияние внешние неблагоприятные воздействия, нередко экологического характера.

В чем может заключаться профилактика нефропатий у ребенка?

Для того чтобы представить какого плана нефропатия может развиваться у ребенка, необходимо проведение медико-генетического консультирования (табл. 35.1), если в семье уже имеется заболевание почек или болезни, при которых возможно страдание и ОМС. Спектр заболеваний, на которые должно быть обращено внимание как на возможные факторы, предрасполагающие или обуславливающие болезни почек, очень велик [Игнатова М.С., 2002].

Таблица 35.1

Показания к медико-генетическому консультированию

Показания	Возможная патология
Заболевания почек в семье	Разнообразные нефро- и уропатии
Однотипные заболевания почек в семье	Наследственные аномалии строения почек, наследственный нефрит (CA)
Наличие у близких родственников дисметаболических расстройств	Дисметаболические нефропатии, включая МКБ
Повышенная частота заболеваний ОМС в районе проживания семьи	Эконефропатия, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом
Ранние формы гипертонической болезни в семье	Вторичная нефропатия с ранней гипертонической болезнью
Гипотонический синдром при наличии > 5 МАР даже при минимальных изменениях в моче	Гипопластическая дисплазия почек
Множественные признаки дизэмбриогенеза	Почечный дизэмбриогенез
Множественные пороки развития органов	Пороки развития ОМС в сочетании с уро- или нефропатией
Наличие в семье патологий глаз, слуха	Синдром Альпорта
Геморрагический синдром в сочетании со снижением почечных функций	Гемолитико-уремический синдром, возможно семейный
Ранние летальные исходы в семье как следствие почечных заболеваний	Семейный почечный дизэмбриогенез, наследственный нефрит

Показания	Возможная патология
Случаи ХПН в семье с неясным почечным заболеванием или почечной дисплазией	Дисплазия почек, наследственный нефрит
Заболевание близнецов с признаками почечного вовлечения в болезненный процесс	Все заболевания почек
Кровное родство родителей	Тубулопатии, дизэмбриогенез почек
Отставание в умственном развитии и изменения в моче	Гиперпролинемия, гидроксипролинемия с проявлениями тубулопатии
Ожирение, сочетающееся с гипогонадизмом, слабоумием, изменениями в моче	Синдром Лоуренса—Муна—Барде—Бидля с дизэмбриогенезом почек
Аномалии костной системы или упорно прогрессирующий рахит	Проявления фосфат-диабета, синдрома де Тони—Дебре—Фанкони
Семейные случаи аллергозов	Аллергические поражения почек
Гепато- и/или спленомегалия с изменениями в моче	Поражение почек при гликогеновой болезни, галактоземии, нефрит, ассоциированный с гепатитом В или С
Глюкозурия	Почечная глюкозурия, диабетическая нефропатия
Гематурия в семье	Наследственный нефрит, БТБМ

Обязательно изучение родословной заболевшего ребенка. При НН, АДПКБ, при нефропатии, развивающейся при периодической болезни, — анализ родословной обычно позволяет своевременно поставить диагноз. Однако при аутосомно-рецессивных заболеваниях ОМС изучение родословной может оказаться малоэффективным для постановки диагноза. Примерно та же ситуация возможна при аутосомно-доминантных нефропатиях в тех случаях, когда они развиваются *de novo*. Появление новой мутации не редкость в последние годы, что, возможно, связано с экологическим неблагополучием в мире, в частности из-за воздействия радиационного облучения как следствие аварии на Чернобыльской АЭС.

Возможные профилактические мероприятия. Важным профилактическим средством для предупреждения развития нефропатии у детей, проживающих в неблагоприятных экологических условиях (загрязнение региона тяжелыми металлами) может оказаться своевременное использование хелаторов, антиоксидантов и мембранотропных средств. Указанные средства как эффективно предупреждают развитие заболевания, так и позволяют улучшить состояние больных с эконефропатией, протекающей с гематурией [Игнатова М.С., 2002].

В последние годы все большее внимание уделяется РН, которая становится одной из важнейших причин ХПН у детей. Очевидна необходимость ранних нефросцинтиграфических исследований у ребенка при подозрении на наличие ПМР с тем, чтобы не пропустить первых признаков развития РН, а следовательно, и использования ренопротективных средств. У детей с ПМР значимым в предупреждении формирования РН оказывается лечение интеркуррентных

заболеваний и ИМС. В семьях с оксалатным диатезом обязательным является использование антиоксалатной диеты, высокожидкостного режима и сезонное применение антиоксидантов вне зависимости от того, есть ли у ребенка уже симптомы ДН с ОКК. Наличие у ребенка атопического диатеза требует аллергологического обследования и лечения. Необходимо помнить, что кроме поражения кожи, дыхательных путей, возможно развитие и так называемого «атопического НС», или НС при атопии [Москалева Е.С., 1989]. Наличие гипоммунного состояния и дисбактериоза предусматривает применения соответствующего лечения, так как эти состояния могут провоцировать появление различных заболеваний, в том числе и нефропатий обменного, иммунного или микробно-воспалительного характера.

Общие профилактические рекомендации, которых следует придерживаться: устранение очагов хронической инфекции, предупреждение контактов с больными вирусными заболеваниями, воспитание у ребенка пищевых приоритетов — употребление в пищу небольшого количества соли, консервов, экстрактивных веществ. Спорным является положение, что прививки детям с предрасположенностью к нефропатиям следует делать только при наличии эпидемических условий. Но при положительном решении вопроса о необходимости прививок они должны быть сделаны наиболее щадящим образом.

Обязательно проведение всех необходимых прививок при решении вопроса о почечной трансплантации, так как использование ИСП в послеоперационный период может сопровождаться не только общими проявлениями снижения иммунитета, но развитием тяжело протекающих заболеваний, по поводу которых не были сделаны своевременно прививки.

Метафилактика нефропатий. Предупреждение прогрессирования — это предупреждение развития ХПН. Естественно, что этиотропная и патогенетическая терапия при ее успешности в лечении болезней ОМС приводит к репарации патологических изменений в почечной ткани. Но среди нефрологических заболеваний очень мало тех, которые протекают циклически и заканчиваются полным выздоровлением. К ним можно отнести остро протекающий постстрептококковый ГН, при котором своевременное назначение антибиотиков благоприятно сказывается в аспекте регрессии патологических изменений в почках. Развитие ИМС без серьезного поражения почек также может быть купировано своевременным и при необходимости длительным и систематичным использованием современных антибактериальных средств [Коровина Н.А. и др., 2000].

В настоящее время ИМС стали не только нефрологической, но общепедиатрической проблемой. В этой связи очень важны методы профилактики ИМС, включая ПиН. Одним из оптимальных препаратов нитрофуранового ряда можно считать фурамаг, дающий значительно меньшее токсическое воздействие на организм, при этом частота рецидивов пиелонефрита меньше по сравнению с фурагином [Шатохина О.В., 2008]. Это отчетливо видно на двух рисунках, характеризующих действие указанных препаратов (рис. 35.1, 35.2).

Широкое использование различных антибактериальных препаратов не могло не сказаться на развитии бактериальной резистентности к ним [Wagenlehner F., Naber K.G., 2004]. Это требует новых подходов к лечению, которые

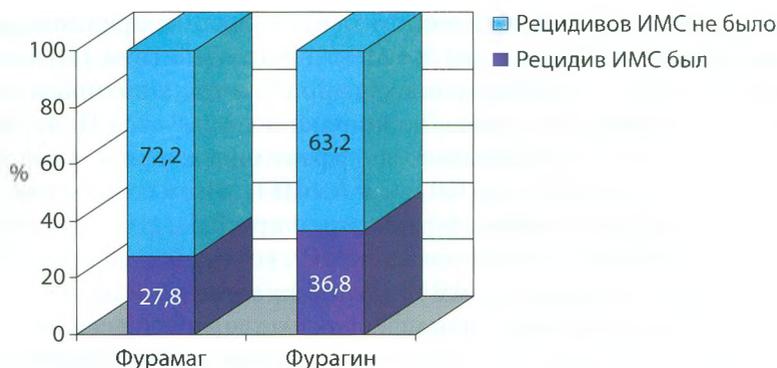


Рис. 35.1. Частота рецидивов ИМС у детей, получавших противорецидивную уросептическую терапию (за 6 мес. лечения фурамагом и фурагином и в течение 3 мес. после лечения)



Рис. 35.2. Среднее количество рецидивов ИМС у детей, получавших с противорецидивной целью фурамаг и фурагин (до начала исследования, во время исследования и после исследования)

включают применение вакцинации и бактериофагов. Появляются возможности использования литических ферментов бактериофагов — сложных молекул, вырабатываемых вирусами бактерий с целью растворения стенки бактерий для высвобождения новых бактериофагов [Fischetti V.A., 2005]. В будущем, по-видимому, будут использоваться ингибиторы мембранных насосов бактерий, эти препараты замедлят появление новых мутаций у бактерий, что снизит возможность развития резистентности к антибактериальным препаратам [Kaatz G.W., 2002].

В последние годы в связи с активизацией вирусных инфекций важную роль приобретает своевременное определение ВЭБ-инфекции при ГН. При этом оказывается, что вовремя начатое противовирусное лечение способствует эффективности терапии, направленной на получение ремиссии ГН с НС [Игнатова М.С. и др., 2005]. Длительные ремиссии НС, в некоторых случаях пожиз-

ненные, возможны при своевременном использовании преднизолона и иммуносупрессантов как общего, так и селективного действия [Игнатова М.С., Курбанова Э.Г., 2000]. При иммунных нефропатиях, к которым относится и ГН с НС, в последние годы довольно широко используется ЦсА. Этот селективный иммуносупрессант оказывается эффективным в ряде случаев СРНС. Эффект может быть получен при ФСГС и МБПГН. Но, к сожалению, ЦсА также оказывается далеко не всегда эффективным при ГН с НС [Niaudet P., 1994]. Определенные надежды возлагаются на ММФ, который в экспериментальных условиях оказывает не только иммуносупрессивное, но и ренопротективное действие за счет ингибирования пролиферации мезангиальных клеток и снижения продукции гломерулярного и тубулоинтерстициального матрикса. Первый опыт использования ММФ показывает его эффективность при ГН. Все вышеуказанные способы лечения развившихся нефропатий по своей сути являются метафилактикой заболевания, т.е. предупреждением рецидивов и их лечением. Однако слишком мало число заболеваний почек, где метафилактика может полностью предупредить прогрессирование болезни. Это положение относится не только к так называемым «приобретенным нефропатиям», где велико значение экологического, инфекционного или иммунного повреждения, которые в той или иной мере могут быть уменьшены, но прежде всего к наследственным нефропатиям или связанным с воздействием тератогенных факторов в антенатальный период развития ребенка.

Причины прогрессирования. При нефропатиях различного генеза в ответ на повреждение вырабатываются про- и противовоспалительные, просклеротические и проапоптозные медиаторы. При длительном повреждении ткани происходит накопление в крови агрессивных элементов, которые оказывают непосредственное влияние на клетки-мишени. В почке они представлены мезангиальными, проксимальными тубулярными клетками, макрофагами (моноцитами), фибробластами и миофибробластами [Cattell V., 1994].

Первичный механизм воздействия, запускающего каскад реакций, приводящих к хронизации, прогрессированию болезненного процесса при заболеваниях, связанных с влиянием наследственных и/или тератогенных воздействий, недостаточно ясен. Очевидно, имеет место повреждение защитных реакций, связанных с дефектами генной регуляции и/или неполноценностью структурных элементов почки. Однако в настоящее время становится все более очевидным, что вне зависимости от пускового механизма развития нефропатии ее прогрессирование имеет много общего в случаях приобретенных и наследственных заболеваний почек. Имеет место недостаточность защитных реакций, связанных с нарушением генной регуляции и/или незрелостью структурных элементов почки, как это происходит при отсутствии нефрина в случаях врожденного НС финского типа. Важный факт установили китайские исследователи J. Мао и соавт. (2006) при гистохимическом и ИФ-исследовании почечных биоптатов детей с НС по сравнению с контролем. Оказалось, что при НСМИ в гломерулах, в клубочках почек отмечается уменьшенное количество нефрина и CD2AP. Содержание же в клубочках подоцина не отличается у больных детей и в контрольной группе. Причина подобного факта уточняется.

В настоящее время становится все более очевидным, что вне зависимости от пускового механизма развития нефропатий прогрессирование заболевания имеет много общего или даже тождественно в случаях его приобретенного и наследственного генеза. Появление теории В. Brenner и соавт. (1982) направило внимание исследователей на гемодинамические сдвиги, которые происходят в «больной» почке. В связи с потерей клубочков при прогрессировании заболевания отмечается развитие гиперфльтрации в сохранившихся гломерулах. Важно подчеркнуть, что говоря о механизмах прогрессирования приобретенных болезней почек, В. Brenner и G. Chertow (1994) проводили параллель с тем, что происходит в почечной паренхиме при таком тяжелом врожденном заболевании, каким является олигонефрония.

Современные представления о причинах прогрессирования нефропатий выделяют основные процессы: гиперфльтрация оставшихся неповрежденных нефронов с постепенным их выходом из строя, нарастающая протеинурия, способствующая усиленной выработке агрессивных провоспалительных цито- и хемокинов, потеря функции подоцитов, а также ишемические изменения в почке. Расшифровывая эти процессы, необходимо подчеркнуть, что центральный фактор разыгрываемой трагедии — АТII, обладающий выраженными провоспалительными и просклеротическими свойствами [Edigo J., 1996]. АТII — вазоконстриктор, повышающий внутриклубочковое давление, представляет собой также фактор роста почки, регулирующий рост клеток, синтез и деградацию внеклеточного матрикса [Wolf G., Neilson E., 1993]. АТII, обладая просклеротическим действием, участвует в синтезе хемоаттрактивных факторов, таких как моноцитарный хемоаттрактивный протеин-1. Просклеротическим эффектом обладают также факторы роста фибробластов, соединительнотканый фактор роста, инсулиноподобный фактор роста-1, ТФР- β (см. главу 28).

Как показывают исследования экспериментального и клинического плана, важная роль в прогрессировании НС принадлежит протеинурии. Речь идет о большой протеинурии, которая вызывает нефротоксический эффект [Мухин Н.А., 2006]. Концепция нефротоксического влияния протеинурии заключается в том, что компоненты теряемого с мочой белка, прежде всего альбумин, трансферрин, ЛПНП и ЛПОНП, компоненты комплемента способны образовывать мембранатакующий комплекс на эпителиоцитах проксимальных канальцев. Эпителий канальцев меняет свой фенотип и приобретает способность продуцировать профиброгенные хемокины. Отмечается увеличенная продукция медиаторов воспаления, таких как эндотелин-1, белок моноцитарного хемоаттрактанта-1, хемоаттрактивного цитокина для моноцитов RANTES и остеоопонтина [Zoja C. et al., 2003]. Протеинурия сказывается и на изменении ряда обменных процессов, в частности на повышении в крови гомоцистеина [Лебедева М.В., 2006]. Гомоцистеин — токсическая аминокислота, повышение его в крови на 2–3 ммоль/л от верхней границы нормы ведет к дисфункции эндотелия, следствием чего является нарушение взаимоотношения вазоконстрикторов и вазодилататоров. В результате развивается ишемия клубочков [Chambers J. et al., 1999].

В последние годы обращается внимание на роль гипоксии почечной ткани, стимулирующей фиброзирующие факторы. L.G. Fine и соавт. (2000), не отвер-

гая значения гемодинамических нарушений, влияющих на прогрессирование нефропатий, предлагают унифицированную «гипоксическую» гипотезу. По мнению исследователей, гибели части почечной паренхимы неизбежно сопутствует ишемия, которая возникает из-за атрофии канальцев и перитубулярного капиллярного русла. Эта гипотеза находит подтверждение в развитии дисфункции почек у новорожденных, если у беременной матери отмечались выраженные токсические явления и угроза прерывания беременности.

Клинические наблюдения показывают, что развитие прогрессирующих нефропатий с формированием ХПН чаще наблюдается у представителей мужского пола, чем у женщин. Это подтверждено в эксперименте на крысах [Guan Y., 2006]. Расшифровка этого явления была сделана на основе изучения состояния эстрогенных (ER) и андрогенных рецепторов (AR), а также рецепторов активированных пероксисом (Peroxisome proliferator — activated receptors, PPARs). У крыс, которым проведена нефрэктомия $5/6$ почек, отмечался разный исход — с прогрессированием до тХПН у крыс мужского пола и сравнительно благоприятное у крыс женского пола. Этот феномен тесно коррелировал с состоянием ER, AR, PPAR-alfa, *WT1*, характеристика которых драматически изменялась у крыс мужского пола и сравнительно мало изменялась у крыс женского пола. По мнению Н. Lu и соавт. (2006), именно половая разница в дивергенции и повреждении указанных биологически активных веществ и является основой большей склонности к прогрессированию болезней почек у представителей мужского пола. В детской нефрологической практике этому явлению находится подтверждение в более тяжелом и частом развитии неблагоприятно протекающих нефро- и уропатий у мальчиков.

В прогрессировании наследственных форм НС существенная роль принадлежит, очевидно, и состоянию сниженной клеточной биоэнергетики, что нередко связано с изменениями митохондрий клеток проксимальных и дистальных почечных канальцев [Невструева В.В. и др., 1999].

В настоящее время проводятся исследования, направленные на выяснение вопроса, — возможно ли путем пересадки стволовых клеток больным с прогрессирующими заболеваниями почек вызвать ремодуляцию структуры почки и вместо прогрессирования вызвать регресс патологических изменений за счет влияния эмбриональных структур [El Nahas M., 2000]. Проводятся эксперименты, разрабатываются теории, позволяющие объяснить положительное влияние стволовых клеток на структуру почечной ткани, но окончательный результат еще не ясен. Но появились сообщения [Yamada H. et al., 2006], что после пересадки стволовых клеток возможно улучшение состояния при использовании ренопротективной терапии иАПФ и БАТII у подростков с МН.

Ренопротективная терапия. Появление тенденции во взрослой и детской нефрологической практике выделять ХБП основано на теории возможности своевременного предупреждения прогрессирования заболевания, если на ранних этапах болезни применяют этиотропные и патогенетически оправданные методы лечения. Однако на поздних стадиях развития нефропатий, когда лечение, направленное на этиологический фактор или патогенетические механизмы, ока-

зывается бесперспективным, необходимо использование ренопротекции, влияющей на механизмы склерозирования, проявляющиеся АГ и протеинурией.

В последние годы во всех специальных нефрологических изданиях большое внимание уделяется проблемам прогрессирования НС и возможности ренопротекции для предупреждения прогрессирования или, по крайней мере, замедления развития ХПН. Проводя клинико-морфологические параллели у больных с ФСГС, А. Abeyagunawardena и соавт. (2007) показали, что наиболее неблагоприятным в прогностическом отношении оказывается вариант с распространенным гиалинозом/склерозом гломерулы.

Разрабатывается клиническая стратегия использования ренопротективных средств. По мнению К. Hilgers и соавт. (2004), при прогрессирующих нефропатиях у детей следует прежде всего использовать иАПФ. Ингибиторы АПФ могут уменьшить гломерулярную гипертензию и протеинурию, изменяя давление в капиллярах и степень сосудистой проницаемости (см. гл. 28). Элиминация препарата на 88% осуществляется почками. В настоящее время существует перечень эффектов иАПФ:

- гематологические, к которым относится уменьшение периферического сосудистого сопротивления;
- нейрогуморальные, которые включают уменьшение плазменной концентрации адреналина, норадреналина и вазопрессина с одновременным увеличением концентрации брадикинина и продукции оксида азота;
- антипролиферативные — подавление гипертрофии миокарда и стенок сосудов, пролиферации экстрацеллюлярного матрикса;
- ренальные, включающие уменьшение резистентности почечных сосудов, увеличение репального кровотока и гломерулярной фильтрации, предупреждение появления альбуминурии и уменьшение скорости прогрессирования почечной недостаточности;
- прочие, к которым относят задержку развития атеросклероза и антиагрегантный эффект.

К неблагоприятным эффектам влияния иАПФ следует отнести возможность появления кашля, гипотензии, гиперкалиемии, ОПН, холестаза, ангионевротического отека, сыпи, нейтропении и протеинурии. Механизмы положительного и отрицательного эффектов иАПФ до настоящего времени не расшифрованы [Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitor in cardiovascular disease, 2004]. В настоящее время известно более 30 иАПФ, 13 из них зарегистрированы в РФ [Верткин А.Л., Талибов О.Б., 2007]. Все иАПФ разделены на группы:

- сульфидрилсодержащие;
- карбоксилсодержащие;
- фосфинолсодержащие.

При неэффективности иАПФ следует провести лечение БАТII, которые могут оказывать аналогичный клинический эффект. Если изолированное действие указанных групп препаратов оказывается неэффективным, следует пользоваться их комбинацией.

Число результатов использования указанных препаратов в детской практике невелико. А. Delucchi и соавт. (2000) представили свои наблюдения за комбинированным эффектом иАПФ (эналаприла) совместно с преднизолоном у детей с высокой степенью протеинурии, связанной с НС. Об антипротеинурическом эффекте говорят и исследования G. Lama и соавт. (2000). Для оценки эффективности иАПФ Z. Yi и соавт. (2006) провели сравнительное изучение действенности фозиноприла (иАПФ), примененного в сочетании с преднизолоном, и одного преднизолона рандомизированным группам детей со СРНС на протяженности 12 нед. Результатом исследования стали выводы о том, что после комбинированного лечения преднизолоном с иАПФ протеинурия и уровень β_2 -микроглобулинов уменьшились в значительно большей степени, чем при изолированном использовании преднизолона. Правда, уровни активности в крови ренина и АТII остались прежними.

Имеются единичные наблюдения за эффективностью иАПФ при врожденном НС [Gues S. et al., 1998]. Выраженный антипротеинурический эффект был получен у трехмесячного ребенка с врожденным НС, где не было обнаружено мутации *NPHS1*, *NPHS2*, *WT1*. Не было выявлено и связи с внутриутробной инфекцией. Использование каптоприла привело к исчезновению протеинурии, однако когда лечение было прервано, протеинурия вновь появилась и исчезла только при повторном использовании иАПФ [Sreedharan R., Bockenhauer D., 2005].

В последнее время делаются попытки использовать как ренопротекторы не только иАПФ и БАТII, но и средства, подавляющие продукцию альдостерона. В этом отношении очень показательна работа A.V. Kramer и соавт. (2007), которые продемонстрировали на модели экспериментальных животных, что сочетание иАПФ и блокаторов альдостерона дает лучший ренопротективный эффект и меньшее поражение тубулярного аппарата при экспериментальном нефрозе, чем изолированное использование иАПФ.

В отделении нефрологии МНИИ педиатрии и детской хирургии в течение последнего времени проводится специальное исследование по изучению эффективности иАПФ при разнообразных нефропатиях, склонных к прогрессированию, в том числе и при ГН со СРНС. В лечении используются преимущественно иАПФ, так как в нашей стране ограничена возможность применения БАТII в детском возрасте. Первый опыт еще невелик, так как длительность использования ренопротективных препаратов мала [Конькова Н.Е., 2005]. Однако положительное влияние энапа как ренопротектора проявилось у некоторых больных нормализацией АД и уменьшением протеинурии. Использовали обычно изолированно иАПФ и БАТII детям с СРНС, у которых при морфобиоптическом исследовании отмечались выраженные нефросклеротические изменения и лечение иммуносупрессантами не давало эффекта. Но у некоторых больных со СРНС иАПФ и БАТII назначались во время терапии селективными иммуносупрессантами.

Кроме иАПФ и БАТII в качестве ренопротекторов начали использовать статины [D'Amigo G., 2006]. Однако анализ получаемых результатов показы-

вает, что имеет смысл начинать лечение статинами, когда есть осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы [Levi M., 2006].

В эксперименте на крысах проверяется эффективность траниласта (tranilast), который является ингибитором TGF- β , при развивающемся фиброзе в почках. Опыты показывают, что наилучший ренопротекторный результат получен в том случае, если одновременно использованы иАПФ и траниласт [Kelly D.J. et al., 2006]. Осуществляются и другие эксперименты, которые должны привести к получению новых лекарственных средств, уменьшающих нефросклеротические изменения. Для этих целей использован эндотелиальный сосудистый фактор роста (VEGF) и растворимая форма рецептора 1VEGF (sFlt-1). Оказалось, что у крыс, которые получали VEGF, отмечалось прогрессирование гломерулосклероза и интерстициального фиброза с выраженной почечной дисфункцией и потерей перитубулярного кровотока к 56-му дню эксперимента. У другой группы крыс, которым вводился sFlt-1, выявлено улучшение подоцитарных функций и не развивался нефросклероз [Hara A. et al., 2006].

В последнее время вновь обратились к витамину D как вероятному средству ренопротективного действия. Так как в процессе фиброгенеза происходит потеря функции метаболизировать витамин D в активную форму — кальцитриол, появилось предположение, что его введение в организм больного с прогрессирующей нефропатией может привести к ренопротективному эффекту. Проанализированы результаты различных экспериментальных работ на крысах, которым проведено субтотальное удаление почек. Выявлено, что кальцитриол может оказывать противовоспалительное действие, ингибировать мезангиальную и эпителиальную пролиферацию, ингибировать продукцию ренина, уменьшать протеинурию и продукцию фиброгенных цитокинов путем воздействия на TФР- β , блокировать активизацию миофибробластов [Tsan J. et al., 2007]. Эти и подобные эксперименты показывают, что продолжаются работы по подготовке к клиническим испытаниям новых ренопротективных лекарственных средств. Но и использование существующих ренопротективных средств, предупреждающих прогрессирование нефропатий, вызывает оптимизм, так как удается отсрочить использование заместительной терапии [Battle D. et al., 2006].

Эксперименты на лабораторных животных, проводимые в последние годы, показывают, что комбинированное применение ренопротекторов, включая статины, могут привести хотя бы к частичному восстановлению нефросклеротически измененной ткани [Fogo A., 2006]. Лечение больных с прогрессирующими нефропатиями не ограничивается использованием ренопротекторов (иАПФ и БАПН). В комплекс терапевтических мероприятий должны быть включены антианемические средства, улучшающие усвоение белка и препятствующие вторичному воспалительному процессу в почке, лечение сердечно-сосудистых осложнений и вторичного гиперпаратиреоза, что предусматривает воздействие и на костно-суставную систему [Avram M.M., 2006].

В связи с тем, что у детей, нередко даже до подросткового возраста, может развиваться ХПН, особое место в деятельности нефролога должны занимать своевременная диагностика прогрессирующих форм нефропатий и своевременное

использование методов ренопротекции. Это не исключает необходимости метафилактики заболевания, где в арсенал терапевтических средств также должны быть включены ренопротективные средства. По-видимому, чрезвычайно важно использование ренопротективных средств там, где оказывается бессильной этиотропная и патогенетически направленная на процесс воспаления терапия. Возникает необходимость воздействовать на гемодинамические сдвиги и на патологические изменения, которые следуют за усиленной протеинурией и изменениями подоцитов [Brenner B., 2003]. В условиях эксперимента на животных и в клинической практике показана ренопротективная активность иАПФ и БАТII [Taal M., Brenner B., 2000]. В настоящее время появились и экспериментальные данные, что для инактивации NF-κB, влияющего на прогрессирование заболевания, необходимо блокировать оба субкласса рецепторов ангиотензина (I и II) [Esteban V. et al., 2003]. При неэффективности иАПФ следует провести лечение БАТII, которые могут оказывать аналогичный клинический эффект. Если изолированное действие указанных групп препаратов оказывается неэффективным, следует пользоваться их комбинацией.

В настоящее время уже накопилась большое число исследований, показывающих эффективность ренопротекторов (иАПФ и БАТII) у взрослых больных с диабетической и недиабетической нефропатией [De Jong E., Brenner B., 2004]. Однако результатов использования указанных препаратов в детской практике немного, особенно при СРНС.

В тех случаях, когда консервативная терапия не может остановить прогрессирования заболевания, естественно встает вопрос о проведении заместительной терапии больным с СРНС в фазе тХПН. При некоторых формах нефропатий после трансплантации возможны рецидивы заболевания. Сообщается, что рецидив протеинурии с развитием НС возможен при финском типе врожденного НС, что связывают с появлением антител к нефрину [Parakka J. et al., 2006]. Когда рецидив НС развивается у представителей не финской национальности, то причиной рецидива НС является повышение гломерулярного фактора проницаемости к альбумину. Это может быть связано с реакцией отторжения, воздействием вирусной или бактериальной инфекции, состоянием Т-лимфоцитов [Srivastava T. et al., 2006].

В связи с тем, что в мире существует уже огромный опыт диализа и почечной трансплантации при тХПН, сообщается о более благоприятных результатах, если начало заместительной терапии осуществлено в юношеском возрасте по сравнению с тем, что отмечается у взрослых больных [Koranati S. et al., 2006]. В литературе указывается, что по сравнению с взрослыми больными, которым проводится заместительная терапия, детям оказывается большее внимание в плане реабилитации, которую осуществляют педиатры-нефрологи [Grootenhuis M. et al., 2006].

Таким образом, проблема предупреждения развития нефропатий, в том числе НС, несомненно, актуальна, тем более что в последние годы отмечается увеличение частоты разнообразных нефропатий у детей. Однако решение этой проблемы далеко от оптимального завершения. Не менее существенная проблема предупреждения рецидивов заболеваний почек, хотя в этом отношении

есть несомненные успехи при СЧНС с минимальными изменениями в гломерулах. При других вариантах нефропатий, особенно связанных с воздействием генетических и тератогенных факторов, надежда возлагается на ренопротективные средства. Существующие литературные указания и наш начальный опыт использования иАПФ настраивает на оптимистичный лад, так как иАПФ подавляют активность АТII и тем самым вызывают улучшение гемодинамических показателей, уменьшают степень протеинурии. Следствием ренопротекции должно быть предупреждение выраженного склероза гломерул и тубулоинтерстициального фиброза, что является основой ХПН. Нужно помнить и о возможностях заместительной терапии в виде диализа и почечной трансплантации. Причем современные данные говорят о том, что проведение почечной трансплантации ребенку с тХПН реже дает раннее отторжение трансплантата, если осуществляется с кратковременным периодом диализа перед трансплантацией почки (см. главу 33).

Глава 36

ЭНУРЕЗ КАК МЕДИЦИНСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Е.Г. Агапов, М.С. Игнатова, В.В. Длин

Проблема недержания или неудержания мочи имеет не только медицинские, но социальные аспекты. Это расстройство тревожит умы человечества очень давно. Еще в XI в. Авиценна в своей книге «Канон врачебной науки» выделил главу «Мочеиспускание в постель». Но несмотря на длинную историю изучения данного заболевания оно продолжает волновать представителей различных областей медицины, в том числе нефрологов.

Терминология. До настоящего времени существует точка зрения, что следует выделять *энурез* — недержание мочи в ночное время, и *неудержание мочи*, которое проявляется в дневное время [Колберг Дж., 2006]. Международное общество по недержанию мочи у детей (ICCS, 2008) определяет *недержание мочи* как мочеиспускание в несоответствующее время и месте у ребенка в возрасте 5 лет и старше. Выделяют *непрерывное недержание мочи* (связанное с врожденными пороками мочевых путей или повреждением сфинктера) и *непостоянное (интермиттирующее) недержание мочи*, которое подразделяется на *дневное недержание мочи* и *ночное недержание мочи*, последнее называют *энурезом*. Если у ребенка есть и дневное недержание мочи, и энурез, то ставят два диагноза. Термин *дневной энурез* в настоящее время не употребляется. Если ребенок 5 лет и старше мочится восемь и более раз в день, говорят об увеличенной дневной частоте мочеиспусканий. Если ребенок мочится три и менее раз ежедневно, то говорят о сниженной дневной частоте мочеиспусканий.

Механизм ночного и дневного непроизвольного мочеиспускания может иметь различные причины. Именно поэтому энурез продолжает изучаться специалистами в аспекте биологических, медицинских, социальных проблем.

Физиология мочеиспускания. *Мочеиспускание* — это сложный физиологический акт, при котором должно одновременно произойти синхронное расслабление внутреннего и наружного сфинктеров мочевого пузыря, сокращение

детрузора (мышцы мочевого пузыря) с участием мышц брюшного пресса и промежности.

Детрузор и сфинктеры функционируют реципрокно: при опорожнении мочевого пузыря сокращается детрузор и расслабляются сфинктеры; при замыкании пузыря соотношения обратные, т.е. расслабляется детрузор и сокращаются сфинктеры.

Вследствие эластичности гладких мышц мочевого пузыря при увеличении объема мочи давление в нем растет медленно. Когда в пузыре находится около 150 мл мочи (для детей в возрасте 2–5 лет эта цифра составляет 40–60 мл, 5–10 лет — 60–100 мл), появляются первые короткие позывы к мочеиспусканию. Период опорожнения начинается, когда в пузыре скопится порядка 250–500 мл мочи (у детей рассчитывается по формуле, с. 625). Способность мочевого пузыря накапливать мочу называется удержанием мочи, а его опорожнение — мочеиспусканием.

Удержание мочи. Моча накапливается в мочевом пузыре до тех пор, пока внутрипузырного давления недостаточно для преодоления тонуса гладкой мускулатуры шейки мочевого пузыря и мочеиспускательного канала и поперечно-полосатых мышц промежности (в частности, глубокой поперечной мышцы промежности, образующей произвольно регулируемый сфинктер мочеиспускательного канала). В свою очередь, внутрипузырное давление определяется объемом мочи в пузыре и тонусом детрузора. Таким образом, удержание мочи зависит от соотношения между тонусом детрузора и удерживающих мышц.

В регуляции мочеиспускания участвуют как рефлекторные, так и произвольные механизмы. По мере наполнения мочевого пузыря внутрипузырное давление повышается незначительно; это обусловлено как пластичностью пузыря, так и рефлекторным снижением тонуса детрузора. Когда давление достигает 30–40 см вод. ст., тонус удерживающих мышц рефлекторно снижается, детрузор сокращается и начинается мочеиспускание. Чем больше объем мочевого пузыря, тем короче латентный период между произвольной командой к мочеиспусканию и началом изгнания мочи.

Важное значение имеет «зрелость» нервных структур, определяющих полноценность указанного физиологического акта.

Нервные структуры, ответственные за акт мочеиспускания (рис. 36.1) [Гузеева В.И., 1998]:

- 1) фронтальная и париетальная долики и цингулярная извилина ингибируют нижележащие центры;
- 2) серое вещество головного мозга (парацентральная доля и передняя центральная извилина) получает информацию при наполнении мочевого пузыря и посылает тормозящие импульсы нижележащим отделам;
- 3) гипоталамический центр инициирует произвольное мочеиспускание;
- 4) центр регуляции мочеиспускания моста координирует сокращение детрузора и расслабление сфинктеров;
- 5) мозжечок интегрирует посылаемые импульсы;
- 6) симпатическая иннервация осуществляется через центры, расположенные в сегментах T_x-L_{II} , через подчревный нерв (*n. hypogastricus*);

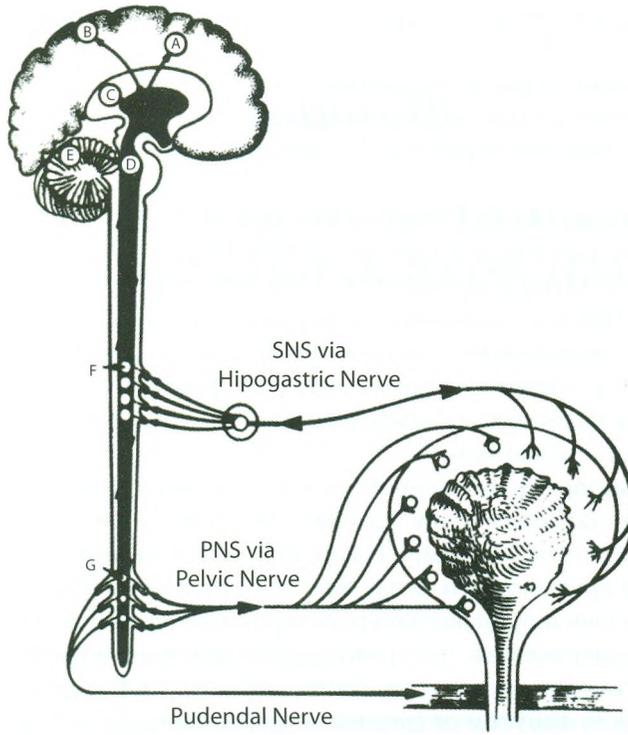


Рис. 36.1. Нервные структуры, ответственные за акт мочеиспускания [Гузеева В.И., 1998]

- 7) парасимпатическая иннервация осуществляется через центры, расположенные в сегментах $S_{II}-S_{IV}$, через тазовый нерв (*n. pelvicius*);
- 8) соматическая иннервация — через *n. pudendus*.

Под влиянием растяжения мочевого пузыря в нем возбуждаются рецепторы. Возбуждение этих рецепторов приводит к активации парасимпатических нейронов, которые вызывают сокращение детрузора и расслабление обоих сфинктеров уретры, в результате чего мочевой пузырь опорожняется.

В настоящее время доказано, что дуга рефлекса мочеиспускания замыкается на уровне передней области моста. Электрическое раздражение этой области приводит к опорожнению мочевого пузыря.

Кроме кортикальных существуют и субкортикальные центры, контролирующие акт мочеиспускания: ретикулярная система (управляет глубиной сна), голубоватое место (управляет пробуждением), мостовой центр мочеиспускания (дает команду детрузору к сокращению), зрительный бугор и гипоталамус.

У ребенка первых 6 мес. жизни мочевой пузырь опорожняется по мере накопления мочи. С 6 мес. ребенок пытается сигнализировать о необходимости помочиться, но только к возрасту 3–6 лет большинство детей достигает полного контроля мочеиспускания и днем, и ночью. Первым устанавливается контроль мочеиспускания в период бодрствования (в среднем в 2–3 года), а затем — в период сна (в среднем в 3–6 лет). Ночной контроль мочеиспускания

может осуществляться двумя способами: с пробуждением и без пробуждения (когда подавляются первые же нервные импульсы от наполненного мочевого пузыря). Необходимо иметь в виду, что длительное использование памперсов может затормозить развитие условного рефлекса на выделение мочи в специальный сосуд. После 5 лет регулярное недержание мочи днем или ночью должно считаться патологией.

По существующей статистике энурез уменьшается с возрастом [Ritting S. et al., 1995]:

- в 5 лет он определяется у 10–15% детей;
- в 10 лет — у 5% детей;
- в 14 лет — у 2% детей;
- в 18 лет — у 1% детей
- у взрослых — 0,5%.

Мальчики страдают энурезом в 2–3 раза чаще, чем девочки.

Характер мочеобразования в большой мере зависит от уровня и ритма секреции АДГ (вазопрессина). АДГ синтезируется в супраоптическом и паравертебральном ядрах гипоталамуса, откуда он поступает в нейрогипофиз, а затем в кровь. АДГ воздействует на V_2 -рецепторы почек, принимает участие в образовании мочи и ее концентрировании. По мере изучения характера мочеобразования при энурезе стало очевидным, что в связи с нарушенным ритмом секреции АДГ изменяется резистентность почек к этому гормону [Rittig S. et al., 1989]. В нормальных условиях осмолярность мочи в ночное время выше, чем в дневное. Обратное соотношение может способствовать произвольному мочеиспусканию.

Классификация. Энурез встречается в дошкольном и школьном возрасте практически с равной частотой во всех странах и континентах [Levitska V. et al., 2002].

В развитии энуреза могут играть роль различные факторы.

При классифицировании энуреза необходимо дифференцировать *первичный* энурез, который появляется с раннего возраста ребенка, развивающийся без длительных (3–6 мес.) периодов «сухих ночей». При этом отсутствуют симптомы органического или психоэмоционального характера. В большинстве случаев первичный энурез наблюдается только ночью [Казанская И.В., Отпущенкова Т.В., 2003; Norgaard J.P. et al., 1997].

Вторичным называют энурез, который возникает после периода «сухих ночей», продолжающегося не менее 6 мес. Его развитию способствует какая-то внешняя причина, нередко заболевание, часто микробно-воспалительного характера. Такое деление малозначимо для дальнейшей тактики диагностики и лечения, однако названные критерии после некоторой модификации необходимо учитывать для постановки диагноза энуреза.

В качестве возрастного критерия предполагается конкретный возраст ребенка, в котором все дети в норме должны контролировать диурез во время сна. Большинство исследователей определяют этот возраст как 5 лет. Однако этот подход не совсем верный, так как нервно-психическое созревание у каждого человека происходит в индивидуальные сроки, зависящие от множества

факторов (наследственность, течение беременности, родов и послеродового периода, перенесенные заболевания и т.п.). Вследствие этого время становления контроля над диурезом в период сна может варьировать в широких пределах (несколько лет).

В качестве возрастного критерия более подходящим нам видится сохранение эпизодов недержания мочи в период сна в сознательном возрасте, т.е. когда ребенок становится обеспокоенным своим состоянием и проявляет заинтересованность в его ликвидации.

Классифицирование предусматривает выделение *моносимптомного* энуреза, когда нет:

- урологических нарушений, чаще в виде нейрогенной дисфункции мочевого пузыря [Вишневыский Е.Л., 1997];
- неврологических или психологических нарушений;
- эндокринных заболеваний.

В тех случаях, когда наблюдается сочетание энуреза с неврологическими, психическими, эндокринологическими или урологическими заболеваниями, он носит название немоносимптомного (*полисимптомного*) [Казанская И.В., Отпущенкова Т.В., 2003]. При сочетании энуреза с патологией спинного мозга его нередко называют «спинальным». Частой причиной энуреза в этих случаях оказывается патология нервной системы, особенно спинного мозга от С₁ до S₁, что сопровождается гиперрефлексией детрузора [Заваденко Н.Н., 2001].

Этиология. Энурез может быть генетически обусловлен. Приблизительно 50–75% детей с энурезом имеет близкого биологического родственника (в первом колене) с той же проблемой (у 56% это отец, у 36% — мать, у 40% — брат или сестра). Если один из родителей страдал энурезом, то вероятность возникновения этой проблемы у ребенка 40–50%, если оба родителя — 70–80%. Если один из однояйцевых близнецов имеет энурез, то вероятность его у второго близнеца 68% (у разнояйцевых близнецов вероятность несколько ниже). Считается, что наследование происходит по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью гена [Папаян А.В., 1996; Delvin J.B., 1991; Jarvelin M.R., 1989].

В настоящее время известны 2 гена, мутация которых ответственна за развитие патологии: *Enur1*, расположенный на 13q13-q14.31 [Elberg R., 1995] и *Enur2*, картированный на хромосоме 12 (12q13-q21) [Arnell H. et al., 1997]. Кроме того, источником ответственного гена указываются еще хромосомы 8, 15, 16, 22 и, возможно, еще и другие.

Ю.В. Наточин и А.А. Кузнецова в 1997 г. показали, что при наследственной форме энуреза нарушена физиологическая роль аутокоидов — биологически активных веществ, которые образуются в клетках различного функционального назначения и могут воздействовать на соседние клетки. При энурезе отмечено повышение продукции простагландина Е и других аутокоидов, которые снижают ответ эпителиальных клеток на вазопрессин. Этим было доказано, что при энурезе не только нарушается функция АДГ, но снижается реакция клеток-мишеней на его воздействие.

Еще одной причиной энуреза может быть *низкая ночная функциональная емкость мочевого пузыря*.

Функциональная емкость мочевого пузыря (ФЕМП) — это количество мочи, которое человек может удержать в мочевом пузыре до появления нестерпимого желания помочиться.

У детей до 12 лет ФЕМП рассчитывают по формуле [ICCS, 2008]:

$$[30 + (\text{возраст в годах} \times 30)], \text{ мл.}$$

В России используют нормативы спонтанных мочеиспусканий у детей (по Е.Л. Вишневскому, 1989).

У взрослых ФЕМП составляет 350–500 мл. Когда функциональная емкость маленькая, мочевой пузырь не удерживает всю мочу, произведенную за ночь.

До недавнего времени эту теорию считали маловероятным объяснением энуреза, так как низкая ФЕМП должна привести к изменению диуреза (учащение, недержание) в период бодрствования. Но в литературе появились сообщения об изучении группы тщательно отобранных пациентов с энурезом, у которых показатели уродинамики во время бодрствования находятся в пределах нормы, однако в течение сна некоторые из этих детей имеют низкую функциональную емкость мочевого пузыря. Причины такого различия уродинамики днем и ночью пока не ясны [Kazinari et al., 2001].

В исследовании G. Gladh и соавт. (2001) ФЕМП положительно коррелировала с ночным диурезом. У детей с энурезом сокращение детрузора ночью происходит при меньшем объеме наполнения мочевого пузыря, что и обуславливает его низкую ночную функциональную емкость. Согласно этой теории, низкая ночная ФЕМП — следствие, а не причина энуреза [Gorodzinsky F.P., 2002].

R. Hogg и соавт. (2000) предлагают свой вариант причины низкой ночной ФЕМП. Эти исследователи считают, что контроль над опорожнением мочевого пузыря заключается во внешнем уретральном сфинктере, постоянная активность которого — рефлекторный акт для удержания мочи. Они предполагают, что активность внешнего уретрального сфинктера может падать ниже критического уровня в течение сна и таким образом вызывать сокращение детрузора.

Все варианты этой теории не могут сами по себе полностью объяснить энурез, так как остается непонятным, почему дети с низкой ночной ФЕМП не просыпаются после опорожнения мочевого пузыря.

Кроме генетически детерминированного, выявляется энурез при:

- патологии нервной системы в виде остаточных явлений перинатальной энцефалопатии, травм, нейроинфекции;
- явной органической патологии головного или спинного мозга;
- урологических заболеваниях, чаще всего при гиперактивном незаторможенном мочевом пузыре [Вишневский Е.Л., 1997], для него характерен не только энурез, но мочеиспускание частое, малыми порциями, возможно мочеиспускание при смехе и кашле, наличие императивных позывов;
- неврозе, часто при неврозе навязчивых состояний [Ковалев В.В., 1995];
- сочетании нескольких неблагоприятных факторов.

Патогенез. В клинической практике детского нефролога чаще всего встречаются 2 варианта ночного педержания мочи (энуреза):

I — *моносимптомный*, связанный с дефицитом АДГ. При этом не обнаруживается изменений при проведении цистотонометрии.

II — *немоносимптомный*, связанный с НДМП, обусловленной чаще всего спинальными нарушениями. Вариант НДМП обусловлен уровнем поражения спинного мозга:

- при повреждении на уровне C_1-S_1 (вследствие травмы, рассеянного склероза, синдрома Гийена–Барре, проблем с дисками (грыжи и т.д.), *spina bifida* развивается *гиперактивный мочевой пузырь*;
- при повреждении на уровне ниже S_1 (вследствие травмы, миелодисплазии, периферической полинейропатии, рассеянного склероза, синдрома *Cauda equina*, герпес зостер) — развивается *гипотоничный мочевой пузырь*.

Правильная диагностика причин развития энуреза лежит в основе подбора адекватной терапии.

Клиническая характеристика. Вне зависимости от причины, которая лежит в основе моносимптомного энуреза, следует обратить внимание на характер поведения ребенка, особенно старшего возраста. Он обычно бледен, замкнут, напряжен при разговоре об энурезе. Засыпает с трудом, но сон глубокий и он не просыпается во время мочеиспускания, отмечается ночная полиурия, а днем — недержание мочи, что нередко приводит к отказу посещать детское учреждение или школу. Как правило, у ребенка имеет место более 5 малых аномалий развития, наличие костных аномалий, а у девочек — вульвовагинита.

Собирая анамнез у матери, обращают внимание на течение беременности, которая, как правило, протекает с токсикозом и гипоксией во время беременности и родов. В семье обычно имеются родственники с различной патологией ОМС. Нередко ребенок из социально неблагополучной семьи.

В анализах мочи и крови может не выявляться патологии, если нет сопутствующего микробно-воспалительного процесса. Однако обращают на себя внимание гипостенурия и никтурия. Отмечается измененный ритм спонтанных мочеиспусканий. УЗИ почек и мочевого пузыря может не выявлять изменений, но при спинальном варианте энуреза выявляется большое количество остаточной мочи в мочевом пузыре, утолщение и неровность контуров стенки мочевого пузыря.

Критерии диагностики основных форм энуреза. Диагностировать генетически детерминированный энурез можно на основании:

- наличия энуреза у родственников;
- развития энуреза с первых лет жизни без периода «сухих ночей»;
- наличия у ребенка вечерней полидипсии, никтурии и сниженной осмолярности мочи в ночное время;
- снижения активности ночью вазопрессина (АДГ);
- отсутствия изменений при проведении цистотонометрии;
- молекулярно-генетического анализа.

Энурез при НДМП

Гиперактивный мочевого пузырь. При этом имеются спинальные нарушения и ургентный синдром, характеризующийся внезапным непреодолимым позывом на мочеиспускание, который трудно сдержать, с или без ургентного недержания мочи, обычно в сочетании с учащенным мочеиспусканием и ноктурией (учащение мочеиспусканий в ночные часы), при цистотонеметрии отмечается значительное превышение внутрипузырного давления при низкой функциональной емкости мочевого пузыря.

Гипорефлекторный мочевого пузырь:

- мочеиспускание — редкое;
- много остаточной мочи (в норме — 20–30 мл);
- большой мочевого пузырь на цистограмме;
- моча может отходить каплями (парадоксальная ишурия).

Фактически эти данные лежат в основе механизма появления энуреза и являются базой для выбора терапевтической тактики. Дополнительно к этим данным необходимо указать также на снижение энергетике мышц мочевого пузыря, что также требует соответствующей коррекции.

Лечение. Практические советы родителям [Ковач Л., Панченко Е.Л., 1998]:

1. Заверьте ребенка, что он не виноват в своей проблеме и как можно меньше акцентируйте на ней его внимание.
2. Последний прием жидкости (особенно содержащей кофеин, типа колы или жидкого шоколада) ребенком должен быть не позже 2 ч до сна.
3. Перед сном удостоверьтесь, что ребенок помочился и начинается ночь с пустым мочевым пузырем.
4. Приучите ребенка вставать один или два раза ночью, чтобы помочиться. Некоторые родители сами будят своего ребенка ночью, чтобы он сходил в туалет.
5. Необходимо поощрять ребенка за каждую «сухую ночь», но ни в коем случае не наказывать за «влажную».
6. Пеленки снижают шанс ребенка на успех. Лучше использовать стирающуюся прокладку для матраца.
7. Не разрешайте братьям и сестрам или другим членам семьи дразнить ребенка.
8. Если один из родителей имел энурез в молодом возрасте, то сообщение этого ребенку уменьшит его беспокойство.

Ежегодно около 15–20% детей с энурезом старше 5 лет перестают произвольно мочиться без всякого лечения [ICCS, 2008].

Возникает вопрос: почему энурез необходимо лечить?

Если не лечить, то это может привести:

- к нарушению формирования личности у детей («комплексы неполноценности»; снижение уровня самооценки);
- ухудшение успеваемости в школе и контакта со сверстниками;
- появление дополнительных материальных затрат у родителей (памперсы, матраасы, одеяла, клеенка, белье и т.д.);

- психические расстройства в подростковом периоде;
- ухудшение качества жизни (невозможность поехать куда-либо и т.д.);
- к нарушению потенции в зрелом возрасте у мужчин;
- высокая частота осложнений гиперактивного мочевого пузыря — ПМР, РН, которая занимает 20% в структуре ХПН в молодом возрасте.

Режим. Очень важно создать для ребенка максимально спокойную обстановку, что включает в себя: отсутствие ссор, наказаний за «мокрую постель», отмена просмотра телевизионных передач перед сном. Перед сном рекомендуется, чтобы ребенок 3 раза помочился. Спать ребенок должен на жесткой постели с валиком под коленями.

Диета. Ужин должен быть за 3 ч до сна без продуктов, обладающих мочегонным действием. К ним откосятся практически все молочные продукты, а также крепкий чай и кофе, кока-кола и т.п. На ужин рекомендуется яйцо, рассыпчатые каши, стакан слабо заваренного чая. Непосредственно перед сном ребенку можно дать кусочек хлеба с селедкой или просто подсоленный хлеб.

При неврозоподобном энурезе необходимо будить ребенка, заставляя его проснуться и помочиться в туалете, что способствует укреплению условного рефлекса.

Медикаментозное лечение наследственного и спинального энуреза различно, но именно эти варианты терапии должен знать нефролог.

При дефекте функции АДГ показано применение десмопрессина. Десмопрессин является синтетическим аналогом вазопрессина (1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессин, синтезирован в 1967 г. и в первое время применялся исключительно при несахарном диабете). Нами впервые применен интраназальный десмопрессин в 1997 г. (М.С. Игнатова, Л.М. Байгильдина). В дальнейшем происходило усовершенствование методики лечения с использованием таблетированной формы десмопрессина — минирин [Агапов Е.Г. и др., 2006].

Под нашим наблюдением находится Т. с семейным энурезом, который был у родственников по линии матери (рис. 36.2). Мальчик от 3-й беременности, протекавшей с токсикозом. До 3,5 лет наблюдался неврологом с диагнозом гипертензионно-гидроцефальный синдром. Ночной энурез — с рождения, несколько раз за ночь, без «сухих ночей» на всем протяжении жизни. Отмечалась вечерняя полидипсия. Многократно лечился в различных лечебных учреждениях, получал ноотропы, дриптан, ему проводилось физиолечение и иглотерапия — без эффекта. При обследовании в отделении нефрологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии анализы крови и мочи без изменений. Осмолярность мочи в дневное время 825 мосмоль/л, в ночное — 722 мосмоль/л. Никтурия. При цистотометрии (рис. 36.3) и УЗИ почек и мочевого пузыря патологии не выявлено. Поставлен диагноз: первичный моносимптомный ночной энурез. Назначены: режимные мероприятия, диета с последним приемом пищи за 3 ч до сна, ограничение жидкости во второй половине дня и перед сном. Минирин применен в дозе 0,2 мг 1 раз в день на ночь в течение 3 мес. После первого курса лечения миниринном сократилось количество эпизодов ночного недержания мочи до 2–3 раз в неделю. Осмолярность мочи в дневное время увеличилась до 920 мосмоль/л, в ночное время снизилась до

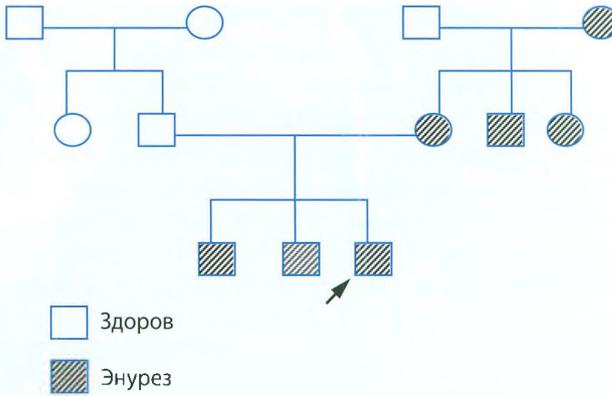


Рис. 36.2. Фрагмент родословной семьи больного Т.

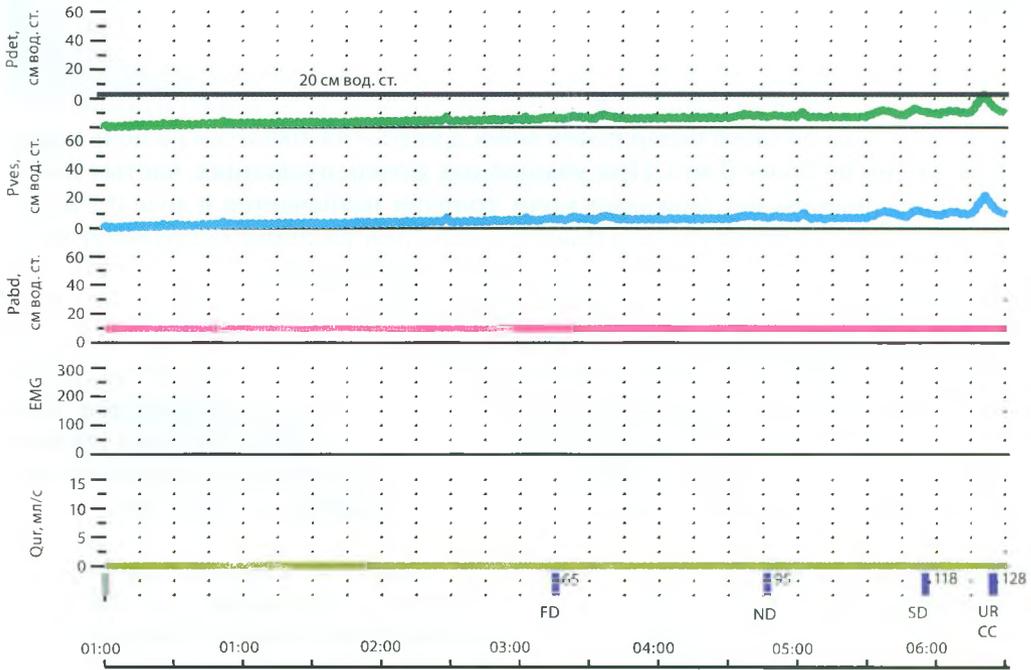


Рис. 36.3. Цистонограмма больного Т. Детрузорное пороговое давление в точке истечения мочи — 20 см вод. ст. (норма 8–40 см вод. ст.)

461 мосмоль/л. Исчезла никтурия. Через 2 мес. проведен второй 3-месячный курс минирина в той же дозе. Энурез повторялся не чаще 1 раза в месяц, а при дальнейшем наблюдении энурез отмечался 1 раз в 6 мес. Таким образом, у ребенка с наследственно обусловленным энурезом и дефицитом АДГ в почное время лечение синтетическим аналогом вазопрессина — миниринном — привело к положительному результату.

Совершенно другое лечение необходимо при энурезе, связанном с гиперактивным мочевым пузырем, который нередко развивается даже после успешных операций в связи с патологией спинного мозга (менингоградикулоцеле). Применяют антихолинергические препараты, которые подавляют парасимпатические влияния на детрузор мочевого пузыря и обладают спазмолитическим и локально анестезирующим действием. Антихолинергические препараты являются антагонистами М-холинорецепторов, которые прерывают эфферентную нервную импульсацию к мочевому пузырю на уровне постганглионарных парасимпатических рецепторов. Наиболее распространенными препаратами этой группы являются оксибутинин (дриптан) и тропиум хлорид (спазмекс). Однако у дриптана часто бывают побочные эффекты, как у атропина:

- сухость во рту и глазах;
- диспепсические явления, запоры;
- снижение остроты зрения;
- приливы, задержка мочи, сонливость.

Спазмекс не проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому не обладает такими побочными эффектами. Оба препарата официально не разрешены для использования у детей до 12 лет. Показанием для назначения М-холинолитиков является маленькая функциональная емкость мочевого пузыря. При наличии только ночного недержания мочи дриптан назначается на ночь в дозе 0,1 мг/кг (но не более 5 мг). При учащенных мочеиспусканиях, частых позывах и/или дневном неудержании мочи дриптан назначается в дозе 0,1 мг/кг в 3 приема. Эти препараты противопоказаны при наличии остаточной мочи более 5%, так как могут усилить спазм сфинктеров уретры.

Новым препаратом в детской практике является α_1 -адреноблокатор альфузосин, который, как и антихолинергические средства, расслабляет мочевой пузырь, увеличивает его объем и улучшает мочеиспускание. Последнее достигается влиянием на α_1 -адренорецепторы, расположенные во внутреннем и наружном уретральных сфинктерах [Robson W.L. et al., 2005]. Препарат широко используется у взрослых, но проходит в настоящее время международное испытание для выработки оптимальных доз для детей (0,1–0,2 мг/кг/сут).

Под нашим наблюдением находится мальчик А., 6 лет. Ребенок от 2-й беременности с угрозой прерывания беременности на 5–6-м месяце. По поводу врожденного менингоградикулоцеле прооперирован в возрасте 6 месяцев (рис. 36.4). С 1 года страдает рецидивирующим ПИН. Ночное недержание мочи с первых месяцев жизни без «светлых» промежутков. Отмечаются учащенные позывы на мочеиспускание, дневное недержание мочи, нередко несколько раз за день. Многократно лечился антибиотиками, но рецидивы пиелонефрита возникали каждые два месяца.

При обследовании в нефрологическом отделении Московского НИИ педиатрии и детской хирургии – 15–20 мочеиспусканий за день (при норме до 8) с объемом мочи 10–40 мл (возрастная норма – 200–250 мл). При УЗИ почек выявлена двусторонняя пиелоэктазия, до 1,1 см – справа и 0,9 см – слева. При УЗИ мочевого пузыря – большой объем остаточной мочи. При цистотометрии зафиксировано почти двукратное превышение внутрипузырно-

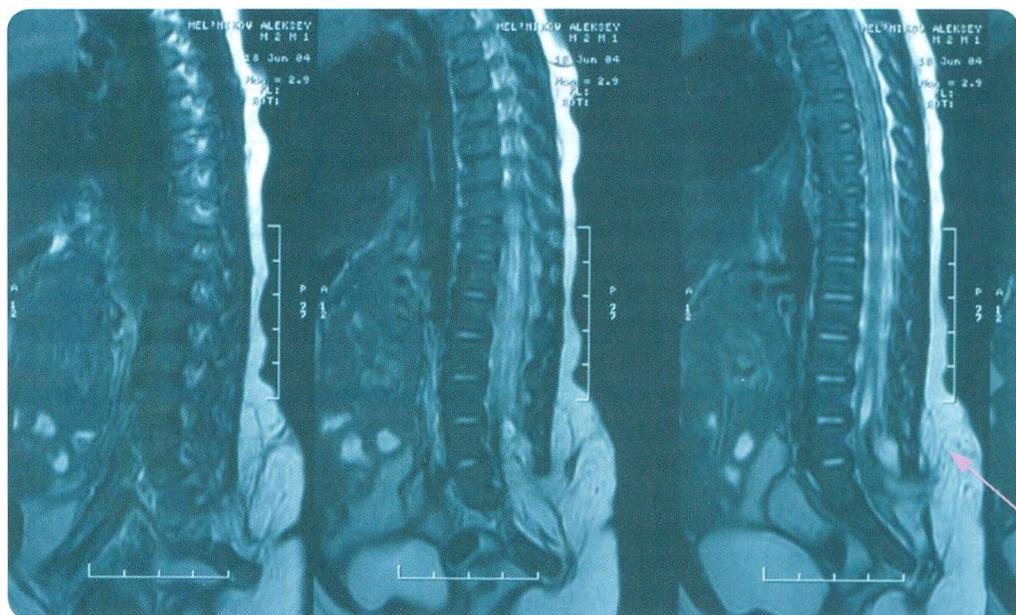


Рис. 36.4. Менингоградикулоцеле у ребенка А.

го давления (72 мм водн. ст.) при низкой функциональной емкости мочевого пузыря – 18 мл (рис. 36.5). При динамической нефросцинтиграфии выявлен ПМР справа. Наличие склеротических изменений в почке подтверждены на СНСГ (рис. 36.6).

Диагноз. Гиперактивный мочевой пузырь. Первичный немоносимптомный энурез. *Spina bifida* L₅–S₁. Менингоградикулоцеле (оперирован в 6 месяцев). Осложнения: РН 1-й степени при интермиттирующем ПМР 2-й степени справа. Вторичный обструктивный ПиН, рецидивирующее течение. Парциальные нарушения функций почек 1-й степени по тубулярному типу.

Назначен охранительный режим и диета, предусматривающая прием пищи последний раз за 3 ч перед сном, ограничение приема жидкости во второй половине дня до 350 мл. Мальчик получал альфузосин 0,2 мг/кг/сут по 6 мл раствора 3 раза в день во время еды. Назначен также фурамаг 50 мг 1 раз в день на ночь (длительно) с профилактической целью. После проведенного лечения постепенно исчезло дневное недержание мочи и уменьшились проявления ночного энуреза до 2–3 раз в неделю, прекратились рецидивы пиелонефрита, число мочеиспусканий уменьшилось до 8–10 в сутки, увеличился объем выделяемой мочи в порциях до 60–160 мл. Нормализовались показатели цистотонометрии, резко сократилось количество остаточной мочи в мочевом пузыре, исчезла пиелоктазия, по данным УЗИ, и ПМР, по данным ДНСГ.

Таким образом, ребенку с врожденной тяжелой аномалией развития спинного мозга, гиперактивным мочевым пузырем и немоносимптомным энурезом проведено лечение α_1 -адреноблокатором альфузосином с явным положительным эффектом. Мальчик продолжает лечение в связи с РН и ПиН.

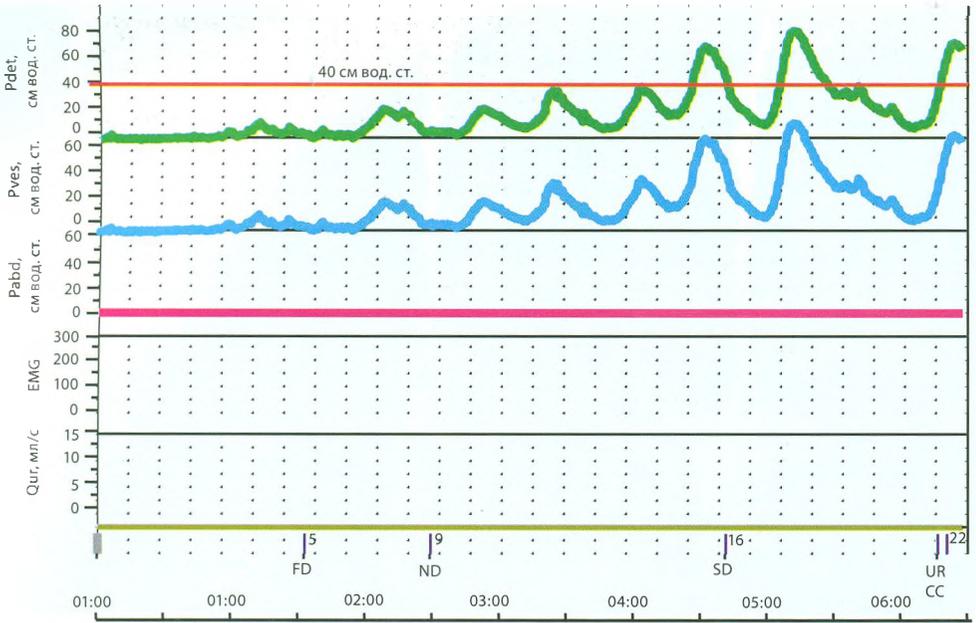


Рис. 36.5. Цистотонограмма ребенка А. Детрузорное пороговое давление в точке истечения мочи — 72 см вод. ст. (норма 8–40 см вод. ст.)

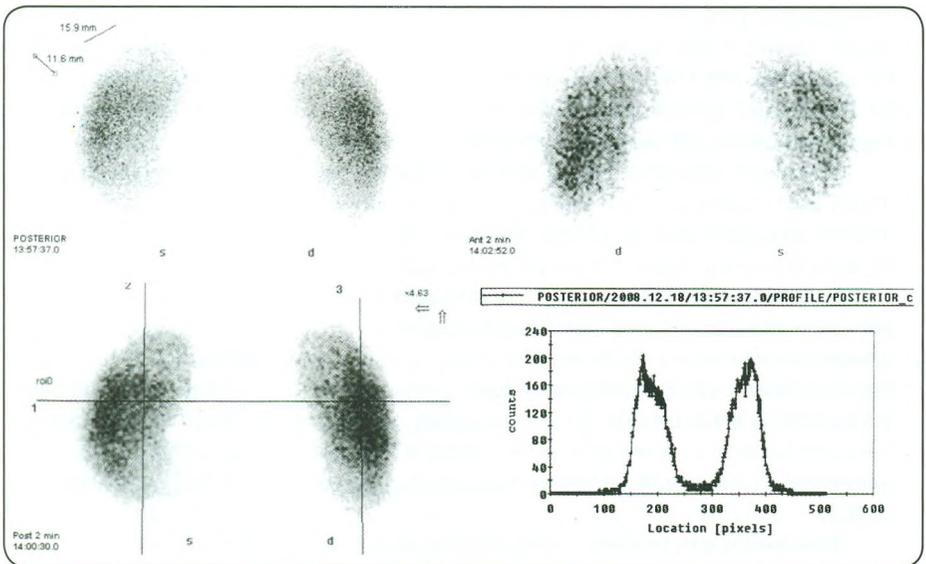


Рис. 36.6. Статическая нефросцинтиграмма А. (слева — 1 очаг склероза в проекции верхней чашечки, справа — 2 очага, в проекции лоханки и у нижнего полюса)

Таким образом, наличие у детей энуреза вызывает медицинские и социальные проблемы. Именно поэтому, несмотря на постепенное уменьшение больных энурезом с возрастом, дети должны получать соответствующее лечение. Нефрологам приходится чаще сталкиваться с причинами энуреза, зависящими от дисфункции вазопрессина, и применять для лечения минирин, а также с больными, где основой патологии бывает врожденная аномалия спинного мозга и гиперактивный мочевого пузыря. В этих случаях должны использоваться средства антихолинергического плана, в частности дриптан или новый препарат альфузосин. Во всех случаях требуется разностороннее обследование ребенка и использование в лечении режимных и диетических мер.

Глава 37

СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ. ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ИНВАЛИДНОСТИ ПРИ НЕФРОПАТИЯХ

Г.А. Маковецкая, Л.И. Мазур

За последние годы число детей-инвалидов в России постоянно увеличивается [Вельтищев Ю.Е., 2000; Баранов А.А., 2003; Маковецкая Г.А. и др., 2006]. По-видимому, в большой мере это связано с ухудшением здоровья населения и детского в том числе, с увеличением хронических заболеваний, врожденной и наследственной патологии. Однако не все нуждающиеся в оформлении инвалидности имеют такую возможность. По данным В.И. Каграманова (1996), при хронических заболеваниях ОМС реальное оформление инвалидности соотносится с числом нуждающихся как 1:4. Причиной повышения уровня инвалидности является также улучшение диагностики и увеличение числа обращений по поводу установления инвалидности. Это подтверждается по всем видам расстройств и заболеваний и связано во многом с социальными факторами.

Понятия, используемые в нормативно-правовых актах, посвященных детской инвалидности

Ребенок-инвалид — это ребенок в возрасте до 18 лет с отклонениями в физическом и/или умственном развитии, имеющий ограничение жизнедеятельности, обусловленное врожденными, наследственными, приобретенными заболеваниями, следствиями травм.

Ограничение жизнедеятельности — полная или частичная утрата лицом способности или возможности осуществлять самообслуживание, самостоятельно передвигаться, ориентироваться, общаться, контролировать свое поведение, обучаться и заниматься трудовой деятельностью.

Социальная защита инвалидов — система гарантированных государством экономических, социальных и правовых мер, обеспечивающих инвалидам условия для преодоления, замещения (компенсации) ограничений жизнедеятельности и направленных на создание им равных с другими гражданами возможностей участия в жизни общества.

Медико-социальная экспертиза — определение в установленном порядке потребностей освидетельствованного лица в мерах социальной защиты, включая реабилитацию, на основе оценки ограничений жизнедеятельности, вызванных стойким расстройством функций организма.

Реабилитация инвалидов — это система медицинских, психологических, педагогических, социально-экономических мероприятий, направленных на устранение или возможно более полную компенсацию ограничений жизнедеятельности, вызванных нарушением здоровья со стойким расстройством функций организма.

Согласно концепции ВОЗ, поводом для установления инвалидности у детей является не утрата трудоспособности, как у взрослых, и не сама болезнь или травма, а их последствия, проявляющиеся в виде нарушения той или иной психологической, физиологической или анатомической структуры или функции, приводящего к ограничению жизнедеятельности и социальной недостаточности.

В настоящее время основным государственным документом, действующим в нашей стране, является *Приказ Министерства здравоохранения и социального развития от 22 августа 2005 г. № 535 «Об утверждении классификаций и критериев, используемых при осуществлении медицинской экспертизы граждан Федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы»*, а также *Постановление Правительства Российской Федерации от 07.04.2008 г. № 247 «О внесении изменений в правила признания лица инвалидом»*.

Характеристика последствий болезни. *Нарушения* — это любая потеря или аномалия психологической, физиологической или анатомической структуры или функции в контексте оценки здоровья. В принципе, нарушение — это внешнее проявление патологического состояния и представляет собой расстройство на уровне органа.

Применительно к болезням органов мочевой системы могут быть отнесены:

- нарушения функций почек — основной вид нарушений;
- нарушения психических функций при сложных генетических синдромах, включающих патологию почек;
- нарушения сенсорных функций (зрения, слуха при синдроме Альпорта);
- нарушения двигательных функций туловища, конечностей, координации движений при тяжелых рахитоподобных изменениях у детей с тубулопатиями почек.

При комплексной оценке различных показателей, характеризующих *стойкие нарушения функций* организма человека, выделяются четыре степени их выраженности:

- 1-я степень — незначительные нарушения;
- 2-я степень — умеренные нарушения;
- 3-я степень — выраженные нарушения;
- 4-я степень — резко выраженные нарушения.

Ограничение жизнедеятельности — любое ограничение или отсутствие (в результате нарушения) способности осуществлять деятельность способом, считающимся нормальным для данного возраста. Эксперты ВОЗ предупреждают, что при попытке применить понятие ограничения жизнедеятельности следует выражаться осторожно. Более краткое определение ограничения жизнедеятельности применительно к ребенку — это отклонение от возрастной нормы жизнедеятельности ребенка вследствие нарушения здоровья, которое характеризуется ограничением способности осуществлять самообслуживание, передвижение, ориентацию, общение, контроль за своим поведением, обучением, игровой и трудовой (с 14 лет) деятельностью.

При заболеваниях ОМС возможны следующие ограничения жизнедеятельности:

- отсутствие, потеря способности к самообслуживанию;
- к самостоятельному передвижению;
- способности к обучению в обычных условиях;
- способности к трудовой деятельности.

Социальная недостаточность — такой недостаток данного индивида, который связан с нарушением или ограничением жизнедеятельности, при котором человек может выполнять лишь ограниченно или не может выполнять совсем обычную для его положения роль в жизни (в зависимости от возраста, пола, социального и культурного положения). Пример тому: ребенок с ХПН на заместительной почечной терапии имеет ограничения физической независимости, способности заниматься обычной деятельностью.

Постановление Правительства Российской Федерации от 20.02.2006 г. № 95 определяет порядок и условия признания лица инвалидом. При этом гражданину в возрасте до 18 лет присваивается категория «ребенок-инвалид». Категория «ребенок-инвалид» устанавливается на 1 или 2 года либо до достижения гражданином возраста 18 лет. В Постановление Правительства РФ от 07.04.2008 г. № 247 внесены изменения в Правила признания лица инвалидом. Инвалидность устанавливается без указания сроков освидетельствования категории граждан «ребенок-инвалид» до достижения возраста 18 лет при наличии необратимых морфологических изменений, нарушений функций органов и систем. Применительно к заболеваниям почек и их последствиям можно отнести: злокачественные новообразования (с метастазами и рецидивом после радикального лечения); 1–3-ю степень, терминальную стадию ХПН.

Примеры *критериев перевода на инвалидность* детей с различными заболеваниями ОМС по М.Ц. Коробову (2003) (сведения даются по МКБ-10):

Аплазия (агенезия) почки врожденная. Рубрика МКБ-10 — Q60. Критерии инвалидности: первые признаки формирования ХПН.

Ацидоз почечный канальцевый. МКБ-10: N25.8. Критерии инвалидности: ХПН, выраженные деформации костей и патологические переломы.

Гломерулонефрит хронический. МКБ-10: N03. Критерии инвалидности: признаки ХПН. Необходимость постоянного использования иммуносупрессантов для поддержания ремиссии болезни.

Гемолитико-уремический синдром. МКБ-10: D59.3. Критерии инвалидности: развитие ОПН и ХПН.

Нефрит наследственный (синдром Альпорта). МКБ-10: Q87.8. Критерии инвалидности: ХПН (1–3-й степени), значительное снижение слуха, зрения.

Нефронофтиз. МКБ-10: Q61.5. Критерии инвалидности: ХПН (1–3-й степени), значительное снижение зрения.

Нефротический синдром. МКБ-10: N04. Критерии инвалидности: первичный НС врожденный, инфантильный и НСМИ. Определение инвалидности возможно сразу при установлении диагноза. При НС, развивающемся у больных с гломерулонефритом (ХПН 1–3-й степени). При вторичном НС, связанном с различными системными заболеваниями критерии инвалидности определяются как по основному заболеванию, так и по функциям почек.

Поликистоз почек. МКБ-10: Q1.2. Критерии инвалидности: ХПН 1–3-й степени, АГ, не поддающаяся лечению.

ХПН. МКБ-10: N18. Критерии инвалидности: ХПН 1–3-й степени и тХПН при любом заболевании почек.

Почечная глюкозурия. МКБ-10: E74.8. Критерии инвалидности: часто рецидивирующие гипогликемические состояния, сопровождающиеся задержкой развития.

Почечный диабет несахарный. МКБ-10: N25.1. Критерии инвалидности: задержка физического и психомоторного развития. Частые приступы обезвоживания с развитием угрожающей жизни состояний.

Рахитоподобные заболевания (витамин D-зависимый рахит 1-го типа, МКБ-10: N25.0; витамин D-зависимый рахит 2-го типа, МКБ-10: N25.0). Критерии инвалидности: выраженные деформации костей, особенно нижних конечностей, нарушающие моторное развитие ребенка и сопровождающиеся болевым синдромом.

Де Тони–Дебре–Фанкоши синдром. Рубрика МКБ-10: E72.0. Критерии инвалидности: первые признаки формирования ХПН.

Почечный диабет солевой. МКБ-10: N25.1. Критерии инвалидности: задержка физического, психомоторного развития. Частые приступы гипонатриемии с развитием угрожающих жизни состояний.

Тубулопатии (к вышеперечисленным необходимо добавить глицинурию, ксантинурию, Барттера синдромы, Лоу-синдром). Критерии инвалидности: первые признаки формирования ХПН, потеря зрения. Нарушение интеллекта.

Уролитиаз. МКБ-10: N20–N23. Критерии инвалидности: первые признаки формирования ХПН.

Пиелонефрит. МКБ-10: N11.0–N11.1. Критерии инвалидности: при пиелонефрите показано определение инвалидности детям со снижением функции почек, а также без ХПН, но частыми обострениями (более 2 раз в год), с высокой степенью активности процесса, развивающегося при наличии обструктивной уropатии.

Комментарии к реабилитации детей-инвалидов. Реализация федеральных программ «Дети России», «Дети-инвалиды», национального проекта «Здорово-

вье» позволило создать систему организации медицинской, психологической, педагогической, социальной реабилитации детей-инвалидов и их семей [Маковецкая Г.А. и др., 1998; Стуколов Т.И. и др., 2002; Бондарь И.В., 2004].

Медицинская реабилитация включает высокотехнологические диагностические мероприятия и метафилактику болезней ОМС. Медицинская реабилитация сочетается с психологической поддержкой пациента и семьи в трудной жизненной ситуации.

Элементы *психологической реабилитации* органично входят в педагогическую, а трудотерапия детей и подростков с ограниченными возможностями может стать основой для выбора профессии соответственно тому, что может выполнить пациент.

Важнейший аспект реабилитации — *юридическая реабилитация*. Она призвана обеспечить легитивность всех составляющих процесса реабилитации, дать государственные гарантии их полного объема каждому нуждающемуся. Цель — привести в соответствие международным, нормам и нормам общечеловеческой морали все действия в отношении к данной категории членов общества.

Социальная реабилитация подразделена:

- на социально-средовую ориентацию — ориентация общества на инвалида и обучение инвалида жизни в предлагаемых обществом условиях;
- социально-бытовую адаптацию: организация микросреды (в домашних или приближенных к домашним условиям) с учетом имеющихся нарушений.

Оценка прогноза реабилитации:

1. «Возможно выздоровление» — ограничение жизнедеятельности уменьшается и ожидается выздоровление без каких-либо ограничений в жизнедеятельности. Это нередко относится к пациентам с рахитоподобными изменениями при тубулопатиях, у которых в течение нескольких лет реабилитации двигательные нарушения нивелируются. Кроме того, инвалидность может быть снята у детей с НСМИ при сохранении более 5 лет клинико-лабораторной ремиссии без нарушения функций почек; однако следует помнить, что рецидивы ГН с НС возможны и через 10 и более лет полной ремиссии.
2. «Возможно улучшение» — ограничение жизнедеятельности имеет место, но оно уменьшается, в результате ожидается остаточное ограничение деятельности.
3. «Стабильное состояние» — устойчивое ограничение без перспектив на изменение. Относится к пациентам с ХПН, на консервативном этапе лечения.
4. «Неблагоприятный прогноз» — остается нарастание ограничения жизнедеятельности, несмотря на принимаемые меры. Применительно к пациентам с терминальной ХПН, к пациентам с врожденным и инфантильным НС, со сложными генетическими синдромами, включающими поражение почек.
5. «Неопределенный прогноз» — на данном этапе динамику ограничения жизнедеятельности определить невозможно.

Детская инвалидность вследствие заболеваний ОМС и ее место в структуре общей инвалидности у детей. Дальнейшее совершенствование профилактических технологий в педиатрии неразрывно связано с анализом региональных аспектов детской инвалидности. Важность обращения внимания на детскую инвалидность может быть рассмотрено на примере г. Самары [Маковецкая Г.А. и др., 1998; Стуколова Т.И. и др., 2002].

По данным государственной статистики, в 1999 г. в Самарской области было зарегистрировано 10 768 детей-инвалидов, в конце 2007 г. 11 254 ребенка имели статус инвалида. На 10 000 детского населения в 1999 г. приходилось 167,7 детей с ограниченными возможностями, в 2007 г. — 200,0 (рис. 37.1). Можно сказать, что произошла некоторая стабилизация детской инвалидности в регионе. На других территориях, в частности в Оренбургской области, этот показатель выше [Павловская О.Г., Перепелкина Н.В., 2007]. На рис. 37.2 представлен возрастной состав детей-инвалидов.

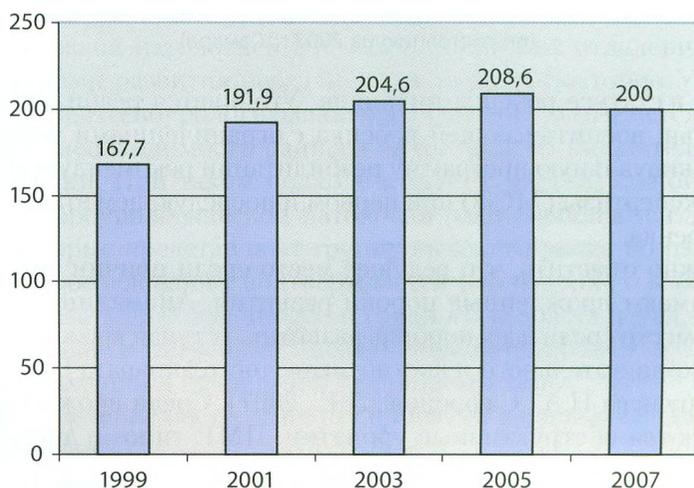


Рис. 37.1. Динамика показателя детской инвалидности и его прирост за 1999–2007 гг. (на 10 000 детского населения)

Более всего привлекают к себе внимание государства дети-инвалиды вследствие заболеваний нервной системы, психических расстройств, врожденных пороков развития. Однако не менее актуальны и вопросы, связанные с детской инвалидностью вследствие заболеваний ОМС. С одной стороны, в структуре заболеваемости детей России болезни ОМС занимают 9-е место [Бондарь И.В. и др., 2008]. С другой стороны, исследователи подчеркивают рост заболеваний мочеполовой системы у детей и подростков, особенно хронических форм [Игнатов М.С., Коровина Н.А., 2007]. Показатель распространенности болезни мочеполовой системы в 2002 г. в Самарской области составил 62%, в 2006 — 68,8%, в 2007 — 84,9%. Анализ динамики инвалидности осуществляется на основании специальных карт. С помощью анкет изучаются элементы качества жизни детей,

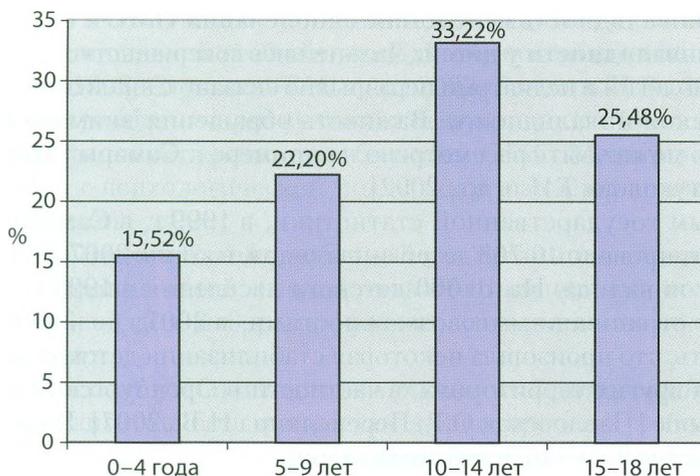


Рис. 37.2. Распределение детей-инвалидов по возрастным группам (по состоянию на 2007 г., Самара)

находящихся в статусе ребенка-инвалида. Уточняется реабилитационная активность семьи, воспитывающей ребенка с ограниченными возможностями. Обычно индивидуальную программу реабилитации рекомендует бюро медико-социальной экспертизы (МСЭ) при первом и последующем этапах освидетельствования ребенка.

Очень важно отметить, что ведущее место среди причин детской инвалидизации занимают врожденные пороки развития. Аномалии развития ОМС занимают 3-е место среди всех пороков развития, уступая врожденным порокам сердца, опорно-двигательного и костно-мышечного аппарата [Маковецкая Г.А. и др., 2006; Хрущева Н.А., Сафронова Л.Е., 2007]. Среди врожденных пороков чаще встречаются обструктивные уропатии, ПМР, гипо- и дисплазии почек, ПКБ.

В табл. 37.1 представлена доля болезней ОМС, приводящих к детской инвалидности, в общей популяции детей-инвалидов за период 1999–2007 гг. на примере Самары.

Таблица 37.1

Болезни мочеполовой системы как причина детской инвалидности в общей популяции детей-инвалидов за период 1999–2007 гг.

	Год									
	1999		2001		2003		2005		2007	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Общая популяция	10 768	100	13 394	100	13 280	100	12 582	100	11 254	100
С болезнями мочеполовой системы	293	2,7	372	2,77	317	2,4	283	2,24	201	1,78

Абсолютное число детей-инвалидов вследствие болезней почек увеличивалось до 2002 г., после чего отмечена тенденция к снижению доли детей-инвалидов с заболеваниями ОМС в общей популяции детей-инвалидов. В настоящее время проведение УЗИ брюшной полости детям 1-го месяца жизни включено в «Стандарт диспансеризации детей 1-го года жизни» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, что позволяет уже в антенатальный период выявить тяжелые заболевания ОМС.

Организационные мероприятия и профессиональная тактика врача в оказании специализированной помощи новорожденным с врожденной нефроурологической патологией осуществляются следующим образом.

1-й этап — участие уролога в перинатальном консилиуме при пренатальной диагностике врожденной аномалии. При выявлении пороков развития ОМС родители информируются об этом. Абсолютными показаниями к прерыванию беременности и элиминации плода являются такие пороки, как экстрофия мочевого пузыря, клапан задней уретры.

2-й этап — мониторинг урологом и нефрологом — пациентов с выявленной уронефрологической патологией в неонатологических отделениях. Новорожденным с пороками развития через 48 ч проводится повторно УЗИ брюшной полости, затем рентгеноурологическое обследование. Уточняется характер порока развития, необходимость раннего оперативного вмешательства при наличии обструкции. При таком подходе к ante- и постнатальной диагностике врожденной нефроурологической патологии рано выявляются дети с дисплазией почек, которые представляют группу высокого риска по развитию ХПН. При подобном обследовании подтверждается наблюдение о выявлении ХБП, начиная с периода новорожденности и грудного возраста детей. Многие дети, не нуждаясь в непосредственном оперативном вмешательстве, требуют динамического наблюдения и проведения нефропротекции.

3-й этап — лечение обструктивных уропатий в первые месяцы жизни в отделениях урологии.

4-й этап — реабилитация детей. Решается вопрос об инвалидности.

Инвалидность вследствие патологии мочевой системы в табл. 37.2 сопоставлена с ведущими классами болезней, явившихся причиной инвалидизации детей.

Таблица 37.2

Ведущие классы болезней в структуре детской инвалидности из расчета числа случаев на 10 000 детского населения

Классы болезней	Показатель детской инвалидности	
	2003 г.	2007 г.
Болезни нервной системы	4,26	4,34
Врожденные аномалии развития, хромосомные болезни (многие из этих заболеваний имеют и врожденный дефект органов мочевой системы)	3,45	4,16
Психические расстройства	3,67	4,20
Болезни мочеполовой системы (как изолированная патология)	0,49	0,35

Наблюдения показывают, что хотя болезни ОМС и встречаются в качестве причины инвалидности ребенка почти в 10 раз реже, чем болезни нервной системы, тем не менее для общества этот контингент детей очень важен, так как заболевания почек, прогрессируя, ведут к развитию ХПН (см. главу 33).

Из табл. 37.3 следует, что распространенность детей-инвалидов с патологией ОМС наиболее высока в возрасте 5–8 и 14–15 лет. В возрасте 5–8 лет преобладает врожденная и наследственная патология почек, в 14–15 лет — приобретенная, как причина развития ХПН. Преобладают мальчики, как в общей популяции детей-инвалидов, так и среди пациентов с патологией мочеполовой системы в отдельные возрастные промежутки. Проведение нами экспертизы причин инвалидности детей вследствие болезней почек выявило лидирующую роль врожденной патологии (73%) (табл. 37.4).

Таблица 37.3

Распространенность детей-инвалидов с патологией ОМС в Самарской области на 10 000 детского населения (по состоянию на 2007 г.)

	Возраст, лет				
	0–4	5–8	9–13	14–15	16–17
В общей популяции	120,0	204,3	219,7	237,3	263,5
Болезни мочеполовой системы	3,6	5,5	5,2	5,4	4,8

Таблица 37.4

Нозологическая структура детской инвалидности вследствие заболеваний мочевой системы по Самарской области

Характер патологии	Количество детей, %
Врожденная и наследственная патология почек	74
Гломерулярная приобретенная патология	22
Нефробластома	3
Как следствие ОПН	1

Анализ социальных особенностей семей, воспитывающих детей с ограниченными возможностями вследствие заболеваний почек, на основе изучения карт ребенка-инвалида выявляет ряд проблем:

- наличие ребенка-инвалида в семье — одна из причин разводов:
 - 21% семей обычно неполные;
 - в 4% случаев в семьях воспитываются дети-сироты;
- в полной семье чаще работает один родитель (преимущественно мужчина);
- серьезные материальные трудности испытывают 65% семей, воспитывающих ребенка-инвалида;
- дети и родители отмечают дефицит общения детей со сверстниками;
- 36% детей-инвалидов обучаются на дому;
- 48% матерей, имеющих детей-инвалидов, не работают или не имеют постоянной работы.

Согласно опросу матерей, более половины из них не знают о наличии индивидуальной программы реабилитации. Системный подход к реабилитации ребенка-инвалида строится на принципах междисциплинарности, непрерывности и преемственности в организации единого реабилитационного пространства, на сочетании медицинских и психосоциальных сторон восстановительного процесса.

Серьезные психологические проблемы возникают у детей с инвалидностью. В 6–10 лет дети уже ощущают свою неполноценность и несостоятельность, оказавшись в чрезмерной зависимости от родителей и медицинских работников. Страдают и другие, здоровые дети из семьи. Имеются трудности в получении образования.

Таким образом, инвалидность детей вследствие заболеваний ОМС остается острой медико-социальной проблемой, касающейся всех возрастных периодов детства, всех членов семьи ребенка-инвалида. Поэтому нефропротективная стратегия должна проводиться начиная с антенатального периода при наличии врожденной и наследственной патологии почек. Приоритетным направлением в профилактике детской инвалидности остается дальнейшее развитие ante/перинатальной помощи; единая система разработки и внедрения образовательных программ для семьи и детей с ограниченными возможностями.

Хроническая почечная недостаточность у детей — главный критерий перевода ребенка на инвалидность.

Развитие симптомокомплекса ХПН, особенно терминальной стадии, способствует превращению чисто медицинской патологии в сложную медико-социальную проблему.

Частота развития ХПН у детей, по разным данным, широко колеблется. В Самарской области частота развития ХПН (включая тХПН) составляет 50 человек на 1 млн детского населения. В Санкт-Петербурге — 76 на 1 млн детского населения [Архипов В.В. и др., 2006]. Эти показатели близки к мировым данным.

Анализ этиологической структуры ХПН и комплекса социальных вопросов по материалам детского областного нефрологического центра на базе Самарской областной клинической больницы имени М.И. Калинина за период 1992–2006 гг. в данной главе «Детской нефрологии» выбран в качестве примера патологии в крупном областном центре. Наблюдение осуществлялось за 42 детьми с ХПН в возрасте от 4 мес. и до 18 лет. При социологическом анализе, включающем элементы качества жизни, разработана анкета для детей и/или их родителей, в которой учитывались рекомендации ВОЗ. Анкетирование проведено у детей-инвалидов, находящихся на диализной терапии и/или их родителей. Физическое состояние ребенка оценивалось по антропометрическим показателям (масса тела, рост), учитывался диапазон физической активности ребенка, состояние эмоциональной сферы, уровень самостоятельности и социального функционирования (общественная жизнь).

Анализ этиологической структуры ХПН, как и ранее анализ инвалидности у детей, показывает, что для ее профилактики необходимо совершенствование пренатальной и ранней постнатальной диагностики врожденных пороков и на-

следственной патологии развития ОМС, которые служат основой для раннего формирования ХПН (табл. 37.5).

Таблица 37.5

Причины ХПН у детей и подростков (по материалам областного нефрологического центра, Самара)

Патология	Число больных	
	абс.	%
Врожденные пороки развития мочевой системы, наследственная патология почек	26	62
Поликистоз почек	3	7,1
Хронический ТИН как исход ГУС	7	16,7
Хронический гломерулонефрит	5	11,9
Амилоидоз	1	2,3
Всего	42	100

При рандомизации детей по возрасту отмечена равная частота развития ХПН у детей раннего (25%), дошкольного возраста (25%) и преобладание детей школьного возраста (50%) (рис. 37.3).

При отсутствии ранней пре- и постнатальной диагностики таких врожденных заболеваний, как различные варианты дисплазии почек, наследственной патологии, выявление ХПН происходит уже поздно в дошкольном и школьном возрасте. Изменения в моче, как правило, скудные или отсутствуют, и на первый план выступают такие синдромы, как анемия, изменения со стороны сердечно-сосудистой и костной системы, метаболический ацидоз (см. главы 28, 32).

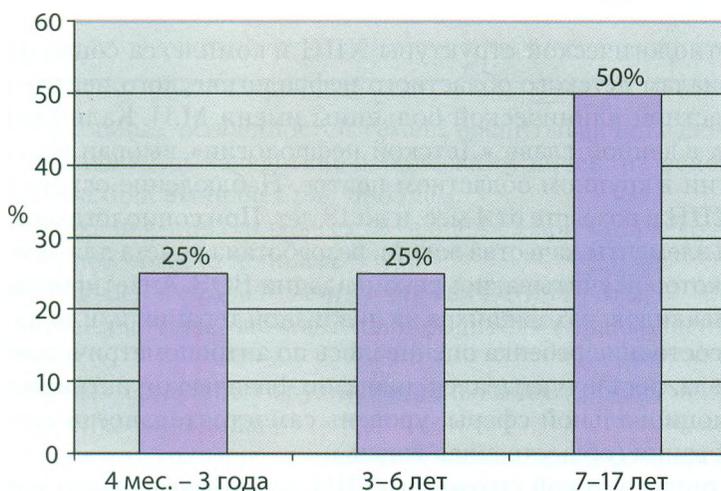


Рис. 37.3. Возрастной состав детей с ХПН

Каждый ребенок, находящийся на лечении в рамках программы хронического диализа, должен подготавливаться для проведения почечной трансплантации [Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е., 1989]. Переход на диализную терапию — качественно новый этап жизни для семьи и ребенка. Необходимо адаптироваться к новым условиям в связи с регулярным проведением программного ГД или постоянного амбулаторного ПД; психологически принять новую жизненную ситуацию и необходимость трансплантации почек, вести поиск родственной почки или других вариантов трансплантации. Нередко семья переезжает в Москву или другой центр трансплантации почки детям. Большие трудности возникают в семье, где есть ребенок раннего возраста с ХПН, в связи с тем что трансплантацию почек таким детям в нашей стране стали проводить недавно и требуется длительный период специальной подготовки ребенка (до 9–10 кг массы ребенка) к проведению трансплантации. Помогает в решении сложных медико-социальных вопросов на диализной терапии позитивный настрой родителей и самого ребенка, психологическая адаптация пациентов к новому качеству жизни, умение жить в сложной жизненной ситуации.

Значимое отставание массо-ростовых показателей на 2–3 года и более (менее 25-го перцентиля) по сравнению со своими сверстниками проявляется у тех, у кого ХПН сформировалась в раннем и дошкольном возрасте, и преимущественно у пациентов, начавших получать диализную терапию в конце 90-х гг. XX в., в начале 2000 г. Эти дети не все и не постоянно получали на этапе малобелковой диеты кетостерил, что в настоящее время является обязательным бесплатным мероприятием. Это дает возможность избежать белково-энергетической недостаточности и значительного отставания массо-ростовых показателей, задержки в половом развитии. У половины детей с ХПН при своевременном и правильном проведении заместительной терапии антропометрические параметры укладываются в границы нормы, т.е. между 25-м и 75-м перцентилями. Диапазон физической активности ограничен у всех пациентов в силу «привязанности» к регулярному проведению заместительной почечной терапии. У большинства из них отмечена эмоциональная нестабильность, тревожность, депрессия и аутизм. Только у единичных больных преобладали положительные эмоции, высокая самооценка. Обучение у большинства детей «надомное», и немногие из них в возрасте 15–17 лет ходят в школу.

Наиболее серьезные осложнения отмечаются со стороны костно-мышечной системы (диффузный остеопороз), фосфорно-кальциевого обмена, вплоть до спонтанных переломов шейки бедра, развития рахитоподобных изменений. Со стороны ССС наблюдались появление АГ, сердечной недостаточности. Известно, что в настоящее время взрослые больные ХПН погибают не столько от «смерти почки», сколько от развившихся сердечно-сосудистых осложнений. Однако при правильном ведении таких больных удается провести не только диализную терапию, но и почечную трансплантацию.

Девочка Л., 17 лет. До 7 лет росла и развивалась нормально. Затем, заметно для родителей и самого ребенка сформировались признаки ХПН,

основой которых была врожденная кистозная дисплазия почек. Первое, на что обратили внимание родители, — резкая бледность ребенка. Обследование по поводу анемии выявило и другие признаки ХПН: отставание в массо-ростовых показателях, гиперазотемию, наличие метаболического ацидоза. С 8 лет (с 1998 г. и по июнь 2007 г.) находилась на диализе. Девочка была приглашена в институт трансплантации органов Москвы, однако родственная трансплантация почки была невозможной. В связи с открытием центра трансплантации органов в клиниках Самарского государственного медицинского университета девочка была введена в регистр и «лист ожидания». В 16 лет пациентка имела рост 145 см, массу тела 38 кг. Все эти годы помимо заместительной терапии она получала кетостерил, эритроцитим, гипотензивные и кардиотропные препараты, кальций и витамин D₃. Во время применения хронического ГД наблюдались сердечно-сосудистые осложнения (АГ, кардиомегалия, сердечная недостаточность), что являлось следствием структурных и функциональных изменений ССС при развитии тХПН. С переходом на ПД, а также в результате медикаментозной коррекции эти осложнения нивелировались. На всем протяжении пребывания ребенка на заместительной терапии мать обеспечивала девочке относительно высокое качество жизни, не соответствующее тяжести ее состояния. Девочка училась и окончила среднюю школу (по индивидуальной программе), вместе с мамой посещала концерты, театр, общалась с подругами, родственниками. У нее преобладали положительные эмоции. Она дружелюбна, приветлива, не склонна к депрессии. Проведенный специфический тест на тревожность (Ч.Д. Спилберга и Ю.Л. Ханина) показал умеренно выраженную реактивную и личностную тревожность. Специфическая проблема — задержка роста, но она имеет и конституционный характер. Менархе — в 16 лет. В июне 2007 г. в центре трансплантации органов в клинике Самарского государственного университета ей проведена трансплантация донорской почки. В настоящее время самочувствие пациентки удовлетворительное. Функция трансплантированной почки нормальная. Готовится продолжить образование в среднем учебном заведении.

Таким образом, даже при очень тяжелом заболевании и длительной диализной терапии в условиях областного города возможно ведение больного с тХПН и получение хорошего результата при почечной трансплантации.

Крайне актуальная задача, которая позволит приостановить рост числа инвалидов с ХПН, требующих начала проведения заместительной почечной терапии, — широкое внедрение во всех регионах программ массового обследования населения для выявления ранних стадий ХБП и проведения нефропротективных мероприятий. Это позволит уменьшить груз социальных проблем, которые испытывают семья и больной ребенок.

В отдельных регионах, например в Самарской области, разрабатывается «Концепция развития заместительной почечной терапии и нефрологической помощи населению» в перспективе на несколько лет, в создании которой принимают участие нефрологи, специалисты по ЗПТ. Суть этой концепции — в раннем выявлении и предупреждении прогрессирования ХПН как у взрослых, так и у детей. Адаптация детей-инвалидов вследствие заболеваний ОМС в социуме — не до конца решенная проблема. Деятельность органов здравоохранения

в отношении детей-инвалидов направлена на выполнение «Программы государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи детям, обеспечения доступности и высокого качества медицинской помощи». Однако проблемы социального плана, связанные с поддержкой семьи с ребенком в стадии тХПН, решены не в полном объеме, особенно когда семья имеет низкий социальный статус, а ребенок с ХПН — раннего возраста. Опыт мировой нефрологии должен помочь решению этой проблемы и в России.

Глава 38

ОРГАНИЗАЦИЯ ДЕТСКОЙ НЕФРОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ

А.А. Вялкова

Хронические болезни почек взрослых — это заболевания, которые в большинстве случаев начинаются в детском возрасте. Поэтому проблема максимально полного охвата детского населения диспансеризацией должна решаться в нефрологическом плане как задача профилактики различных заболеваний ОМС, предупреждения их хронизации и прогрессирования [Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е., 1989].

Создание нефрологической службы в России относится к началу 70-х гг. XIX в. В Москве и Ленинграде (ныне Санкт-Петербург) создана «модель» детской нефрологической службы, включающая поликлинику, специализированные нефрологические стационары, отделения детского ГД и почечной трансплантации, санаторной и санаторно-курортной службы (рис. 38.1).

Уже в 1980 г. Э.М. Дегтярева с соавт. сообщили об организации первого однодневного стационара в МНИИ П и ДХ МЗ РСФСР. Опыт его работы позволил издать в 1983 г. соответствующие методические рекомендации.

Однодневный стационар — форма медицинского обслуживания, позволяющая за короткий срок оказать диагностическую и лечебную помощь на догоспитальном этапе, не отрывая детей от семьи, детского коллектива и снизить стоимость медицинского обслуживания. Показания для обследования в однодневном стационаре: случайно выявленные патологические изменения в моче, наличие у ребенка 2 и более положительных признаков селективного скрининга, обследование в порядке катamnестического наблюдения за детьми с ранее установленным диагнозом заболеваний ОМС, в том числе ГН и ПиН при 0–1-й степени активности процесса, врожденными и наследственными нефропатиями без признаков ХПН.

Противопоказания к направлению детей в однодневный стационар: ГН, ПиН при 2–3-й степени активности, наличие почечной недостаточности и АГ. При наличии этих противопоказаний дети нуждаются в обследовании в специ-

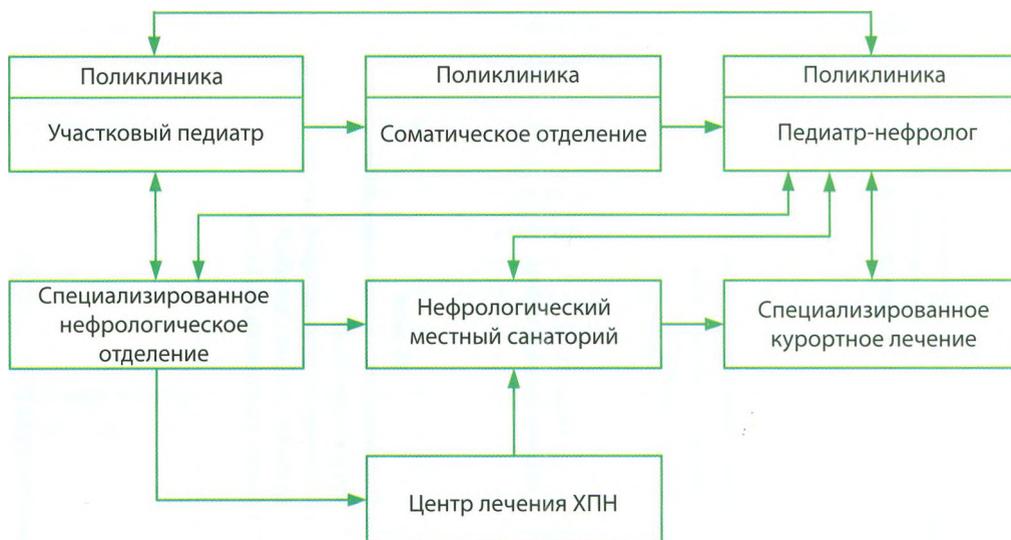


Рис. 38.1. Организация детской нефрологической службы

ализированной клинике. Диспансерное (катамнестическое) наблюдение и лечение возможно под контролем врача в однодневном стационаре, который должен быть развернут на базе многопрофильной больницы и подкреплён всей необходимой службой и консультациями специалистов.

С 80-х гг. XX в. в различных регионах РФ функционирует специализированная система организации медицинской помощи детям с заболеваниями ОМС которая построена по принципу многоэтапности и преемственности между ее отдельными звеньями [Игнатова М.С., Коровина Н.А., 1985; Вялкова А.А., 1989]. Детская нефрологическая служба развивалась на многих территориях РФ по трем направлениям: создание материально-технической базы с увеличением коечного фонда; первичная подготовка и профессиональная переподготовка кадров; совершенствование организации оказания и управления специализированной помощью. В данной главе обращено внимание на детскую нефрологическую службу Оренбурга и области (рис. 38.2).

Центральной фигурой в организации диагностического и лечебного процесса у детей с нефрологическими заболеваниями является *районный детский нефролог*. Основными функциями районного нефролога определены:

- консультативная и лечебная помощь;
- контроль за активным выявлением больных с заболеваниями ОМС;
- организационно-методическая работа;
- контроль за планированием диспансерного наблюдения за больными с заболеваниями ОМС участковыми педиатрами и качеством его проведения;
- координация этапного лечения детей с заболеваниями ОМС.

Для осуществления организационно-методической работы детского нефролога унифицирована документация, которая позволила стандартизировать

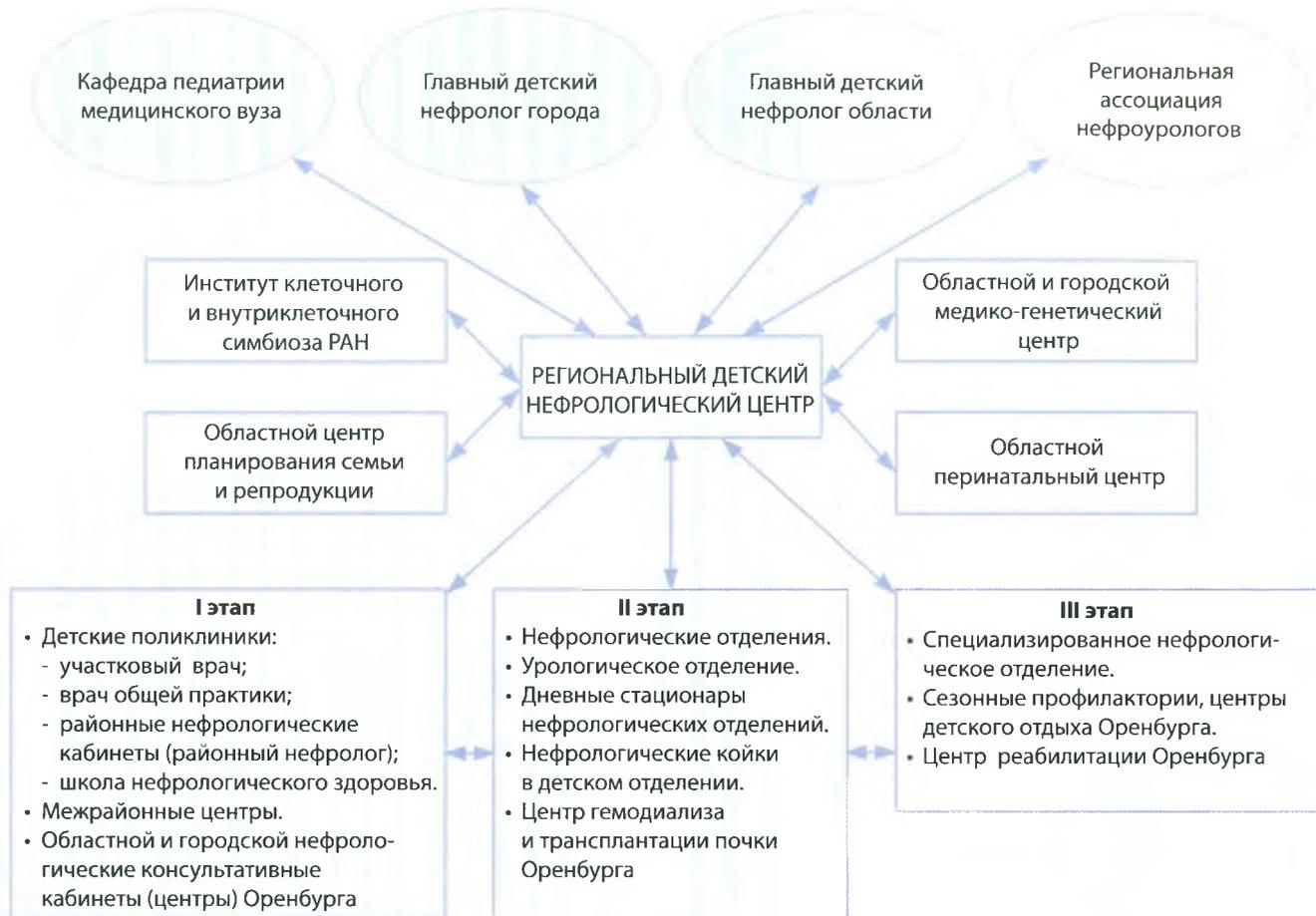


Рис. 38.2. Организационная схема детской нефрологической службы Оренбурга (1997–2008 гг.)

амбулаторную карту нефрологического больного. В кабинете детского нефролога должны быть собраны необходимые методические материалы: по этапному наблюдению детей с патологией почек, карта кратности диспансеризации детей с различными формами нефропатий, схемы по сбору анамнеза и обследования больных, показания к стационарному и санаторному лечению детей с патологией ОМС. У районного нефролога ведется журнал амбулаторного приема больных, журналы стационарного обслуживания, а также пребывания в санатории и тетрадь санпросветработы. Контроль за активным выявлением больных с нефро- и уропатиями предполагает постепенное внедрение скрининга. Первым этапом может служить регулярное исследование мочи и уровня АД у детей из семей, где уже имеются больные с нефропатиями. Однако предполагается и обращение внимания на наличие MAP, частые жалобы на боли в животе и другие проявления селективного скрининга.

Консультативная помощь районного нефролога состоит в наблюдении за вновь выявленными больными, а также за детьми, у которых подозревается заболевание ОМС, до их обследования в стационаре. Он должен наблюдать за детьми, прошедшими стационарное обследование при установлении диагноза почечного заболевания в порядке контроля за проведением лечения участковыми врачами. Нефролог непосредственно ведет наблюдение за детьми с нефропатиями, которые протекают тяжело и с нарушением функционального состояния почек; он осуществляет направление больных в стационар или санаторий. Консультативная помощь детским нефрологом осуществляется в базовой поликлинике района и в консультативном центре.

Районный нефролог играет главную роль при проведении преемственного наблюдения за детьми с патологией ОМС, поэтому он должен быть специалистом высокого класса. Он должен знать не только клинико-лабораторные особенности течения различных нефропатий, но и в контакте с рентгенологом «читать» урограммы, данные УЗИ, цистограмм и других рентгенологических и инструментальных исследований, уметь с помощью морфолога ориентироваться в данных гистологического анализа морфобиоптического исследования почек, знать особенности наблюдения за пациентами, получающими иммуносупрессивную терапию. Важное место в работе районного нефролога должно занимать наблюдение за детьми, получающими заместительную терапию по поводу ХПН (см. главы 32, 33).

Консультативная помощь детского нефролога значительно отличается от работы участкового врача с детьми, страдающими патологией ОМС. Участковый педиатр должен заниматься выявлением детей с заболеваниями почек, направлять их на консультацию к нефрологу и проводить диспансеризацию. В случаях, когда диагностика сложна, и при тяжелом течении заболевания диагностика и лечение должны осуществляться либо непосредственно детским нефрологом, либо в специализированном детском отделении больницы с последующим постоянным контролем районного нефролога и участкового педиатра.

В Воронеже проведен опыт деятельности единого нефролога, который работает и в поликлинике, и наблюдает за больным, когда тот поступает в стационар для обследования и лечения [Балабаева И.Ю. и др., 2008]. Подобный

вариант работы районного нефролога: консультант в поликлинике и лечащий врач в нефрологическом стационаре — является оптимальным. Однако обычно координация этапного лечения детей с нефро- и уропатиями осуществляется районным нефрологом в контакте с врачами стационара, в том числе специализированного нефрологического отделения крупной многопрофильной больницы, где был поставлен диагноз и назначено лечение.

Городской нефроурологический центр является организацией, которая осуществляет координацию работы районных нефрологов. Должен возглавлять такой центр городской нефролог. С момента утверждения детской уроandroлогической службы в ряде регионов такие центры были реорганизованы.

Специализированное нефрологическое отделение должно максимально использоваться для целей не только диагностики, но и лечения детей с теми вариантами заболеваний, которые предусматривают постоянный медицинский контроль. Ориентация на необходимость госпитализации в клинику должна быть как в зависимости от нозологической принадлежности патологии, так и по степени активности заболевания и выраженности нарушений почечных функций. При проведении лечения необходимо динамическое наблюдение не только за клинико-лабораторными тестами, указывающими на активность процесса, но и за показателями, которые могут изменяться в зависимости от направленности патогенетической терапии. В частности, при ГН обязательны повторные иммунологические исследования, особенно при проведении лечения ИСП и иммуномодуляторами, при ДН с ОКК необходимы в динамике исследования признаков мембранолиза, при ПиН — бактериологические исследования, при РН — повторные нефросцинтиграфические исследования. Всем больным в нефрологическом стационаре рекомендуется вирусологическое исследование в связи с возможностью развития вирус-ассоциативных нефропатий, которых, к сожалению, становится все больше.

У ребенка с любой клинической формой нефропатии требуется углубленное исследование функционального состояния почек. Это является обязательным условием наблюдения за детьми с прогрессирующими заболеваниями ОМС, так как все они относятся к категории ХБП (см. главу 29).

В непосредственном контакте с нефрологической службой должен находиться ряд медицинских подразделений. К ним относятся урологическая клиника и/или консультант-уролог, детское гинекологическое отделение и/или детский гинеколог, консультант-офтальмолог, оториноларинголог и/или оториноларингологическое отделение, консультант-невропатолог. Роль невропатолога при консультировании больных с патологией ОМС велика в связи с большей частотой врожденных и наследственных почечных заболеваний, при которых в той или иной мере оказываются выраженными неврологические симптомы. Особое место в обследовании и лечении нефрологических больных занимает медико-генетическая служба. Показания для медико-генетического консультирования с нефрологической направленностью очень широки и по мере специального к ним обращения постоянно совершенствуются (см. главу 35).

Изменился возрастной состав нефроурологических больных: более чем на 20% увеличилось число пациентов грудного и раннего возраста, снизилось на

10% число больных с прогрессирующими формами патологии почек. В связи с улучшением качества диагностики уровень общей детской нефрологической заболеваемости в Оренбурге оказался выше среднеобластного и выше среднероссийского (рис. 38.3–38.5). При этом показатели инвалидности по причине своевременности лечения заболевания почек значительно снизились.

Оценка эффективности этапного лечения. Когда оценивается эффективность лечения нефрологических больных, используются прежде всего критерии активности приобретенного патологического процесса или степень компенсации, которая может развиваться при наследственных или врожденных нефропатиях. Сравнение частоты развития полной клинико-лабораторной ремиссии у детей, которым осуществлялось систематическое преемственное лечение в условиях стационара, местном нефрологическом санатории и поликлинике, показало существенное различие от того, что наблюдается, если этой систематичности в лечении ребенка нет.

При уже развившемся заболевании ОМС под контролем нефролога должна осуществляться преемственность в ведении ребенка с нефро- и уропатиями [Игнатова М.С., Коровина Н.А., 1986]. Эта преемственность разноплановая, она включает в себя:

- последовательность обращения за нефрологической помощью в поликлинику — специализированный стационар (возможно однодневный) — местный санаторий; все это должно происходить под контролем детского нефролога (районного, городского, областного);
- коллегиальное решение вопросов диагностики и лечения больных нефрологом и урологом во всех случаях обструктивной уропатии;
- обязательность консультирования по вопросам генетической предрасположенности и при необходимости проведение медико-генетического обсуждения сущности заболевания с генетиком; осуществление ДНК-диагностики в специализированных центрах;
- этапность проведения заместительной терапии при развитии ХПН, решение вопроса должно быть коллегиальным: совместно педиатром-нефрологом, специалистами центра диализа и почечной трансплантации;
- преемственность ведения больного при переходе из-под наблюдения педиатра к терапевту-нефрологу; последнее требует лояльности каждого специалиста, с тем чтобы не были нарушены деонтологические принципы, так как существует специфика педиатрической и терапевтической службы.

В свете современного понимания детской нефрологии возрастают требования к педиатру-нефрологу. Педиатр-нефролог должен ориентироваться в достижениях тех теоретических и прикладных медицинских специальностей, которые способствуют прогрессу диагностического и лечебного процесса, но также не отставать от достижений тех клинических дисциплин, под наблюдением которых могут быть пациенты с почечным синдромом вторичного характера. Это должно учитываться прежде всего в плане дифференциальной диагностики, а также в аспекте тех сведений, что именно вовлечение в процесс почек нередко определяет прогноз заболевания, в своем дебюте как будто бы очень далекого от нефрологической патологии.

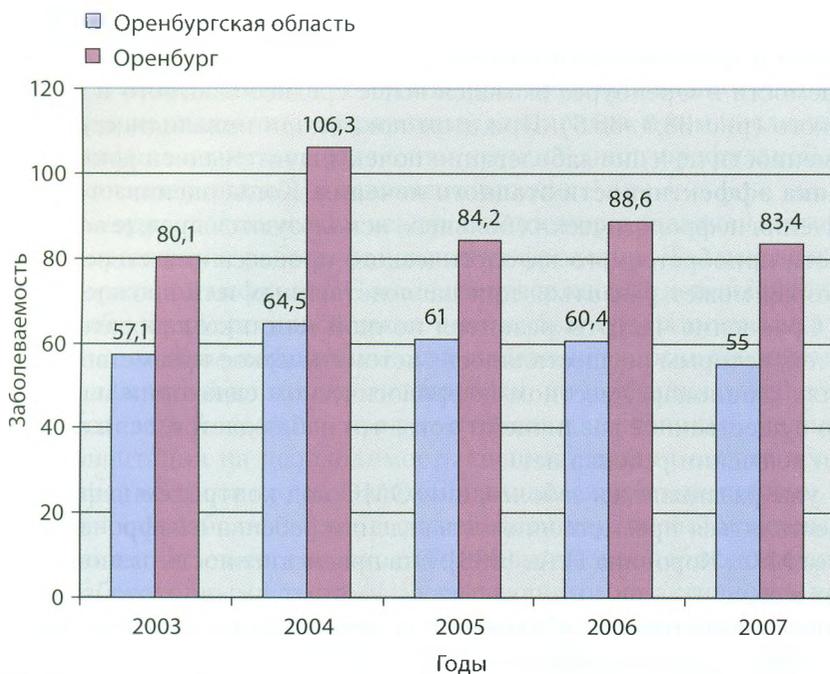


Рис. 38.3. Динамика общей заболеваемости детей (0–17 лет) в Оренбургской области по патологии органов мочеполовой системы (на 1000 детского населения)

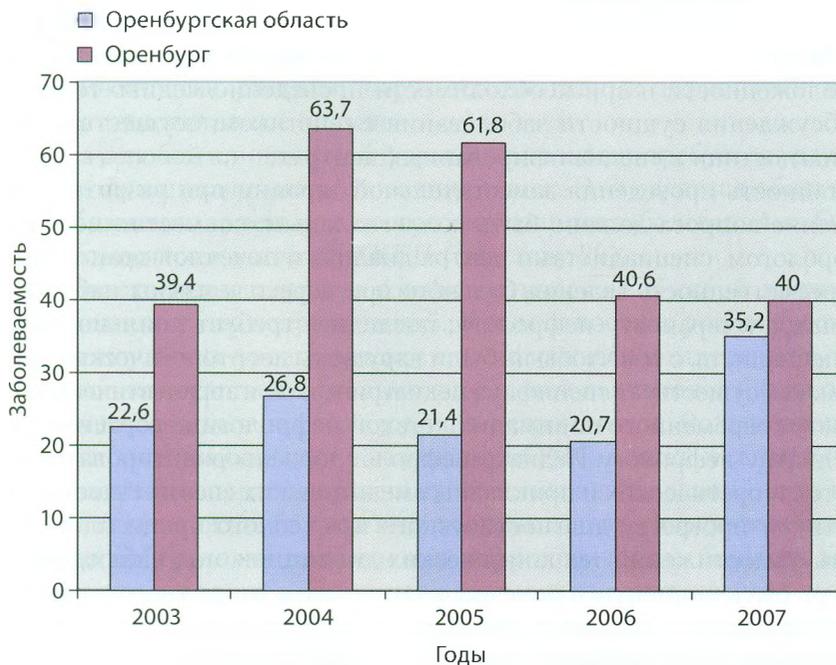


Рис. 38.4. Патологии органов мочеполовой системы у детей первого года жизни в Оренбургской области (на 1000 детского населения)

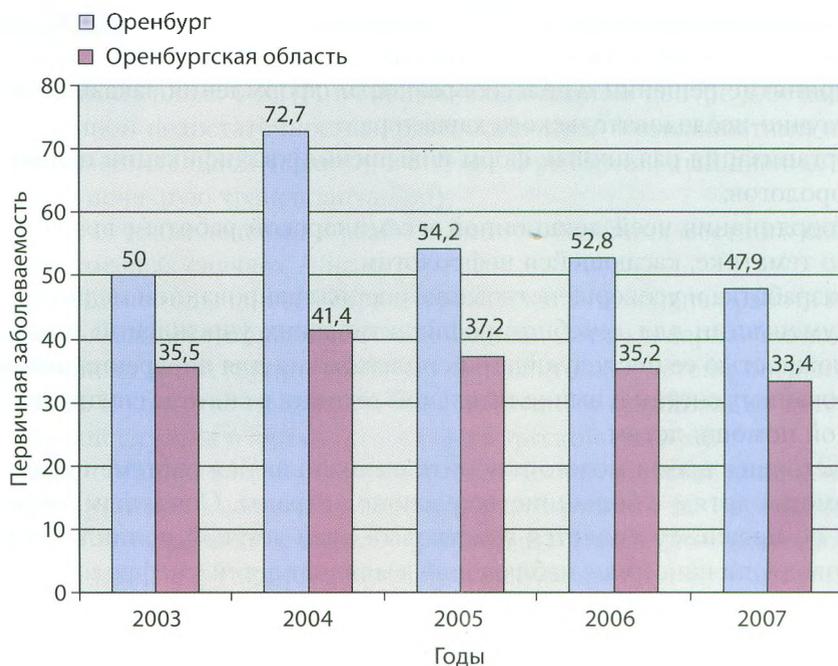


Рис. 38.5. Показатели первичной заболеваемости болезнями мочеполовой системы в Оренбургской области (на 1000 детского населения)

В отдельных регионах созданы Научно-методические советы по детской нефрологии. Возглавляют такие Советы руководители или сотрудники профильных кафедр медицинских вузов. На эти центры регионального характера возложены следующие функции [Папаян А.В., Савенкова Н.Д., 1997]:

- организация адекватного учета первичной заболеваемости и распространенности нефрологической патологии;
- принятие решений о нозологической терминологии и классификациях, используемых в лечебно-профилактических учреждениях города;
- анализ летальности детей с нефрологической патологией, обеспечение высококвалифицированного рецензирования всех случаев с летальным исходом и участие членов Совета в работе лечебно-консультативной службы по этим случаям;
- изучение эффективности оказания лечебно-профилактической помощи детям с нефрологической патологией в специализированных и неспециализированных лечебных учреждениях и принятие рекомендаций по улучшению этой помощи;
- анализ и рецензирование методических указаний и рекомендаций, поступающих из медицинских вузов, НИИ регионов и других городов страны для определения целесообразности их внедрения в конкретных условиях детского здравоохранения;
- заключение о целесообразности апробации и внедрения в практику лечебно-профилактических учреждений новых методов диагностики и лечения;

- разработка рекомендаций для специалистов-нефрологов в лечебно-профилактических учреждениях города;
- принятие решений о целесообразности оформления заказной тематики научно-исследовательского характера;
- организация различных форм повышения квалификации педиатров-нефрологов;
- координация всей лекционной и семинарской работы с врачами города по тематике, касающейся нефрологии;
- разработка и усовершенствование специализированной медицинской документации для лечебно-профилактических учреждений города с возможностью ее последующего использования для внедрения автоматизированных систем и вычислительной техники в системе специализированной помощи детям.

В настоящее время можно говорить о сложившейся системе нефрологической помощи детям в большинстве регионов страны. Основным звеном этой службы по-прежнему является участковый врач детской поликлиники, который, проводя диспансерное наблюдение, выявляет детей с нефрологической патологией. Определены сроки сдачи контрольных анализов крови и мочи: после выписки ребенка из роддома, в 3 месяца, 1 год, перед поступлением в детское дошкольное учреждение, в 3 года, в 5 лет и перед поступлением в школу.

Участковый врач ведет учет и диспансерное наблюдение с заполнением специальной формы на всех детей с патологией почек, проживающих на участке. Он также осуществляет срочную госпитализацию этих больных, наблюдает и лечит детей с первично выявленной патологией после консультации с нефрологом. Участковые врачи заполняют выписки в стационар и санаторно-курортные карты на больных, ведут запись детей на прием к нефрологу, подготавливают больных для консультативного приема к этому специалисту. Эту работу они проводят совместно с заведующим отделения, ответственного за нефрологическую службу.

В 1996 г. учреждены Ассоциации педиатров-нефрологов Северо-Запада России (в Санкт-Петербурге) и Урала (в Оренбурге). В ноябре 1997 г. учреждено межрегиональное Творческое объединение детских нефрологов (ТОДН), которое объединило педиатров-нефрологов не только России, но и Украины, Белоруссии, Казахстана и других бывших республик Советского Союза.

Опыт функционирования нефрологической службы в Москве и Санкт-Петербурге, а также в других городах Российской Федерации (Самара, Воронеж, Екатеринбург, Оренбург, Казань, Уфа, Челябинск, Пермь и др.) подтвердил эффективность основных принципов определенной этапности оказания специализированной помощи детям с нефропатиями. Она заключается:

- в своевременном выявлении больных с заболеваниями почек в амбулаторно-поликлинических условиях и диспансерном наблюдении за ними под контролем педиатра и врача-нефролога;
- специальном обследовании и лечении в специализированном нефрологическом детском стационаре, где диагноз уточняется, определяется функ-

циональное состояние почек, осуществляется активное лечение больных с патологией почек;

- лечении больных с ХПН в специализированном центре для пациентов с почечной недостаточностью, располагающем возможностями проведения заместительной терапии, включая перитонеальный диализ, гемодиализ и почечную трансплантацию);
- преемственном лечении и реабилитации в условиях местного санатория и в некоторых случаях — на курорте.

За прошедшие годы по всей стране проведена интенсивная работа по оптимизации организации нефрологической помощи детям и вариантов диспансеризации больных детей группы риска по нефропатиям и детей с пограничными состояниями. В качестве примера может послужить организация детской нефрологической службы в Оренбурге и Оренбургской области.

В основу организации детской нефрологической службы положен многоуровневый принцип, который предусматривает этапность, преемственность в работе лечебно-профилактических учреждений и управление качеством медицинской помощи. На функциональной основе создана база единого регионального детского нефроурологического центра, функционально объединяющего все этапы оказания медицинской помощи детям, имеющим болезни ОМС (см. рис. 38.1 и 38.2).

Особое внимание уделяется совершенствованию нефрологической помощи детскому населению в первичном звене здравоохранения: обеспечение профилактических мероприятий всем детям, формирование групп риска по развитию нефропатий и проведение им превентивных мероприятий. Это — основа для своевременного выявления болезней ОМС и направления пациентов по показаниям на следующий диагностический этап. Несомненно, важен и третий этап нефрологической службы: организация диспансерного наблюдения и реабилитации детей с нефрологической патологией, а также осуществление профилактики инвалидности и смертности (см. главу 37).

В амбулаторно-поликлинических учреждениях внедрен обязательный УЗ-мониторинг беременных и новорожденных, алгоритмы пре- и ранней постнатальной диагностики патологии почек и мочевыводящих путей. При формировании групп риска по возникновению нефропатий используются клинические, лабораторные и ультразвуковые исследования, анализ генеалогических, медико-биологических и региональных экологических, социальных факторов [Вялкова А.А. и др., 2003].

Ведущая роль в оказании специализированной помощи детям с патологией ОМС отводится врачу-нефрологу детской поликлиники. Открытие нефрологических кабинетов в поликлиниках способствует тому, что специализированная медицинская помощь детскому населению становится более доступной. В детских поликлинических учреждениях здравоохранения функционируют общественные Школы нефрологического здоровья, которые призваны осуществлять обучение родителей и их детей вопросам профилактики, раннего выявления и реабилитации больных с заболеваниями ОМС.

В детском консультативно-диагностическом центре оказывается высококвалифицированная специализированная лечебная и консультативная помощь больным с патологией ОМС на базе нефрологического кабинета, кабинета уролога и дневного нефрологического стационара. В региональном детском нефрологическом центре формируется региональный регистр больных с ХПН, который направляется во Всесоюзный центр регистра ХПН у детей (см. главу 34). В центре осуществляется подготовка и переподготовка врачебного и среднего медицинского персонала по актуальным вопросам нефрологии детского возраста, изучается опыт работы других учреждений и внедряются современные технологии в деятельность региональных лечебно-профилактических учреждений.

Научно-методическое руководство региональным детским нефрологическим центром, консультирование больных и обеспечение образовательных программ по нефрологии осуществляют сотрудники профильных педиатрических кафедр медицинского вуза.

Специализированная нефрологическая помощь детям, проживающим в сельской местности, оказывается в межрайонном детском консультативно-диагностическом центре и в консультативной поликлинике областной детской клинической больницы, где функционирует нефрологический кабинет. Госпитальный этап медицинской помощи детям, имеющим болезни ОМС, в зависимости от категории сложности заболевания осуществляется в специализированных нефрологическом и урологическом отделениях многопрофильных детских больниц и/или в дневном стационаре городского консультативного центра.

В настоящее время повсеместно внедрены стационарозамещающие технологии: стационар на дому, дневной стационар, стационар кратковременного и прерывистого пребывания. Такие формы медицинской помощи детям позволяют полноценно проводить диагностику и лечение некоторых заболеваний, не отрывая их от семьи.

Внедрение современных скрининговых программ на догоспитальном этапе, обязательное УЗИ-обследование беременных и детей групп риска в неонатальном периоде и грудном возрасте позволило улучшить раннюю диагностику заболеваний ОМС, выявлять детей группы риска, пациентов с пограничными состояниями, первичных больных с латентными и маломанифестными формами нефро- и уропатий (см. рис. 38.3).

Изменился возрастной состав нефроурологических больных: более чем на 20% увеличилось число пациентов грудного и раннего возраста, снизилось на 10% число больных с прогрессирующими формами патологии почек. В связи с улучшением качества диагностики уровень общей детской нефрологической заболеваемости в Оренбурге оказался выше среднеобластного и выше среднероссийского. При этом показатели инвалидности по причине заболевания почек значительно снизились (рис. 38.6).

В осуществлении этапного наблюдения за больными детьми с нефрологической патологией большое значение имеет организация эффективной реабилитации и восстановительного лечения. Оптимальной формой реабилитации больных с патологией органов мочевой системы является прохождение курса

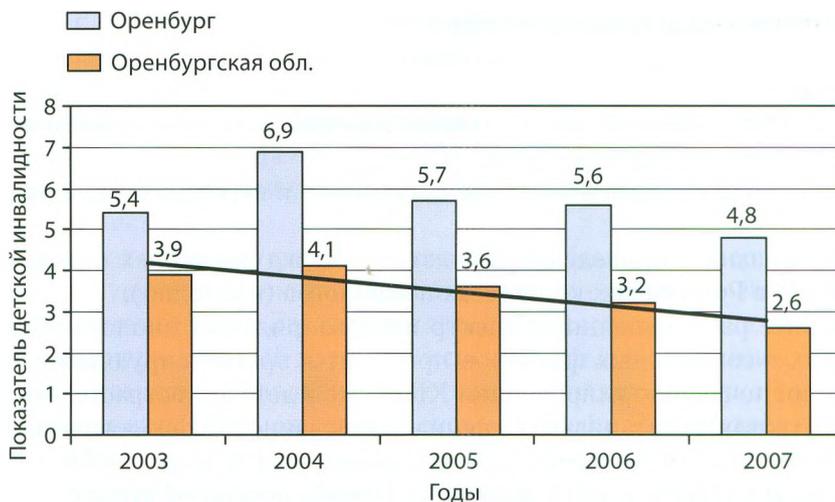


Рис. 38.6. Показатели детской инвалидности по причине заболеваний ОМС (на 10 000 детского населения) в Оренбургской области

восстановительного лечения в местном нефрологическом санатории, что не требует дополнительной адаптации детей к другой климатической зоне.

В Оренбурге с 1998 г. функционирует детский сад санаторного типа для больных с патологией ОМС. Накопленный опыт свидетельствует о высокой медицинской и социальной эффективности работы такого специализированного учреждения.

Основные принципы работы детского консультативно-диагностического центра:

- централизация различных служб в одном учреждении (центре);
- высокая специализированность служб в пределах одного центра;
- максимальное использование новых диагностических, лечебных и реабилитационных технологий;
- рациональная эксплуатация дорогостоящего оборудования;
- интенсификация лечебно-диагностического процесса;
- преемственность в работе с амбулаторно-поликлиническими и стационарными учреждениями.

Приоритетные направления деятельности регионального детского нефрологического центра:

- широкое использование скрининговых программ раннего выявления болезней органов мочевой системы;
- проведение превентивных мероприятий детям из группы риска и с пограничными состояниями;
- осуществление ранней, в том числе дородовой, диагностики нефропатий;
- использование современных высоких технологий диагностики и лечения больных с патологией почек;
- осуществление мер по метафилактике нефропатий.

Подготовка кадров врачей-нефрологов:

- клиническая ординатура, интернатура;
- аспирантура;
- сертификационные циклы и тематическое усовершенствование по нефрологии детского возраста;
- первичная профессиональная подготовка и переподготовка врачей-нефрологов;
- организация, проведение и участие в Международных школах ESPN, IPNA; в Российских конгрессах нефрологов (ежегодно).

Все более расширяющийся спектр неблагоприятных биологических, экологических и социальных факторов приводит к прогрессирующему течению заболеваний почек с формированием ХПН уже в детском возрасте, что требует совершенствования организации специализированной нефрологической помощи детям [Вялкова А.А., Хрущева Н.А., Коровина Н.А. и др., 2005].

Причины тХПН у детей (данные по Оренбургской области):

- обструктивные уропатии в сочетании с пиелонефритом — 56,8%;
- наследственные нефропатии (гипо- и дисплазия почек, поликистоз, нефронофтиз, цистиноз и пр.) — 12,3%;
- гломерулопатии — 20%;
- нефротический синдром с ФСГС — 7,4%;
- ГУС — 3,5%.

Заместительную почечную терапию получают в Оренбургской области в основном подростки и взрослые (табл. 38.1).

Таблица 38.1

Возрастная характеристика детей, получающих ЗПТ в Оренбургской области

1,5 года	+
7 лет	+
14 лет	+++
15 лет	++++
16 лет	++
17 лет	+

После экстракорпорального диализа 12 детям проведена почечная трансплантация.

Стратегическим направлением совершенствования нефрологической помощи детям в Оренбургской области является:

- совершенствование работы регионального центра как единого производственного комплекса — государственного предприятия с концентрацией материально-технической базы, кадров, оборудования, централизацией управления, информационным обеспечением, внедрением современных технологий;
- совершенствование нефрологической службы в амбулаторно-поликлинических условиях с развитием перинатальной, подростковой нефроло-

гии и службы (центра) репродуктивного здоровья девочек-подростков и юношей;

- развитие системы подготовки врачей первичного звена по нефрологии;
- повышение качества нефрологической помощи на всех этапах медицинской службы с внедрением современных стандартов качества и новых технологий, преемственностью с ревматологами, эндокринологами, инфекционистами.

Модернизация детской нефрологической службы — это совершенствование системы многоуровневого оказания медицинской помощи вне зависимости от места проживания ребенка. Задачей является укрепление регионального нефрологического центра, который должен обеспечить внедрение единых стандартов медицинской помощи; управление качеством специализированной помощи детям с заболеваниями ОМС; внедрение системы профилактических, превентивных мероприятий и раннего выявления нефропатий; применение современных методов реабилитации и восстановительного лечения; повышение квалификации врачей-педиатров и нефрологов в области нефрологии детского возраста.

Таким образом, на основании предпосылок организации нефрологической службы детям, которые в 70–80 гг. XX в. разрабатывались в Москве и Ленинграде, в настоящее время в большинстве регионов создана система нефрологической помощи детям. Примером тому служит Оренбург и Оренбургская область, где существует трехэтапная медицинская служба, направленная на своевременное выявление патологии ОМС, квалифицированное обследование и лечение детей с последующей реабилитацией детей и подростков, имеющих заболевание почек или органов мочеотделения.

Глава 39

ДЕОНТОЛОГИЯ И ЯТРОГЕНИЯ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ НЕФРОЛОГИИ

М.С. Игнатова

Думая о написании этой главы в руководство «Детская нефрология», я решила посоветоваться с молодыми врачами и получила ответ, что проблемы деонтологии касаются всех разделов медицины, поэтому вряд ли стоит освещать ее специально в книге по нефрологии. И все же мне кажется, что целый ряд проблем, связанных с болезнями почек, требует рассмотрения в свете современного понимания этики, деонтологии и ятрогения.

Медицинская этика — раздел науки о роли нравственных начал в деятельности медицинских работников. Развиваясь, медицина требует все большего внимания к вопросам этики в отношении врача и больного, а в педиатрии — врача, больного и родителей пациента [Игнатов С.И., 1978]. Врачебная этика предусматривает соблюдения следующих принципов:

- гуманного отношения к больному;
- исключения участия в действиях против здоровья;
- оказание помощи всем нуждающимся вне зависимости от расовой, политической или религиозной принадлежности;
- защита людей от экологических воздействий;
- исключение экспериментов на людях;
- сохранение врачебной тайны;
- постоянного повышения профессиональных знаний.

Все указанные положения в равной мере относятся к врачам различных специальностей. Пожалуй «сохранение врачебной тайны» имеет особое толкование в педиатрической нефрологии по нескольким причинам. В нефрологии детского возраста нарастает число заболеваний, связанных либо с генетической передачей патологии, либо с явлениями дизэмбриогенеза почек. В этих условиях врач не должен «сохранять тайну» болезни, наоборот, он должен информировать

ровать родителей о своем подозрении о ее генетической детерминированности, и в этом случае близкие родственники обязаны подробно сообщать медицинским работникам, какие аналогичные заболевания были в роду у пациента, так как без этого невозможно поставить правильный диагноз. Более того, в некоторых случаях приходится настаивать на обследовании кого-то из родителей или родственников, чтобы удостовериться в правильности высказанной гипотезы, которая повлияет на ход лечебных мер. Если стоит вопрос о дизэмбриогенезе как причине патологии почек у ребенка — это должно стать известным родителям, так как необходимы не только точные сведения о течении беременности, но о возможном инфицировании кого-то из них, прежде всего матери, что могло сказаться на развитии плода и требует в постнатальном периоде лечения и больного родителя, и маленького пациента.

Если ребенок находится в терминальной стадии ХПН, то встает вопрос о почечной трансплантации. В этом случае также необходимы подробные сведения о близких родственниках, которые могут оказаться потенциальными донорами, естественно невозможно «сохранять тайну» фатального состояния больного, так как от этого зависит его дальнейшая жизнь.

Постоянное повышение знаний необходимо каждому врачу. В детской нефрологии очень быстро появляется информация о новых методах диагностики и лечения, и за этим врач должен постоянно следить. Правда, нежелателен и нигилизм к старым методам обследования и лечения. Так, УЗИ может ответить на многие вопросы состояния почечной паренхимы, но полностью отказываться от урографического обследования нельзя, если подозревается врожденная аномалия какого-то участка мочевой системы. В настоящее время часто наблюдается ЧРНС, чего не было в первые годы использования ГКС и цитостатиков. Не пора ли поставить вопрос о целесообразности пересмотра длительности использования этих препаратов, которые в свое время оказывали неоценимую услугу в лечении больных с ГН, протекающим с НС?

В медицине вообще и в детской нефрологии в частности недопустим «догматизм». Часто, увидев ребенка с анемией, врач начинает лечебные мероприятия, не подумав, что это может быть связано с развитием почечной недостаточности. Эта произвольная ошибка, если медицинский работник не обследовал ребенка всесторонне, может стать трагической, особенно если врач упорствует в своем первоначальном диагнозе (см. главу 13).

Во врачебную этику как раздел входит медицинская деонтология. В современном понимании *деонтология* — кодекс профессиональных и морально-этических требований, предъявляемых к профессии врача в его взаимоотношении с больным. Деонтология в педиатрической нефрологии имеет свои особенности.

Большинство заболеваний органов мочевой системы имеют прогрессирующее течение, часто дают рецидивы, поэтому контакты врача с больным ребенком должны быть тесными и дружелюбными. Но так как лечение не ограничивается стационарным должен быть тесный контакт врачей больницы и поликлиники для единообразного ведения такого больного. Нередко близкие пациента ищут

новых консультантов, особенно если заболевание протекает тяжело. Врач не должен препятствовать подобным консультациям, даже если речь идет о переоценке тяжести состояния. Но очень нежелательны бесконечные консультации ребенка с незначительной лейкоцитурией, когда один врач ставит диагноз: ПиН, другой — вульвовагинит, третий — ДН, четвертый — ТИН. Причем каждый назначает лечение, нередко ненужное больному, поэтому очень важен доверительный контакт родителей с врачом, лечащим больного, с тем чтобы единообразно выполнялись необходимые лечебные мероприятия. Большой такт должен быть в отношении педиатра и терапевта-нефролога, которому передается пациент по достижении 18-летнего возраста, так как, несомненно, существуют особенности ведения и лечения взрослых больных. По-видимому, не стоит идти на поводу у родителей, которые хотят продолжать лечиться у педиатра, хотя их выросший ребенок уже взрослый человек.

Длительно существовало представление о неизлечимости нефрологических больных. В настоящее время, когда заместительная терапия становится все более доступной детям — эта проблема не столь трагична. Однако болезненным для родителей остается термин хронический ГН, хронический ПиН, хронический ТИН. Ремиссия заболевания представляется родственникам больного ребенка как «выздоровление», однако врач должен объяснить, что заболевания почек имеют прогрессирующее течение, нередко скрытое от взгляда, что часто называется латентным, поэтому очень важно, чтобы близкие больного способствовали его диспансеризации и проведению тех охранительных мер, которые назначаются в период ремиссии (см. главу 35).

Остро стоит проблема лечения детей ГКС и ИСП. Мало осведомленные в нефрологии медицинские работники могут в присутствии родителей больного, получающего эти препараты, отрицательно отозваться об их необходимости. Действительно, в некоторых случаях они не нужны при НС, особенно если речь идет о наследственном заболевании, но мировой опыт и опыт нашей клиники показывает, что правильное назначение ГКС и ИСП (общих и селективных) несомненно значимо при лечении ГН (см. главу 16). Польза от использования указанных препаратов должна превышать риск развития побочных эффектов — этот этический закон должен всегда соблюдаться. Деонтологическое правило: постоянное совершенствование знаний. Если оно не соблюдается — возможны ошибки.

Таня и Оксана Г. — однайцевые близнецы, поступили в нефрологическую клинику в возрасте 6 лет для обследования. Дети от 3-й беременности, при которой матери поставлен диагноз нефропатия. Дядя по линии матери страдает МКБ. При оформлении в детский сад у Тани обнаружена эритроцитурия, у Оксаны — лейкоцитурия. Тане поставлен диагноз: ГН, Оксане — ПиН. Назначены: Тане — далагил, Оксане — антибактериальные средства. Лечение осуществлялось на протяжении 6 мес. Мочевой синдром не изменился, но девочки побледнели, потеряли в весе, появились признаки токсикоза, что и заставило родителей обратиться в специализированную клинику. При обследовании у обеих девочек более 5 однотипных МАР, анатомические аномалии строения

ОМС у близнецов и у матери, в семье и у девочек признаки ДН с ОКК. При нефробиопсии нерезко выраженные признаки ГДП, небольшие интерстициальные изменения. Был поставлен диагноз: семейный дизэмбриогенез почек с явлениями ГДП и ДН с ОКК. Химиопрепараты отменены, назначена антиоксалурическая диета, мембранотропные средства и антиоксиданты. Девочки прибавили в весе, исчезли признаки интоксикации, нормализовался состав мочи. Таким образом, не обращено внимание на заболевания почек в семье, на факт одноплодности близнецов, у которых, как правило, развивается однотипная патология, не проведено полного обследования и назначено лечение, которое привело к ухудшению состояния близнецов. Чисто медицинские ошибки имеют деонтологическую окраску.

Сложную деонтологическую проблему составляет проведение заместительной терапии у детей с тХПН [Stark H., 1984]. Эти проблемы присущи нашей стране еще в большей мере, так как кроме Москвы и Санкт-Петербурга, не многие регионы берут на себя функцию проведения диализа и почечной трансплантации у детей. Пионерами в этом отношении являются Воронеж и Оренбург (см. главу 37). Несомненно, возникает много проблем и у больных, и у их родителей, если приходится везти больного ребенка в отдаленный центр диализа-почечной трансплантации. Но даже если эта проблема решена, морально-этические сложности возникают при проведении ГД, в связи с «зависимостью от машины». Правда, в основном эта проблема решается, если есть возможность осуществлять ПД, когда ребенок не оторван от дома и привычной обстановки. Для оптимальной реабилитации детей на диализе и после почечной трансплантации необходимо, чтобы с ребенком, кроме родителей, занималась группа специалистов: врач, медицинская сестра, психолог, педагоги [Хроническая почечная недостаточность у детей, 1986]. Оптимизм в таком коллективе, окружающем больного ребенка, должен поддерживаться врачом даже в самых критических ситуациях.

Особая проблема — проведение научно-исследовательской работы. Важно, чтобы исследование, которое должно обобщить различные наблюдения, приносило пользу и непосредственно каждому обследованному. Если это так, то деонтологический принцип выдерживается. Недаром в настоящее время, когда проводятся многоцентровые исследования эффективности новых лекарственных препаратов требуют участия этических комитетов, которые отвечают за деонтологически правильное проведение таких работ. Об этом еще в 1984 г. говорил координатор международных перспективных исследований E. Barnett, настаивая на соблюдении не только медицинских, но и этических аспектов изучаемой проблемы. Несомненно, научные исследования в педиатрической нефрологии необходимы. Без того первого «эксперимента», когда впервые была проведена почечная трансплантация, было бы невозможно развитие педиатрической трансплантологии (см. главу 33). Однако каждый первый опыт должен быть в достаточной степени использован. Проводя первую в нашей стране биопсию ребенку, мы применили все возможные методы исследования, включая гистохимию и ЭМ [Левицкая С.В. и др., 1963]. Перед педиатрами-нефрологами стоит множество научных проблем. В частности, «случайно выявленная патоло-

гия» — требует ли она лечения? На этот вопрос может ответить только научный поиск факторов предрасположенности, роли наследственности, экологической ситуации. И решение такой задачи всегда имеет деонтологическую окраску.

Ятрогения в педиатрической нефрологии. В переводе с греческого ятрогения значит «болезнь, вызванная врачом». Существует крайняя точка зрения, когда под ятрогией понимают даже те осложнения, которые могут вызвать лекарства, совершенно обоснованно применяемые с точки зрения доказательной медицины. Вряд ли эта точка зрения оправдана, так как в настоящее время трудно найти лекарственные препараты, которые бы были полностью освобождены от побочного действия. Проявления синдрома «экзогенного гиперкортицизма» часто тяжело переносятся подростками, особенно девочками, но без этого побочного эффекта, как правило, не наблюдается и основного действия ГКС.

Под ятрогией часто понимается «привитие болезни пациенту». Это положение больше относится ко взрослым больным, но и ребенок при длительном пребывании в стационаре испытывает дискомфорт, связанный с госпитализацией. Именно поэтому так важно развивать формы внегоспитального лечения больных (см. главу 38). Фактор, травмирующий психику ребенка, — запугивание болезненной процедурой, что нередко делают родители. Это чрезвычайно вредно в нефрологической практике, так как при заболеваниях ОМС никогда нельзя быть уверенным, что не понадобится эндоскопическое исследование, курс инъекций и инфузий и даже операции, как совершенно необходимых в процессе лечения.

Причиной ятрогенного состояния может быть неосторожное упоминание врача о тех отклонениях от нормы, которые вызывает применяемый лекарственный препарат. По данным EDTA, очень частой причиной отторжения трансплантата является самопроизвольный отказ от приема ГКС. Причиной «соматической ятрогении» может быть неправильная оценка симптомов болезни и последующее неадекватное лечение. Таким примером была история болезней Тани и Оксаны Г. В последнее время, когда все чаще приходится сталкиваться с больными, страдающими НС, резистентным к ГКС, очень важна осведомленность врача о возможности генетически детерминированной патологии, при которой стероиды даже противопоказаны. Нельзя избегать нефробиопсий, если они рекомендованы в специализированном стационаре, так как своевременное установление морфологической формы патологии может помочь в лечении, что до этой процедуры осуществляется *ex juvantibus*.

Соматическую ятрогению могут вызвать популярные беседы по радио и телевидению, статьи в газетах и журналах. Правда, в этих случаях «привитие болезни» осуществляется через родителей. Многогранность причин ятрогении требует ее классифицирования. Этим занимались многие опытные специалисты. В частности, известный педиатр-инфекционист С.Д. Носов (1980) считал необходимым о ятрогении судить по следующим параметрам:

- в случаях низкой общей культуры медицинских работников;
- недостаточного чувства ответственности и профессионального долга к пациенту, формальное отношение к нему как объекту, а не личности;
- при переоценке значения инструментально-лабораторных исследований;

- при слабой профессиональной подготовке врача и отсутствии постоянного пополнения своих знаний новыми знаниями и умениями;
- неоправданная самоуверенность врача;
- отсутствие внимания к выполнению сделанных назначений;
- пренебрежение (иногда преступное) риском своих действий без достаточной осведомленности об анамнезе больного;
- полипрагмазию;
- нарушение правил асептики;
- пассивное уклонение от необходимости активных действий при развитии болезненного процесса.

Эти положения полностью относятся к педиатрической нефрологии.

Таким образом, деонтологию и ятрогению разделить практически невозможно. Там, где разумно относятся к обследованию, лечению и наблюдению за ребенком с нефрологической патологией, нет места ятрогении. Выдающийся нефролог XX в. Е.М. Тареев (1983) учил, что врач должен проследивать жизнь и болезнь пациента, как дорогого ему человека. А если это затруднительно для врача, то лучше ему работать с машинами, а не с больными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, 3-е издание руководства для врачей «Детская нефрология» написано. Оно сильно отличается от первых двух не только авторским составом и количеством написанных глав. Отличие заключается в большей степени в представленном материале. Если 20 лет тому назад мы могли только предполагать наследственную патологию, говоря о синдроме Альпорта или о нефронофтизе, то в настоящее время многочисленными исследованиями на основании ДНК-диагностики доказано генетически детерминированное развитие этих и многих других заболеваний. Последнее стало реальным после расшифровки генома человека на рубеже XX и XXI вв. На основании генетических исследований, которые в настоящее время все шире внедряются в нефрологическую практику, стало возможным заболевания, называемые приобретенными, относить к мультифакторным, а состояния, считавшиеся идиопатическими, назвать по сути иммунологическими или биохимическими изменениями, им свойственными. Очень много внесла генетика в понимание сущности гормонорезистентных форм нефротического синдрома, так как позволила выделить генетически опосредованные формы болезни. Постепенно генетику дополняет протеомика, которая будет в недалеком будущем хорошим помощником при диагностике заболеваний. Но этого мало. В настоящее время бурно развиваются методы радионуклидной диагностики, доплеровского исследования сосудистой системы почек, без чего, кажется, мы уже и не можем обойтись.

В течение этих же 20 лет очень многое изменилось не только в плане понимания сущности заболеваний, но и в возможностях терапии. Скромный набор антибиотиков, который был на вооружении нефрологов 1990-х гг., сменился многоплановым выбором антибактериальных средств, широко используемых в настоящее время. Появились данные, подтвержденные экспериментально, о роли вирусов если не в этиологии, то в патогенезе ряда почечных заболева-

ний. Естественно, возникла потребность (и она частично удовлетворена) в плане противовирусных и иммуномодулирующих средств. Параллельно с общими иммунодепрессантами возникали и продолжают совершенствоваться селективные иммуносупрессанты, так необходимые при лечении иммунных первичных и вторичных гломерулопатий. Более того, на основе теории Б. Бреннера, представленной в 80-е годы XX в., появились исследования, которые выявляли пути прогрессирования нефропатий, и параллельно с этим появлялись средства, которые мы называем ренопротекторами. Сообщается о возможности регрессии склеротических изменений в почках.

Безусловно, существенно то, что в течение прошедших двух десятилетий заместительная терапия детям с почечной недостаточностью стала значительно более доступной в нашей стране, и специалисты в области экстракорпорального диализа и почечной трансплантации представили результаты, которые сопоставимы с лучшими зарубежными образцами. Нефрологическая патология перестала быть фатальной, и в руководстве приводится множество тому примеров. Развиваются и социальные аспекты, касающиеся инвалидизации детей с нефрологической патологией. Радует и то, что нефрологическая служба, которая нами впервые в мире была представлена в 70–80 гг. XX в., сейчас возрождается.

Конечно, в нефрологии еще очень много белых пятен. Это представление об эмбриогенезе и дизэмбриогенезе ребенка, рождающегося с малым весом и выхаживаемым до полноценного состояния. Остается вопрос: всегда ли грамотные реабилитационные мероприятия будут сопровождаться правильным развитием ОМС в различные возрастные периоды? Появляются новые болезни почек, связанные с неблагоприятной экологией, загрязнением внешней среды тяжелыми металлами и радионуклидами. Наблюдается все большее число случаев заболеваний почек у детей, рожденных от родителей, которые страдают алкоголизмом и наркоманией. Настораживает «омоложение» болезней почек, как и других органов, которое отмечается в настоящее время. Но мы, педиатры, должны быть оптимистами, нефрологическая помощь должна развиваться, и для этого появляется все больше возможностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агапов Е.Г., Пилютик С.Ф., Длин В.В. и др. Быстро прогрессирующий гломерулонефрит у ребенка с микроскопическим полиангиитом // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. — 2007. — Т. 52. — № 2. — С. 41–48.
2. Адаменко О.В., Халепа Э.А., Котова Л.Ю. Ультразвуковой мониторинг в пренатальной диагностике аномалий мочевой системы и определение тактики ведения детей // Педиатрия. — 2008. — № 3. — С. 13–17.
3. Аксенова М.Е., Никишина Т.А., Игнатова М.С. и др. Инфантильный нефротический синдром при галактосиалидозе // Нефрол. и диализ. — 2005. — Т. 7. — № 1. — С. 73–76.
4. Аксенова М.Е., Харина Е.А., Невструева В.В. и др. Интерстициальный нефрит как исход гемолитико-уремического синдрома // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. — 2000. — Т. 45. — № 1. — С. 30–33.
5. Алекберова З.С., Голоева Р.Г., Елонаков А.В. Болезнь Бехчета у детей // Рус. мед. журн. — 2006. — № 25. — С. 1783–1786.
6. Байбарина Е.Н., Буркова А.С., Евтеева Н.В. Острая почечная недостаточность у новорожденных: стандарты диагностики и лечения: Пособие для врачей. — М.: Сфера, 2000. — 32 с.
7. Байко С.В. Гемолитико-уремический синдром: эпидемиология, классификация, клиника, диагностика и лечение (обзор литературы) // Нефрол. и диализ. — 2007. — Т. 9. — № 4. — С. 370–377.
8. Баранов А.А., Баженова Л.К. (под редакцией). Детская ревматология: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2002. — 336 с.
9. Барашнев Ю.И., Игнатова М.С., Дегтярева Э.М. и др. Синдром Сениора // Вопр. охр. материнства и детства. — 1983. — № 3. — С. 1–6.
10. Бондарь И.В. Реабилитация детей-инвалидов: становление понятий, пути развертывания службы // Права ребенка. — 2004. — № 1. — С. 15–24.
11. Бужиевская Т.Н., Выговская Т.В. Анеуплоидия у человека (факты и гипотезы) // Цитология и генетика. — 1990. — № 24. — С. 66–72.
12. Вишневецкий Е.Л. Диагностика и лечение нейрогенной дисфункции мочевого пузыря у детей // Педиатрия. — 1997. — Т. 3. — С. 27–30.

13. Ворсанова С.Г., Демидова И.А., Игнатова М.С. и др. Цитогенетическая характеристика детей с нефропатиями из региона, загрязненного тяжелыми металлами // Нефрол. и диализ. — 2000. — Т. 2. — № 3. — С. 166–170.
14. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Соловьев И.В., Юров Ю.Б. Гетерохроматиновые районы хромосом человека: клинико-биологические аспекты. — М.: Медпрактика, 2008. — 312 с.
15. Вялкова А.А., Перепелкина Н.Ю., Архиреева В.А. Специализированная медицинская помощь детям с заболеваниями органов мочевой системы. — М.: Медицина. — 2003. — 168 с.
16. Григорян З.Э., Евсеева М.Е. Кардиоренальные взаимоотношения на начальной стадии хронических болезней почек // Нефрол. и диализ. — 2007. — Т. 9. — № 2. — С. 173–177.
17. Дзеранов Н.К., Бешлиев Д.А. Лечение мочекаменной болезни — комплексная медицинская проблема / Consilium—medicum: приложение // Урология. — 2003. — С. 18–22.
18. Длин В.В., Горчакова Л.Н., Маркрян А.С., Малиновская В.В. Роль вирусной инфекции в патогенезе гломерулонефрита у детей. Современные подходы к иммунокорригирующей терапии // Нефрол. и диализ. — 2000. — Т. 2. — № 4.
19. Дунаева Н.В. Клинико-морфологическая характеристика гломерулонефритов у больных хроническим гепатитом С: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Великий Новгород, 2008. — 15 с.
20. Егорова Г.В., Орлова Г.М. Нефрит при пурпуре Шенлейна–Геноха в Прибайкалье: распространенность, течение и факторы риска неблагоприятного прогноза // Нефрол. и диализ. — 2006. — Т. 8. — № 2. — С. 164–169.
21. Егорова Е.Т., Томилина Н.А., Бирюкова Л.С. и др. Быстропрогрессирующий гломерулонефрит при АНЦА-ассоциированных васкулитах: течение, эффективность лечения, прогноз // Нефрол. и диализ. — 2007. — Т. 9. — № 3. — С. 228–239.
22. Ермоленко В.М., Батэрдэнэ С. Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек: новые патогенетические и терапевтические аспекты (обзор литературы) // Нефрол. и диализ. — 2008. — Т. 10. — № 2. — С. 111–122.
23. Заваденко Н.Н. Энурез: классификация, патогенез, диагностика и лечение // Неврологический журнал. — 2001. — Т. 1(2). — С. 42–46.
24. Зверев Д.В. Фармакотерапия и диететика при острой почечной недостаточности: Нефрология / Под ред. М.С. Игнатовой. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. — Т. 3 / Под ред. А.Д. Царегородцева, В.А. Таболина. — М.: Медпрактика, 2003. — Т. 3. — С. 37–44.
25. Зверев Д.В., Макулова А.И., Лифшиц В.И. и др. Выбор метода заместительной почечной терапии при острой почечной недостаточности у детей // Педиатрия. — 2007. — Т. 86. — № 6. — С. 40–45.
26. Зверев Д.В., Музуров А.Л., Попа А.В., Харламова Т.Ю. Роль перитонеального диализа в лечении почечной недостаточности у детей // Нефрол. и диализ. — 1999. — Т. 1. — № 5. — С. 12–20.
27. Иванова А.С., Юрьева Э.А., Длин В.В. Фиброзирующие процессы // Диагностический справочник. — М.: Оверлей, 2008. — 196 с.
28. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Врожденные и наследственные нефропатии у детей. — Л.: Медицина, 1978. — 256 с.
29. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Детская нефрология: Руководство для врачей. — Л.: Медицина, 1989. — 456 с.
30. Игнатова М.С., Длин В.В., Никишина Т.А. и др. Вирусная инфекция Эпштейна–Барра у больной с гормонорезистентным нефротическим синдромом: этиологический фактор или фактор прогрессирования гломерулонефрита // Нефрол. и диализ. — 2005. — Т. 5. — № 1. — С. 70–72.
31. Игнатова М.С., Коровина Н.А. Диагностика и лечение нефропатий у детей. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2007. — 336 с.

32. *Игнатова М.С., Курбанова Э.Г.* Иммуносупрессивная терапия нефротического синдрома у детей. — М., 2000. — 104 с.
33. *Игнатова М.С., Турпитко О.Ю., Харина Е.А., Обухова В.А. и др.* Результаты многоцентрового изучения эффективности циклоспорина А при нефротическом синдроме у детей // Педиатрия. — 2008. — Т. 87. — № 5. — С. 93–97.
34. *Ильин А.А.* Геморрагический васкулит у детей. — Л.: Медицина, 1984. — 240 с.
35. *Каабак М.М., Валов А.Л., Бабенко Н.Н. и др.* Должно ли быть ограничение минимального возраста при трансплантации почки в педиатрии? // Нефрол. и диализ. — Т. 5. — № 1. — 2003. — С. 75–79.
36. *Карташева В.И.* Волчаночный нефрит у детей. — М.: Медицина, 1999. — 189 с.
37. *Коровина Н.А., Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б.* Протокол диагностики и лечения пиелонефрита у детей. — М., 2005. — 64 с.
38. *Лебедежкова М.В.* Клиническое значение гипергомоцистеинемии в прогрессировании нефропатий (Обзор литературы) // Нефрол. и диализ. — 2006. — № 8. — С. 329–335.
39. *Лингман К.* Мочекаменная болезнь / В кн.: Детская нефрология / Под ред. Н. Сигалы. — М.: Практика, 2006. — С. 242–249.
40. *Молчанова Е.А., Валов А.Л., Каабак М.М.* Первые результаты формирования Российского регистра хронической почечной недостаточности у детей // Нефрол. и диализ, 2004. — Т. 5. — № 1. — С. 64–68.
41. *Мухин Н.А., Тареева И.Е., Шилов Е.М. и др.* Диагностика и лечение болезней почек. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 384 с.
42. *Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П.* Васкулиты и васкулопатии. — Ярославль: Верхняя Волга, 1999. — С. 431–447.
43. *Насонова В.А., Бунчук Н.В.* (под редакцией). Ревматические болезни. — М.: Медицина, 1997. — 520 с.
44. *Наточин Ю.В., Кузнецова А.А.* Ночной энурез как проявление аутокоидоза // Тер. арх. — 1997. — Т. 69(12). — С. 67–72.
45. *Непомнящих Г.И., Соболева М.К., Айдагуллова С.В.* Патогистологическое и ультраструктурное исследование системной васкулопатии (болезни Фабри) // Бюл. экспер. биол. и мед. ЦАЗИ. — 2003. — Т. 135. — № 2. — С. 231–234.
46. *Новиков П.В.* Рахит и наследственные рахитоподобные заболевания у детей. — М.: Трида Х, 2006. — 336 с.
47. *Папаян А.В., Ниоде П., Бенаменьо Ж.П. и др.* Острая почечная недостаточность у новорожденных детей // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. — 2001. — № 1. — С. 12–18.
48. *Папаян А.В., Савенкова Н.Д.* Клиническая нефрология детского возраста: Руководство для врачей. — СПб.: СОТИС, 1997. — 716 с.
49. *Папаян А.В., Стяжкина И.С.* Неонатальная нефрология: Руководство. Спутник врача. — СПб.: Питер, 2002. — 434 с.
50. *Подчерняева Н.С.* Волчаночный нефрит // Вопр. соврем. педиатр. — 2006. — Т. 5. — № 2. — С. 66–75.
51. *Приходина Л.С., Длин В.В., Турпитко О.Ю. и др.* Первый опыт использования мофетилла микофенолата в лечении гломерулонефрита у детей // Нефрол. и диализ. — 2006. — Т. 8. — № 1. — С. 55–58.
52. *Приходина Л.С., Турпитко О.Ю., Длин В.В., Игнатова М.С.* Использование такролимуса у детей со стероидрезистентным нефротическим синдромом // Нефрол. и диализ. — 2009.
53. Радионуклидная диагностика для практических врачей / Под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. — Томск: СГТ, 2004. — 394 с.
54. *Савенкова Н.Д., Папаян А.В., Левиашвили Ж.Г.* Тубулопатии в практике педиатра. — СПб.: Левша, 2006. — 141 с.

55. *Синицын П.А., Щербакова М.Ю., Ларионова В.И., Перзаякина Е.Е.* Метаболический синдром у детей // Педиатрия. — 2008. — Т. 87. — № 5. — С. 124–127.
56. *Соболева М.К.* Особенности лопус-нефрита у детей // Педиатрия. — 2003. — № 3. — С. 28–34.
57. *Соболева М.К., Соболева Е.Г., Непомнящих Г.И. и др.* Болезнь Фабри в практике врача-педиатра // Педиатрия. — 2002. — Т. 1. — С. 78–83.
58. *Фомин Д.К., Яцък С.П., Лепаева Т.В. и др.* Радионуклидная методика оценки количественных характеристик пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. — 2007. — Вып. 7 (электронная версия).
59. *Ческес А.Л.* Рефлюкс-нефропатия до и в отдаленные сроки после оперативной коррекции // Педиатрия. — 1994. — № 6. — С. 39–43.
60. *Шатохина О.В., Игнатова М.С., Османов И.М. и др.* Клинический полиморфизм и генетическая характеристика синдромов Дениса–Драша и Фрайзера // Нефрол. и диализ. — 2004. — Т. 6. — С. 337–343.
61. *Юрьева Э.А., Длин В.В.* Диагностический справочник нефролога. — М.: Оверлей, 2007. — С. 172–217.
62. *Юрьева Э.А., Османов И.М., Матковская Т.А., Длин В.В.* Современные подходы к фармакологической коррекции нарушений обмена кальция при МКБ у детей // Вестн. педиатол., фармакол. инутрициологии. — 2004. — Т. 1. — С. 36–43.
63. *Abbate M., Zoja C., Morigi M. et al.* Transforming growth factor-beta 1 is up-regulated by podocytes in response to excess intraglomerular passage of protein: a central pathway in progressive glomerulosclerosis // Amer. J. Pathol. — 2002. — Vol. 161. — P. 2179–2199.
64. *Abeyagunawarda A., Sebire N., Risdon R. et al.* Predictors of long-term outcome of children with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis // Pediatr. Nephrol. — 2007. — Vol. 22. — P. 215–221.
65. *Adhirai M., Selvam R.* Renal calcium oxalate binding protein: Studies on its properties // Kidney Int. — 1998. — Vol. 53. — P. 125–129.
66. *Agarwal R.* Iron, oxidative stress, and clinical outcomes // Pediatr. Nephrol. — 2008. — Vol. 23. — P. 1195–1199.
67. *Ahola H., Heikkila E., Astrom E. et al.* A novel protein, densin, expressed by glomerular podocytes // J. Amer. Soc. Nephrol. — 2003. — Vol. 14. — P. 1731–1737.
68. *Antignac C.* Molecular basis of steroid-resistant nephrotic syndrome // Nefrologia. — 2005. — Vol. 25 (Suppl. 2). — P. 25–28.
69. *Apostolov K., Spaie P.* Evidence of a viral aetiology in endemic (Balkan) nephropathy // Lancet. — 1975. — Vol. 2. — P. 1271–1273.
70. *Araya C.E., Gonzales-Peralta R.P., Skoda-Smith S., Dharnidharka V.R.* Systemic Epstein–Barr virus infection associated with membranous nephropathy in children // Clin. Nephrol. — 2006. — Vol. 65(3). — P. 160–164.
71. *Ardissino G.* Epidemiology of chronic renal failure. — ESPN Handbook, 2002. — P. 369–376.
72. *Ardissino G., Testa S., Dacco V. et al.* Proteinuria as a predictor of disease progression with hypodysplastic nephropathy // Data from ItalKid Project. Pediatr. Nephrol. — 2004. — Vol. 19. — P. 172–177.
73. *Arneil G.* Management of the nephrotic syndrome in the child // In: Clinical Pediatric Nephrology / Ed. E. Lieberman. — Toronto, 1976. — P. 146–180.
74. *Arneil G., Boda D., Ehrlich J. et al.* The founding and early history of the European Society for Paediatric Nephrology (ESPN) // Pediatr. Nephrol. — 2007. — Vol. 22. — P. 1–15.
75. *Arnell H., Hjalmas K., Jagervall M. et al.* The genetics of primary nocturnal enuresis: inheritance and suggestion of a second major gene on chromosome 12q // J. Med. Genet. — 1997. — Vol. 34. — P. 360–365.

76. *Asplin S., Arseniault D., Paris S. et al.* Contribution of human uropontin to inhibition of calcium oxalate crystallization // *Kidney Int.* — 1998. — Vol. 53. — P. 194–199.
77. *Assadi F.* Value of urinary excretion of microalbumin in predicting lesions in children with isolated microscopic hematuria // *Pediatr. Nephrol.* — 2005. — Vol. 20(8). — P. 1131–1135.
78. *Atkin C.L., Gregory V.S., Border W.A.* Alport syndrome. In: *Diseases of the Kidney* / Ed. R.W. Schrier, C.M. Cottschalk. — 4th ed. — Boston: Little, 1989. — Vol. 1. — P. 617–641.
79. *Avcin T.* Antiphospholipid syndrome in children // *Curr. Opinion Rheumatol.* — 2008. — Vol. 20(5). — P. 595–600.
80. *Aoram M.M.* An introduction and overview to new therapeutic approaches to the management of renal disease // *Kidney Int.* — 2006. — Vol. 70. — P. S1–S3.
81. *Bagga A., Mudigoudar B.D., Hari P., Vasudev V.* Enalapril dosage in steroid-resistant nephrotic syndrome // *Pediatr. Nephrol.* — 2004. — Vol. 19. — P. 45–50.
82. *Bagga A., Sinha A., Moudgil A.* Rituximab in patients with the steroid-resistant nephrotic syndrome // *New Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 356. — P. 2751–2752.
83. *Baipay A., Bagga A., Hari P. et al.* Intravenous cyclophosphamide in steroid resistant nephrotic syndrome // *Pediatr. Nephrol.* — 2003. — Vol. 18. — P. 351–356.
84. *Banicazemi M., Bultas J., Waldek S.* Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: A randomized trial // *Ann. Intern. Med.* — 2007. — Vol. 146(2). — P. 77–86.
85. *Belgiojoso G.B., Ferrario F., Landriani N.* Virus-related glomerular diseases: histological and clinical aspects // *J. Nephrol.* — 2002. — Vol. 15. — P. 469–479.
86. *Bellomo R., Ronco C., Kellum J. et al.* Acute renal failure-definiton, outcome mesures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group // *Crit. Care.* — 2004. — Vol. 8. — P. R204–R212.
87. *Beltcheva O., Martin P., Lenkkeri U., Tryggvason K.* Mutation spectrum in the nephrin gene (*NPHS1*) in congenital nephrotic syndrome // *Hum. Mutat.* — 2001. — Vol. 17. — P. 368–373.
88. *Bertiasias G., Joaninidis J.P., Boletis J. et al.* Extended report EULAR recommendation for management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics // *Ann. of the Rheumatic Diseases.* — 2008. — Vol. 67(3). — P. 195–205.
89. *Bertelli R., Ginevri F., Caridi G. et al.* Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation in patients with mutations of podocin // *Amer. J. Kidney Dis.* — 2003. — Vol. 41. — P. 1314–1321.
90. *Bhimma R., Adhikari M., Asharam K., Connolly C.* Management of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis in children using tacrolimus // *Amer. J. Nephrol.* — 2006. — Vol. 26(6). — P. 544–551.
91. *Bisceglia L., Cerullo G., Forabosco P. et al.* Genetic heterogeneity in Italian families with IgA nephropathy: suggestive linkage for two novel IgA nephropathy loci // *The Amer. J. Hum. Genet.* — 2006. — Vol. 79. — P. 1130–1134.
92. *Boehm M., Risenhuber A., Wolfgang C. et al.* Early erythropoietin therapy in associated with improved growth in children with chronic kidney disease // *Pediatr. Nephrol.* — 2007. — Vol. 22. — P. 1189–1193.
93. *Bolk S., Puffenberger E.G., Hudson J. et al.* Elevated frequency and allelic heterogeneity of congenital nephrotic syndrome, Finnish type, in the Old Order Mennonites (Letter) // *Amer. J. Hum. Genet.* — 1999. — Vol. 65. — P. 1785–1790.
94. *Boute N., Grbowal O., Roselli S. et al.* *NPHS2*, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome // *Nat. Genet.* — 2000. — Vol. 24. — P. 349–354.
95. *Boyer D., Vagras S.O., Slattery D. et al.* Charg-Strauss syndrome in children: a clinical and pathologic review // *Pediatrics.* — 2006. — Vol. 118(3). — P. 914–920.

96. *Branton M., Schiffmann R., Kopp J.B.* Natural history and treatment of renal involvement in Fabry disease // *Amer. J. Soc. Nephrol.* — 2002. — Vol. 13(2). — P. 139–143.
97. *Brenner B.* The history and future renoprotection // *Kidney Int.* — 2003. — Vol. 64. — P. 1163–1168.
98. *Brenner B., Chertow G.* Congenital oligonephropathy and the etiology of adult Hypertension and progressive renal injury // *Amer. J. Kidney Dis.* — 1994. — Vol. 23. — P. 171–175.
99. *Brenner B., Meyer T., Hostetter T.* Dietary protein intake and progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease // *N. Engl. J. Med.* — 1982. — Vol. 307. — P. 652–659.
100. *Brochard K., Guignonis V., Lecirec-Sellier A.L. et al.* Long term effect of Rituximab treatment in severe steroid dependent nephrotic syndrome // *Pediatr. Nephrol.* — 2008. — Vol. 23. — P. 1592.
101. *Brogan P.A.* What's new in the aetiopathogenesis of vasculitis? // *Pediatr. Nephrol.* — 2007. — Vol. 22. — P. 1083–1094.
102. *Brogan P.A., Bose A., Burgner D. et al.* Kawasaki disease: an evidence based approach to diagnosis, treatment and proposals for future research // *Arch. Dis. Child.* — 2002. — Vol. 86. — P. 286–290.
103. *Broyer M., Le Bihan C., Charbit M. et al.* Long-term social outcome of children after kidney transplantation // *Transplantation.* — 2004. — Vol. 77(7). — P. 1033–1037.
104. *Burrow C.R.* Regulatory molecule in kidney development // *Pediatr. Nephrol.* — 2000. — Vol. 14(3). — P. 240–254.
105. *Callis L., Vila A., Carrera M., Nieto J.* Long-term effects of cyclosporine A in Alport's syndrome // *Kidney Int.* — 1999. — Vol. 55. — P. 243–247.
106. *Calne R.Y., Moffatt S.D., Friend P.J. et al.* Campath 1H allows low-dose cyclosporin monotherapy in 31 cadaveric renal allograft recipients // *Transplantation.* — 1999. — Vol. 68. — P. 1613–1616.
107. *Carasi C., Van't Hoff W., Rees L. et al.* Childhood thin GBM disease: review of 22 children with family studies and long-term follow-up // *Pediatr. Nephrology.* — 2005. — Vol. 20(8). — P. 1098–1105.
108. *Caridi G., Bertelli R., Carrea A. et al.* Prevalence, genetics and clinical features of patients carrying podocin mutations in steroid-resistant non-familial focal segmental glomerulosclerosis // *J. Amer. Soc. Nephrol.* — 2001. — Vol. 12. — P. 2742–2746.
109. *Cattran D.C., Rao P.* Long-term outcome in children and adults with classic focal segmental glomerulosclerosis // *Amer. J. Kidney Dis.* — 1998. — Vol. 32. — P. 72–79.
110. *Celedon Cl., Bitsori M., Tullus K.* Progression of chronic renal failure in children with dysplastic kidneys // *Pediatr. Nephrol.* — 2007. — Vol. 22. — P. 1014–1020.
111. *Chan D., Jefferson B., Harvey S.J. et al.* Cyclosporin A shows the progressive renal disease of Alport syndrome (X-linked hereditary nephritis). Results from a canin model // *J. Amer. Soc. Nephrol.* — 2003. — Vol. 14. — P. 690–698.
112. *Chan T.M., Tse K.S., Tang C.S. et al.* Long-term study of micophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis // *J. Amer. Soc. Nephrol.* — 2005. — Vol. 16. — P. 1076–1084.
113. *Cheide L., Vieira T., Lima P. et al.* A novel mutation in the anion exchanger 1 gene (AE1) associated with distal renal tubular acidosis (dRTA) // *Nephrol. Dialysis Transplant.* — 2003. — Vol. 18 (Suppl. 4). — P. 635.
114. *Chesney R.* The changing face of childhood nephrotic syndrome in children // *Kidney Int.* — 2004. — Vol. 6. — P. 1294–1302.
115. *Cho M.E., Hurley J.K., Kopp J.B.* Sirolimus therapy of focal segmental glomerulosclerosis is associated with nephrotoxicity // *Amer. J. Kidney Dis.* — 2007. — Vol. 49 (2). — P. 310–317.

116. *Clarke J.T.* Narrative review: Fabry disease // *Ann. Intern. Med.* — 2007. — Vol. 146(2). — P. 425–33.
117. *Cohen A., Mulas R., Seri M. et al.* Meier-Gorlin syndrome (ear-patella-short stature syndrome) in an Italian patient: clinical evaluation and analysis of possible candidate genes // *Amer. J. Med. Genet.* — 2002. — Vol. 107. — P. 48–51.
118. *Collar J.E., Ladva S., Cairns T.D. et al.* Red cells traverse through thin glomerular basement membranes // *Kidney Int.* — 2001. — Vol. 59(6). — P. 2069–2072.
119. *Connor F.L., Rosenberg A.R., Kennedy S.E., Bohane T.D.* HBV associated nephrotic syndrome: resolution with oral lamivudine // *Arch. Dis. Child.* — 2003. — Vol. 88. — P. 446–449.
120. *Coppo R., Amore A.* New perspectives in treatment of glomerulonephritis // *Pediatr. Nephrol.* — 2004. — Vol. 19. — P. 256–265.
121. *Coppo R., Nagy J.* IgA-nephropathies. *ESPN Handbook*, 2002. — P. 275–278.
122. *Csrnok H.E., Gross W.L.* 20 years with ANCA (antineutrophil cytoplasmic autoantibodies): from seromarker to a major pathogenic players in vasculitis // *J. Leukoc. Biol.* — 2003. — Vol. 74(1). — P. 1–2.
123. *Cutillas P., Burlingame A., Unwin R.* Proteomic strategies and their application in studies of renal function // *New Physiol. Scien.* — 2004. — Vol. 19. — P. 114–119.
124. *D'Agati V.D., Fogo A.B., Bruijn J.A. et al.* Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal // *Amer. J. Kidney Dis.* — 2004. — Vol. 43. — P. 368–382.
125. *D'Amigo G.* Statins and renal diseases: from primary prevention to replacement therapy // *J. Amer. Soc. Nephrol. (Suppl.)*. — 2006. — Vol. 17. — P. S148–S152.
126. *Dabrymple L.S., Koepsell Th., Sampson J. et al.* Hepatitis C virus infection and the prevalence of renal insufficiency // *Clin. J. Amer. Soc. Nephrol.* — 2007. — Vol. 2. — P. 715–721.
127. *Daugas E., Nochy D., Huong du L.T. et al.* Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus // *J. Amer. Soc. Nephrol.* — 2002. — Vol. 13. — P. 42–52.
128. *De Jong E., Brenner B.* From secondary to primary prevention of progressive renal disease: The case for screening for albuminuria // *Kidney Int.* — 2004. — P. 2109–2118.
129. *De Zeeuw D.* Renal disease: a common and a silent killer. Natural clinical practice // *Cardiovascular medicine.* — 2008. — Vol. 5 (Suppl. 1). — P. S27–S35.
130. *Dede F., Ayli D.* Efficient treatment of crescentic glomerulonephritis associated with hepatitis B virus with lamivudin in a case referred with acute renal failure // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2006. — Vol. 21(12). — P. 3613–3614.
131. *Delavaud C., Bocquier F., Chilliard Y. et al.* Plasma leptin in ruminants: effect of nutritional status and body on plasma leptin concentration assessed by a specific RIA in sheep // *J. Endocrinol.* — 2000. — Vol. 165. — P. 519–226.
132. *Delucchi A., Cano F., Rodriguez E. et al.* Enalapril and prednisolone in children with nephrotic-range proteinuria // *Pediatr. Nephrol.* — 2000. — Vol. 14. — P. 1088–1091.
133. *Denton M.D., Magee C.C., Sayegh M.N.* Immunosuppressive strategies in transplantation // *Lancet.* — 1999. — Vol. 353. — P. 1083–1091.
134. *Desnick R.J., Brady R., Barrander J. et al.* Fabry disease, an under recognized multisystemic disorder: expert recommendation for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy // *Ann. Intern. Med.* — 2003. — Vol. 138(2). — P. 338–347.
135. *Dillon M.J., Sirin B.A.* Systemic vasculitis // *ESPN Handbook.* — 2002. — P. 291–295.
136. *Dobrovolny R., Dvorakova L., Ledvinova J. et al.* Relationship between X-inactivation and clinical involvement in Fabry heterozygotes. Eleven novel mutation in alfa-galactosidase A gene in Czech and Slovak population // *J. Mol. Med.* — 2005. — Vol. 83(8). — P. 647–654.
137. *Dorresteijn E.M., Holthe J.E.K., Levtchenko E.N., Nauta J. et al.* Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome // *Pediatr. Nephrol.* — 2008. — Vol. 23. — P. 2013–2020.

138. Doucet A., Favre G., Deschenes G. Molecular mechanism of edema formation in nephrotic syndrome: therapeutic implications // *Pediatr. Nephrol.* — 2007. — Vol. 22. — P. 1983–1990.
139. Durkan A., Hodson E., Willis N., Craig J. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children (Cochrane Review). The Cochrane Library. 1. Oxford, Update Software Ltd., 2003.
140. Durlik M., Lewandowska D. Lamivudin therapy for chronic hepatitis B in renal transplant recipients // *Eur. J. Gastr. Hep.* — 2004. — Vol. 16(12). — P. 1261–1264.
141. Ece A., Kelekci S., Hekimoglu A. et al. Neutrophil activation, protein oxidation and ceruloplasmin levels in children with Henoch-Schonlein purpura // *Pediatr. Nephrol.* — 2007. — Vol. 22. — P. 1151–1157.
142. Ehrich J.H.H., Geerlings C., Zivicnjak M. et al. Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis: overdiagnosed and undertreated // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2007. — Vol. 22. — P. 2183–2193.
143. El Nahas A. Progression of chronic renal failure. In *Comprehensive Clinical Nephrology*, eds: Johnson R., Feehally J. — New York: Mosby Harcourt, 2000. — Vol. 67. — P. 1–10.
144. El Nahas M. Renal remodeling: complex interactions between renal and extra-renal cells // *Pediatr. Nephrol.* — 2006. — Vol. 21. — P. 1637–1639.
145. Eng C.M., German D.P., Bonikazemi M. et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement // *Genet. Med.* — 2006. — Vol. 8(9). — P. 539–548.
146. Ergonul Z., Clayton F., Agnes B. Shigatoxin-1 binding and receptor expression in human kidneys do not change with age // *Pediatric Nephrology.* — 2003. — Vol. 18. — P. 246–253.
147. Eriksson P. Nine patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab. // *J. Intern. Med.* — 2005. — Vol. 258. — P. 540–548.
148. Esteban V., Ruperez M., Vita J.R. et al. Effect of simultaneous blockade of AT1 and AT2 receptors on the NFkB pathway and renal inflammatory response // *Kidney Int.* — 2003. — Vol. 64 (Suppl. 86). — P. S33–S38.
149. Evan A., Lingeman J., Coe F.L., Worcester E. Randall's plaque: Pathogenesis and role in calcium oxalate nephrolithiasis // *Kidney Int.* — 2006. — Vol. 69. — P. 1313–1318.
150. Fargue S. Lupus nephritis in children treatment // *Lupus.* — 2007. — Vol. 16. — P. 684–691.
151. Filler G., Feber J., Weiler G., Le Saux N. Another case of HBV associated membranous glomerulonephritis resolving on lamivudine // *Arch. Dis. Child.* — 2003. — Vol. 88(5). — P. 460–460.
152. Filler G., Young E., Greier P. et al. Is there really an increase in non-minimal change nephrotic syndrome in children? // *Amer. J. Kidney Dis.* — 2003. — Vol. 42. — P. 1107–1113.
153. Fine L.G., Norman T. Chronic hypoxia as a mechanism of progression of chronic kidney disease: from hypothesis to novel therapeutics // *Kidney Int.* — 2008. — Vol. 74. — P. 867–872.
154. Fischbach M., Edefonti A., Schroder C., Watson A. Hemodialysis in children: general practical guidelines // *Pediatr. Nephrol.* — 2005. — Vol. 20. — P. 1054–1066.
155. Fivush B.A., Jabs U., Neu A.M. Chronic renal insufficiency in children and adolescents: the 1996 annual report of NAPRTCS // *Pediatr. Nephrol.* — 1998. — Vol. 12. — P. 328–337.
156. Flanc R.S., Roberts M.A., Strippoli G.F.M. et al. Treatment of lupus nephritis // *Cochrane Review. The Cochrane Library, Issue 1. Chichester, UK, 2005.*
157. Flossman O., Jones R., Jayne D.R., Luqmani R.A. Should rituximab be used to treat antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2006. — Vol. 34(2). — P. 2123–2126.
158. Fogo A. Can glomerulosclerosis be reversed? // *Nephrology.* — 2006. — Vol. 2(6). — P. 290–291.
159. French C.G., Acott P.D., Crocker J.F.S., Bitter-Suermann H., Lawen J.G. Extravesical ureteroneocystostomy with and without internalized ureteric stents in pediatric renal transplantation // *Pediatr. Transplantation.* — 2001. — Vol. 5. — P. 21–26.

160. *Freundlich M., Alon U.* Bisphosphonates in children with hypercalciuria and reduced bone mineral density // *Pediatr. Nephrol.* — 2008. — Vol. 23. — P. 2215–2220.
161. *Fuchshuber A., Niaudet P., Gribouval O. et al.* Congenital nephrotic syndrome of the Finnish type: linkage to the locus in a non-Finnish population // *Pediatr. Nephrol.* — 1996. — Vol. 10. — P. 135–138.
162. *Gartenmann A., Fossali E., Rodo O. et al.* Better renoprotective effect of angiotensin II antagonist compared to dihydropyridine calcium channel blocker in childhood // *Kidney Int.* — 2003. — Vol. 64. — P. 1450–1454.
163. *Georgaki-Angelaki H., Kostaridou S., Daikos G.L. et al.* Long-term follow-up of children with vesicoureteral reflux with and without antibiotic prophylaxis // *Scand. J. Infect. Dis.* — 2005. — Vol. 37(11–12). — P. 842–845.
164. *Gharavi A.G., Yan U., Scolari F., Schena F.P., Frasca G.M. et al.* IgA nephropathy, the most common cause of glomerulonephritis, is linked to 6q22–23 // *Nature Genetics.* — 2000. — Vol. 26. — P. 354–357.
165. *Ginzler E.M., Dooley M.A., Aranow C. et al.* Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 353(12). — P. 227–301.
166. *Gipson D., Duquette P., Icard Ph. et al.* The central nervous system in childhood chronic kidney disease // *Pediatr. Nephrol.* — 2007. — Vol. 22. — P. 1703–1710.
167. *Glassock R.J.* Immune complex-induced glomerular injury in viral diseases: an overview // *Kidney Int.* — 1991. — Vol. 40(35). — P. 5–7.
168. *Goilav B., Satlin L., Wilson P.* Pathways of apoptosis in human autosomal recessive and autosomal dominant polycystic kidney diseases // *Pediatr. Nephrol.* — 2008. — Vol. 23. — P. 1473–1482.
169. *Gorodzinsky F.P.* Enuresis. *Paediatrics & Child Health.* — 2002. — Vol. 2(6). — P. 419–421.
170. *Grantham J.* Does extended-release somatostatin slow the growth of renal cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease? // *Nephrology.* — 2006. — Vol. 2(2). — P. 66–67.
171. *Grattan-Smith J.D., Jones R.A.* Magnetic resonance urography in children // *Magn. Reson. Imaging Clin. North Amer.* — 2008. — Vol. 16(3). — P. 515–531.
172. *Groenen P., von den Hewel L.* Teaching molecular genetics: Chapter 3 — Proteomics in nephrology // *Pediatr. Nephrol.* — 2006. — Vol. 21. — P. 611–618.
173. *Groothoff I.* Consequence of chronic kidney disease from childhood to adults // *Pediatr. Nephrol.* — 2007. — Vol. 22. — P. 1409 (245 SA).
174. *Guan Y.* Nuclear receptors link gender dimorphism of renal disease progression // *Kidney Int.* — 2006. — Vol. 70. — P. 1889–1890.
175. *Gubler M.C.* Diagnosis of Alport syndrome without biopsy? // *Pediatr. Nephrol.* — 2007. — Vol. 22. — P. 621–625.
176. *Gurgoze M.K., Akarsu S., Yilmaz E. et al.* Proinflammatory cytokines and procalcitonin in children with pyelonephritis // *J. Urol.* — 2005. — Vol. 173(4). — P. 1345–1348.
177. *Habashy D., Hodson E.M., Craig J.C.* Interventions for steroid-resistant nephrotic syndrome: a systematic review // *Pediatr. Nephrol.* — 2003. — Vol. 18. — P. 906–912.
178. *Hafeez F., Mahmood A., Saleem R.* Lupus nephritis in children // *J. Coll. Physicians. Surg. Pak.* — 2008. — Vol. 18(1). — P. 17–21.
179. *Hamano Y., Grunkemeyer J.A., Sudhakar A. et al.* Determinants of vascular permeability in the kidney glomerulus // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277. — P. 31154–31162.
180. *Hari P., Singla I.K., Mantan M. et al.* Chronic renal failure in children // *Indian Pediatr.* — 2003. — Vol. 40. — № 1. — P. 1035–1042.
181. *Harmon W.E., McDonald R.A., Reyes J.D. et al.* Pediatric transplantation, 1994–2003 // *Amer. J. Transplant.* — 2005. — Vol. 5 (4 Pt 2). — P. 887–903.
182. *Heierholzer C., Kalff J.C., Billiar T.R. et al.* Induced nitric oxide promotes intestinal inflammation follow hemorrhagic shock // *Amer. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2004. — Vol. 286(2). — P. 225–233.

183. *Herthelius M., Berg U.* Renal function during and after childhood acute poststreptococcal glomerulonephritis // *Pediatr. Nephrol.* — 1999. — Vol. 13(9). — P. 907–911.
184. *Hildebrandt F., Rusnac F.* Nephronophthisis and related diseases // *ESPN Handbook.* — 2002. — P. 201–207.
185. *Hilgers K., Dotsch J., Rascher W. et al.* Treatment strategies in patients with chronic renal diseases: ACE inhibitors, angiotensin receptor antagonists or both? // *Pediatr. Nephrol.* — 2004. — Vol. 19. — P. 956–961.
186. *Hinkes B.G., Mucha B., Vlangos C.N. et al.* Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2) // *Pediatrics.* — 2007. — Vol. 119(4). — P. 907–919.
187. *Hirakawa M., Tsuruya K., Votsueda H. et al.* Expression of synaptopodin and GLEPP1 as markers of steroid responsiveness in primary focal segmental glomerulosclerosis // *Life Sci.* — 2006. — Vol. 79. — P. 757–763.
188. *Hirsch R.* Pediatric Vasculitis. — URL: www.Medscape.com/viewarticle/520061
189. *Hogg R., Fitzibbons L., Bruik J. et al.* Multicenter trial of mycophenolate mofetil (MMF) in children with steroid dependent (SD) or frequent relapsing (FR) nephrotic syndrome (NS). Report of the South West Pediatric Nephrology Study Group // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2003. — Vol. 18. — P. 261.
190. *Holdworth S., Kitchong A., Tipping P.* Th1 and Th2 helper cell subsets affect patterns of injury and outcomes in glomerulonephritis // *Kidney Int.* — 1999. — Vol. 55. — P. 1198–1216.
191. *Hu W., Liu Z., Chen H.* Mycophenolate mofetil vs cyclophosphamide therapy for patients with diffuse proliferative lupus nephritis // *Chin. Med. J. (Engl.).* — 2002. — Vol. 115(5). — P. 705–709.
192. *Humar A., Arrazola L., Mauer M., Matas A.J., Najarian J.S.* Kidney transplantation in young children: should there be a minimum age? // *Pediatr. Nephrol.* — 2001. — Vol. 16. — P. 941–945.
193. *Huybers S., Bindels R.U.M.* Vascular calcification in chronic kidney disease: New developments in drug therapy // *Kidney Int.* — 2007. — Vol. 72. — P. 663–665.
194. *Ibragimov-Beskrovnaya O.* Targeting dysregulated cell cycle and apoptosis for polycystic kidney disease therapy // *Cell Cycle.* — 2007. — Vol. 6. — P. 776–779.
195. *International Study of Kidney Disease in Children.* The nephrotic syndrome in children, prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at the time of diagnosis // *Kidney Int.* — 1978. — Vol. 13. — P. 159–165.
196. *Izzedine H., Massard J., Poynard T., Deray G.* Lamivudine and HBV-associated nephropathy // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2006. — Vol. 21(3). — P. 828–829.
197. *Jager K.J., Zoccalli C., Kramer R. et al.* Measuring disease occurrence // *Kidney Int.* — 2007. — Vol. 72(4). — P. 212–215.
198. *Jain S., Soares A., McGuire J. et al.* Expression profiles of congenital renal dysplasia reveal new insights into renal development and disease // *Pediatr. Nephrol.* — 2007. — Vol. 22. — P. 962–974.
199. *Jais J.P., Knebelmann B., Guatras I. et al.* X-linked Alport syndrome. Natural history in 195 families and genotype-phenotype correlations in males // *J. Amer. Soc. Nephrol.* — 2000. — Vol. 11. — P. 649–657.
200. *Joseph T.* Flynn Choice of dialysis modality for management of pediatric acute renal failure // *Pediatric Nephrology.* — 2002. — Vol. 17. — P. 61–69.
201. *Kamoun A., Cochat P.* Primary hyperoxalurias. — *ESPN Handbook*, 2002. — P. 213–216.
202. *Kano K., Yamada Y., Sato Y. et al.* Glomerulonephritis in a patient with chronic active Epstein-Barr virus infection // *Pediatr. Nephrol.* — 2005. — Vol. 20(1). — P. 89–92.
203. *Kaplan J.M., Kim S.H., North K.N., Rennke H. et al.* Mutations in *ACTN4*, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis // *Nature Genet.* — 2000. — Vol. 24. — P. 251–256.

204. *Kari J.A., Shah V., Dillon M.J.* Behcet disease in UK children: clinical features and treatment including thalidomide // *Rheumatology (Oxford)*. — 2001. — Vol. 40. — P. 933–938.
205. *Karle S.M., Uetz B., Ronner V. et al.* Novel mutations in NPHS2 detected in both familial and sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome // *J. Amer. Soc. Nephrol.* — 2002. — Vol. 13. — P. 388–393.
206. *Khurana M., Traum A., Alvado M. et al.* Urine proteomic profiling of pediatric nephrotic syndrome // *Pediatr. Nephrol.* — 2006. — Vol. 21. — P. 1257–1265.
207. *Kim S.C., Coe E.L., Tinmouth W.W. et al.* Stone formation is proportional to papilla surface by Randall's plaque // *J. Urol.* — 2005. — Vol. 173. — P. 117–119.
208. *Klahr S., Morrissey M.G.* Progression of chronic renal disease // *Amer. J. Kidney Dis.* — 2003. — Vol. 41. — P. S3–S7.
209. *Klaus G., Watson A., Edefonti A. et al.* Prevention and treatment of renal osteodystrophy in children on chronic renal failure: European guidelines // *Pediatr. Nephrol.* — 2006. — Vol. 21. — P. 151–159.
210. *Knoll T., Zollner A., Wendt-Nordahl G. et al.* Cystinuria in childhood and adolescence: recommendations for diagnosis, treatment and follow up // *Pediatr. Nephrol.* — 2005. — Vol. 20. — P. 19–24.
211. *Komatsuda A., Ohtani H., Nimura T. et al.* Endocapillary proliferative glomerulonephritis in a patient with parvovirus B19 infection // *Amer. J. Kidney Dis.* — 2000. — Vol. 36. — P. 851–854.
212. *Konk-Paul I., Gorchakoff-Molinas A., Wecshier B.* Paediatric Bechcet disease in France // *Annals Rheumatic Disease*. — 2002. — Vol. 61. — P. 655–656.
213. *Kopanati S., Baum M., Quan A.* Peritoneal protein losses in children with steroid-resistant nephrotic syndrome on continuous-cycler peritoneal dialysis // *Pediatr. Nephrol.* — 2006. — Vol. 21. — P. 1013–1019.
214. *Koziell A., Grech V., Hussain S. et al.* Genotype/phenotype correlation of NPHS1 and NPHS2 mutations in nephrotic syndrome advocate a functional inter-relationship in glomerular filtration // *Hum Mol. Genet.* — 2002. — Vol. 11. — P. 379–388.
215. *Ku G., Ting W.C., Lim S.T. et al.* Life-threatening coagulopathy associated with use of Campath (alemtuzumab) in maintenance steroid-free renal transplant given before surgery // *Amer. J. Transplant.* — 2008. — Vol. 8(4). — P. 884–886.
216. *Kuusniemi A.M., Merenmies J., Lahdenkari A.-T. et al.* Glomerular sclerosis in kidneys with congenital nephrotic syndrome (NPHS1) // *Kidney Int.* — 2006. — Vol. 70. — P. 1423–1431.
217. *Kwak C. et al.* Urinary Oxalate level and the Enteric Bacterium *Oxalobacter formingens* in Patients with Calcium Oxalate Urolithiasis // *European Urology*. — 2003. — Vol. 44. — P. 475–481.
218. *Lai H., Rftral J., Mitsnevcs M.* Hyperinsulinemia in pediatric patients with chronic kidney disease: the role of tumor necrosis factor- α // *Pediatr. nephrol.* — 2007. — Vol. 22. — P. 1751–1756.
219. *Laing C.M., Toye A.M., Capasso G., Unwejn R.J.* Renal tubular acidosis // *Int. Biochem. Cell. Biol.* — 2005. — Vol. 37(6). — P. 1151–1161.
220. *Lapointe S.P., Charbit M., Jan D. et al.* Urological complications after renal transplantation using ureteroureteral anastomosis in children // *The Journal of Urology*. — 2001. — Vol. 166(3). — P. 1046–1048.
221. *Latta K., von Schnakenburg C., Ehrlich J.H.* A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children // *Pediatr. Nephrol.* — 2001. — Vol. 16. — P. 271–282.
222. *Lee E.H., Lim D.H., Yim H.E. et al.* Membranous nephropathy associated with Epstein-Barr virus infection in a child // *J. Korean Soc. Pediatr. Nephrol.* — 2008. — Vol. 12(1). — P. 88–92.
223. *Lehman T.J.A., Edelheit B.S., Onel K.B.* Combined intravenous methotrexate and cyclophosphamide for refractory childhood lupus nephritis // *Ann. of Rheumatic Disease*. — 2004. — Vol. 63(2). — P. 321–323.

224. *Lenkkeri U., Männikkö M., McCready P. et al.* Structure of the gene for congenital nephrotic syndrome of the Finnish Type (*NPHS1*) and characterization of mutations // *Amer. J. Hum. Genet.* — 1999. — Vol. 64. — P. 51–61.
225. *Levey A.S., Arkins R., Covesh J. et al.* Chronic kidney disease as a global public health problem: Approaches and initiatives — a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes // *Kidney Int.* — 2007. — Vol. 72. — P. 247–265.
226. *Levi M.* Do statins have a beneficial effect on the kidney? // *Nephrol. Clin. Pract.* — 2006. — Vol. 2 (12). — P. 666–667.
227. *Lichter-Konecki U., Broman K.W., Blau E. et al.* Genetic and physical mapping of the locus for autosomal dominant Fanconi syndrome on chromosome 15q15.3 // *Amer. J. Hum. Genet.* — 2001. — Vol. 68. — P. 264–268.
228. *Lifton R., Gharavi A., Geller D.* Molecular Mechanisms of human hypertension // *Cell.* — 2001. — Vol. 104. — P. 545–556.
229. *Loeffler K., Gowrishankar M., Yiu V.* Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment-resistant nephrotic syndrome // *Pediatr. Nephrol.* — 2004. — Vol. 19. — P. 281–287.
230. *Lundstedt A., Leijonhufvud I., Ragnarsdottir B. et al.* Inherited susceptibility to acute pyelonephritis: a family study of urinary tract infection // *J. Infect. Dis.* — 2007. — Vol. 195(8). — P. 1227–1234.
231. *Mahesh S., Kaskel F.* Growth hormone axis in chronic kidney disease // *Pediatr. Nephrol.* — 2008. — Vol. 23. — P. 41–48.
232. *Mak R.* Acute renal injury in children: the dawn of a new era // *Pediatr. Nephrol.* — 2008. — Vol. 23. — P. 2147–2149.
233. *Mak R.* Chronic kidney disease in children: state of art // *Pediatr. Nephrol.* — 2007. — Vol. 22. — P. 1687–1688.
234. *Mandache E., Chergheanu M.* Ultrastructural defects of the glomerular basement membranes associated with primary glomerular nephropathies // *Ultrastructural Pathology.* — 2004. — Vol. 28(2). — P. 103–108.
235. *Mandell B.F., Calabrese L.H.* Infections and systemic vasculitis // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 1998. — Vol. 10. — № 3. — P. 51–57.
236. *Mannikko M., Kestila M., Lenkerri U. et al.* Improved prenatal diagnosis of the congenital nephrotic syndrome of the Finnish type based on DNA analysis // *Kidney Int.* — 1997. — Vol. 51. — P. 868–872.
237. *Manuelian T., Hellwege J., Meri S. et al.* Mutation in factor H reduce binding affinity to C3b and heparin and surface attachment to endothelial cells in hemolytic uremic syndrome // *J. Clin. Invest.* — 2003. — Vol. 111. — P. 1181–1190.
238. *Mao J., Zwang Y., Du L. et al.* Expression profile of nephrin, podocin and CD2AP in Chinese children with MCNS and IgA nephropathy // *Pediatr. Nephrol.* — 2006. — Vol. 21. — P. 1666–1675.
239. *Marks S., Gordon I., Tullus K.* Imaging in childhood urinary tract infections: time in reduce investigations // *Pediatr. Nephrol.* — 2008. — Vol. 23. — P. 9–17.
240. *Martinelli R., Pereira L.J., Silva O.M. et al.* Cyclophosphamide in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis // *Braz. J. Med. Biol. Res.* — 2004. — Vol. 37. — P. 1365–1372.
241. *Maruyama M., Yamasaki Y., Sada K. et al.* Good response of membranous Lupus nephritis to tacrolimus // *Clin. Nephrology.* — 2006. — Vol. 65(4). — P. 276–279.
242. *Massella L., Belingeri M., Ghio L., Edefonti A. et al.* Tacrolimus (TAC) in pediatric multi-drug-resistant (MDRNS) and steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre experience // *Pediatr. Nephrol.* — 2008. — Vol. 23.
243. *Mavragani C.P., Moutsopoulos H.M.* Lupus nephritis: current issues // *Ann. Rheum. Dis.* — 2003. — Vol. 62. — P. 795–798.
244. *McDougall N.I., McGluggage W.G., Coyle P.V. et al.* Early experience with chronic hepatitis C in Northern Ireland: Epidemiology and response to monotherapy // *Ulster Med. J.* — 2004. — Vol. 73(1). — P. 25–31.

245. *McGrath-Morrow S., Cho C., Mills R. et al.* VEGF receptor 2 blockade leads to renal cyst formation in mice // *Kidney Int.* — 2006. — Vol. 69(10). — P. 1741–1748.
246. *Meglic A., Kusman D., Jasbec J. et al.* Erythrocyte deformability and microhematuria in children and adolescents // *Pediatr. Nephrol.* — 2003. — Vol. 18. — P. 127–132.
247. *Mehrotra B.* Emerging role for fetuin-A as contributor to morbidity and mortality in chronic kidney disease // *Kidney Int.* — 2007. — Vol. 72. — P. 137–140.
248. *Meyrier A.* Treatment of idiopathic nephrosis by immunofilin modulation // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2003. — Vol. 18. — P. 79–86.
249. *Mezzano S., Droguett M.A., Burgos M.E. et al.* Overexpression of chemokines, fibrogenic cytokines and myofibroblasts in human membranous nephropathy // *Kidney Int.* — 2000. — Vol. 57. — P. 147–158.
250. *Miao I., Jing Sun, Hang Yuan et al.* Combined therapy of low-dose tacrolimus and prednisone in nephrotic syndrome with slight mesangial proliferation // *Nephrology.* — 2006. — Vol. 11. — P. 449–454.
251. *Mikhael G., Postlethwaite E.R.* Post-infectious glomerulonephritis. In: *ESPN handbook* // *Medcome.* — 2002. — P. 268–274.
252. *Miller D., Klopocki E., Neumann L. et al.* A complex phenotype with cystic renal disease // *Kidney Int.* — 2006. — Vol. 70. — P. 1656–1660.
253. *Mitsnefes M.* Cardiovascular complications of pediatric chronic kidney disease // *Pediatr. Nephrol.* — 2008. — Vol. 23. — P. 27–39.
254. *Mizobuchi M., Finch J., Martin D. et al.* Differential effects of vitamin D receptors on vascular calcification in uremic rats // *Kidney Int.* — 2007. — Vol. 72(6). — P. 709–715.
255. *Moe O.W., Bonny O.* Genetic hypercalciuria // *JASM.* — 2005. — Vol. 16. — P. 729–745.
256. *Montane B., Abitbol C., Chandar J., Strauss J., Zilleruello G.* Combination mycophenolate and angiotensin blockade in the treatment of steroid resistant nephrotic syndrome // *Pediatr. Nephrol.* — 2001. — Vol. 16. — P. C120.
257. *Mortensen E.S., Fenton K.A., Rekvig O.P.* Lupus nephritis. The Central Role of Nucleosomes Revealed // *Amer. J. Pathol.* — 2008. — Vol. 172. — P. 275–283.
258. *Morin D., Barbis C.* Genetique du diabete insipide nephrologique, resepteur V2 de la vasopresine et aqwaporine-2 // *Actual. Med. Int. Metab.* — 2000. — Vol. 4(6). — P. 224–230.
259. NAPRTCS annual report, 2007: <http://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annlrept2007.pdf>.
260. *Nguyen M., Devarajan P.* Biomarkers for the early detection of acute kidney injury // *Pediatr. Nephrol.* — 2008. — Vol. 23. — P. 2151–2157.
261. *Niaudet P.* French Society Pediatric Nephrology. Treatment of childhood steroid resistant nephrotic syndrome with a combination of cyclosporine and prednisolone // *J. of Paediatrics.* — 1994. — Vol. 125. — P. 981–985.
262. *Niaudet P.* Treatment of lupus nephritis in children // *Pediatric Nephrology.* — 2000. — Vol. 14(2). — P. 158–166.
263. *Niaudet P.* Utility of genetic screening in children with nephrotic syndrome presenting during the first year of life // *Nature Clin. Pract. Nephrol.* — 2007. — Vol. 3(9). — P. 472–473.
264. *Nicholls M.* Unilateral renal ischemia causing the hyponatremic hypertensive syndrome in children — more common we think? // *Pediatr. Nephrol.* — 2006. — Vol. 21. — P. 887–890.
265. *Norden A.G., Lapsley M., Lee P.J. et al.* Glomerular protein sieving and implications for renal failure in Fanconi syndrome // *Kidney Int.* — 2001. — Vol. 60. — P. 1885–1892.
266. *Noris M. and Remuzzi G.* Hemolytic Uremic Syndrome // *Journal of the American Society of Nephrology.* — 2005. — Vol. 16. — P. 1035–1050.
267. *Nozu K., Fu H., Kanda K. et al.* A novel mutation in KCNJ1 in a Bartter syndrome case diagnosed as pseudohypoaldosteronism // *Pediatr. Nephrol.* — 2007. — Vol. 22. — P. 1219–1224.
268. *Nwobi O., Carolyn L. Abitbol, Chandar J. et al.* Rituximab therapy for juvenile-onset systemic lupus erythematosus // *Pediatric. Nephrol.* — 2008. — Vol. 23(3). — P. 413–419.

269. *Oki E., Tsugawa K., Suzuki K., Tanaka H.* Effective treatment refractory case of systemic lupus erythematosus with low-dose tacrolimus // *Nippon Zinzo Gakkai Shi.* — 2007. — Vol. 49(8). — P. 1020–1024.
270. *Oner A., Salomon R.* Kidney ontogenesis. — *ESPN Handbook*, 2002. — P. 33–36.
271. *Opastirakul S., Chaprtapisak W.* Infection in children with lupus nephritis receiving pulse and oral cyclophosphamide therapy // *Pediatric Nephrology.* — 2005. — Vol. 20(12). — P. 1750–1755.
272. *Panczyk-Tomaszewska M., Hoppe B.* Autosomal recessive polycystic kidney disease // *ESPN Handbook.* — 2002. — P. 192–197.
273. *Papitone N., Salvarani C.* Systemic Vasculitis: State of the Art and Emerging Concepts // *Curr. Opinion Rheumatol.* — 2006. — Vol. 18(1). — P. 1–2.
274. *Paredes A.* Can mycophenolate mofetil substitute cyclophosphamide treatment of pediatric lupus nephritis? // *Pediatr. Nephrol.* — 2007. — Vol. 22(8). — P. 1077–1082.
275. *Pastores G.M.* Agalsidase alfa (Replagal) in treatment of Anderson–Fabry disease // *Biologics: Targets & Therapy.* — 2007. — Vol. 1(3). — P. 1–10.
276. *Patel A., Lehman Th.J.* Rituximab for severe refractory pediatric Wegener granulomatosis // *J. of Clin. Rheumatol.* — 2008. — Vol. 14(5). — P. 278–280.
277. *Patrakka J., Ruotsalainen V., Ketola I. et al.* Expression of nephrin in pediatric kidney diseases // *J. Amer. Soc. Nephrol.* — 2001. — Vol. 12. — P. 289–296.
278. *Patrakka J., Ruotsalainen V., Reponen P. et al.* Recurrence of nephrotic syndrome in kidney grafts of patients with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type: role of nephrin // *Transplantation.* — 2002 (Feb.). — Vol. 15. — № 73(3). — P. 332–333.
279. *Patricio E. Ray, Xue-Hui Liu.* Pathogenesis of Shiga toxin-induced hemolytic uremic syndrome // *Pediatric. Nephrology.* — 2001. — Vol. 16. — P. 823–839.
280. *Patzner L.* Nephrotoxicity as a cause of acute kidney injury in children // *Pediatr. Nephrol.* — 2008. — Vol. 23. — P. 2159–2173.
281. *Peco-Antic A., Bonaci-Nicolic B., Basta-Jovacovic G.* Childhood microscopic polyangiitis associated with MPO-ANCA // *Pediatr. Nephrol.* — 2006. — Vol. 21(1). — P. 46–49.
282. *Pecoits-Filho R., Silvestre L., Stenvinkei P.* Chronic kidney disease and inflammation in pediatric patients: from bench to playground // *Pediatr. Nephrol.* — 2005. — Vol. 20(6). — P. 714–720.
283. *Pennesi M., Gagliardo A., Minisini S.* Effective tacrolimus treatment in child suffering from severe nephrotic syndrome // *Pediatr. Nephrol.* — 2003. — Vol. 18. — P. 477–478.
284. *Perez C., Guarch R., Rodrigo M. et al.* Successful treatment of leucocytoclastic vasculitis and pancytopenia secondary to systemic lupus erythematosus with intravenous immunoglobulin // *Brit. J. of Dermatology.* — 2002. — Vol. 147(1). — P. 180–195.
285. *Persy V., Broe M., Ketteler K.* Bisphosphonates prevent experimental vascular calcification, Treat the bone to cure the vessels // *Kidney Int.* — 2006. — Vol. 70. — P. 1537–1538.
286. *Podolskaja A., Staderman M., Pilkington C. et al.* B cell depletion therapy for 19 patients with refractory SLE // *Archives of Disease in Childhood.* — 2008. — Vol. 93. — P. 401–406.
287. *Ponticelli C., Rizzoni G., Edefonti A. et al.* A randomized trial of cyclosporine in steroid resistant idiopathic nephrotic syndrome // *Kidney Int.* — 1993. — Vol. 43. — P. 1377–1384.
288. *Ponticelli C., Zuccheli P., Passerin I.P., Cesena P.* Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy // *N. Engl. J. Med.* — 1992. — Vol. 327. — P. 599–603.
289. *Putaala H., Soininen R., Kilpelainen P. et al.* The murine nephrin gene is specifically expressed in kidney, brain and pancreas: inactivation of the gene leads to massive proteinuria and neonatal death // *Hum. Molec. Genet.* — 2001. — Vol. 10. — P. 1–8.
290. *Rana K., Tonna S., Wang Y. et al.* Nine novel *COL4A3* and *COL4A4* mutations and polymorphisms identified in inherited membrane diseases // *Pediatr. Nephrol.* — 2007. — Vol. 22. — P. 652–657.

291. Rao M., Wong C., Kanetsky P. et al. Cytokine gene polymorphism and progression of renal and cardiovascular diseases // *Kidney Int.* — 2007. — Vol. 72. — P. 549–556.
292. Rayat J., Joshi K., Sakhuja V. et al. Glomerular basement membrane thickness in normal adults and its application to the diagnosis of thin basement membrane disease: an Indian study // *Indian J. Pathol. Microbiol.* — 2005. — Vol. 48(4). — P. 453–458.
293. Rees L., Webb N.J.A., Brogan P.A. Acute nephritis and IgA nephropathy Nephrotic syndrome. In: *Paediatric Nephrology.* — Oxford, UK: Oxford University Press, 2007. — P. 213–219; 221–253.
294. Requelme C., Escors D., Ortego J. et al. Nature of the virus associated with endemic Balkan nephropathy // *Emerging infectious diseases.* — 2002. — Vol. 8(8). — P. 869–870.
295. Rif R.G., Lichtenberger A., Karle S.M. et al. Patients with mutation in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome // *J. Amer. Soc. Nephrol.* — 2004. — Vol. 15. — P. 722–732.
296. Rodriguez-Iturbe B. Acute endocapillary glomerulonephritis. In: *Oxford textbook of clinical nephrology / A.M. Davison, J.S. Cameron, J.-P. Grunfeld et al. (eds).* — Oxford, UK: Oxford University Press, 1998. — P. 613–623.
297. Roilidis J., Papachristou F., Gioulekas E. et al. Increased urine IL-6 concentrations correlate with pyelonephritis changes on 99-Tc-Dimercaptosuccinic acid scan in neonates with urinary tract infections // *J. Infect. Diseases.* — 1999. — Vol. 180. — P. 904–907.
298. Romero M.F. Molecular pathophysiology of *SLC4* bicarbonate transporters // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 2005. — Vol. 14(5). — P. 495–501.
299. Rose B.D., Appel G.B. Treatment of lupus nephritis // *UpToDate.* — 2004. — 121 p.
300. Ruf R., Schultheiss M., Lichtenberger A. et al. Prevalence of *WT1* mutation in a large cohort of patients with steroid-resistant and steroid-sensitive nephrotic syndrome // *Kidney Int.* — 2004. — Vol. 66. — P. 564–570.
301. Rugganenti P., Remuzzi G. Time of abandon microalbuminuria // *Kidney Int.* — 2007. — Vol. 70. — P. 1214–1222.
302. Ruiz-Ortega M., Ruperez M., Lorenzo O. et al. Angiotensin II regulates the synthesis of proinflammatory cytokines and chemokines in the kidney // *Kidney Int.* — 2002. — Vol. 82. — P. 12–22.
303. Sadeghi Z., Kajbafzadch A., Tajik P. et al. Vitamin E administration at the onset of fever prevents renal scarring in acute pyelonephritis // *Pediatr. Nephrol.* — 2008. — Vol. 23. — P. 1503–1510.
304. Samsonov D., Briscoe D.M. Long-term care of pediatric renal transplant patients: from bench to bedside // *Current Opinion in Pediatrics.* — 2002. — Vol. 14. — P. 205–210.
305. Sanders J.S., Huitema M.G., Hanemaaijer R., van Goor H. Urinary Matrix metalloproteinases reflect renal damage in antineutrophil cytoplasm autoantibody-associated vasculitis // *Amer. J. Renal. Physiol.* — 2007. — Vol. 293 (6). — P. 1927–1934.
306. Sanna-Cherchi S., Caridi G., Weng P. et al. Genetic approaches to human renal agenesis/hypoplasia and dysplasia // *Pediatr. Nephrol.* — 2007. — Vol. 221. — P. 675–1684.
307. Sanna-Cherchi S., Somenzi D., Carnevali M.L. et al. Recurrent autosomal-dominant focal segmental glomerulosclerosis // *Kidney Int.* — 2006. — Vol. 70. — P. 1664–1665.
308. Schieppati A., Remuzzi G. The future of renoprotection: frustration and promises // *Kidney Int.* — 2003. — Vol. 64. — P. 1947–1955.
309. Schlondorff D.O. Overview of factors contributing to the pathophysiology of progressive renal disease // *Kidney Int.* — 2008. — Vol. 74. — P. 860–866.
310. Schrier R., Johnson A., McFank K. The role of parental hypertension in the frequency and diagnosis of hypertension offspring with autosomal-dominant polycystic kidney disease // *Kidney Int.* — 2003. — Vol. 64(5). — P. 1792–1799.
311. Schwab K., Patterson L., Aronow B. et al. A catalogue of gene expression in the developing kidney // *Kidney Int.* — 2003. — Vol. 64. — P. 1588–1604.

312. *Segeer S., Nelson P.J., Schlundorff D.* Chemokines, chemokine receptors, and renal disease: from basic science to pathophysiologic and therapeutic studies // *J. Amer. Soc. Nephrol.* — 2000. — Vol. 11. — P. 152–176.
313. *Sepe V., Libetta C., Giuliano M.G., Adamo G., Dal Canton A.* Mycophenolate mofetil in primary glomerulopathies // *Kidney Int.* — 2008. — Vol. 73. — P. 154–162.
314. *Sessa A., Conte F., Meroni M., Battini G.* Renal involvement in Anderson-Fabry disease // *J. Nephrology.* — 2003. — Vol. 16(2). — P. 313–3.
315. *Shankland S.J., Pippin J.W., Reiser J. et al.* Podocytes in culture: past, present and future // *Kidney Int.* — 2007. — Vol. 72. — P. 26–36.
316. *Sharifian M., Anvaripour N., Karimi A. et al.* The role of dexamethasone on decreasing urinary cytokines in children with acute pyelonephritis // *Pediatr. Nephrol.* — 2008. — Vol. 23. — P. 1511–1516.
317. *Shifter L., Bethunaickan R., Ramanujam M. et al.* Activated renal macrophages as a markers of diseases onset and disease remission in lupus nephritis // *J. Immunol.* — 2008. — Vol. 180(3). — P. 1938–1947.
318. *Shulman S.T., Rowley A.H.* Advances in Kawasaki disease // *Eur. J. Pediatr.* — 2004. — Vol. 163. — P. 285–291.
319. *Siener R., Albrecht Hesse.* The effect of different diets on urine composition and the of calcium oxalate cristallisation in healthy subject // *Eur. Urol.* — 2002. — Vol. 42. — P. 289–296.
320. *Simpson J.L., de la Cruz F., Swerdloff R.S. et al.* Klinefelter syndrome: expanding the phenotype and identifying new research directions // *Genet. Med.* — 2003. — Vol. 5(6). — P. 460–468.
321. *Sinha M.D. et al.* Treatment of severe steroid-dependant nephrotic syndrome (SDNS) in children with tacrolimus // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2006. — Vol. 21. — P. 1848–1854.
322. *Soboleva M.* First report from Russia about Fabry Disease: three patients from one family with different clinical presentation and earliest onset of Fabry disease. Abstract and Programme Book of the Annual International Symposium on Lissosomal Storages Disorders. — Madrid, Spain, April 18–22, 2004. — P. 45.
323. *Solari V., Owen D., Puri P.* Association of transforming growth factor-beta1 gene polymorphism with reflux nephropathy // *J. Urol.* — 2005. — Vol. 174(4 Pt. 2). — P. 1609–1611.
324. *Soygur T., Akbay A., Kupeli S.* Effect of potassium citrate therapy on stone recurrence and residual fragments after shockwave lithotripsy in lower caliceal calcium oxalate urolithiasis: a randomized controlled trial // *J. Endourol.* — 2002. — Vol. 16(3). — P. 149–152.
325. *Spentchian M., Merrien Y., Herasse M. et al.* Severe hypophosphatasia: characterization of fifteen novel mutations in the ALPL gene // *Hum. Mutat.* — 2003. — Vol. 22(1). — P. 105–106.
326. *Sreedharan R., Bockenbauer D.* Congenital nephrotic syndrome responsive to angiotensin-converting enzyme inhibition // *Pediatr. Nephrol.* — 2005. — Vol. 20. — P. 1340–1342.
327. *Srivastava T., Garola R.E., Kestila M. et al.* Recurrence of proteinuria following renal transplantation in congenital nephrotic syndrome of the Finnish type // *Pediatr. Nephrol.* — 2006 (May). — Vol. 21(5). — P. 711–718.
328. *Storm T.M.* Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is associated with mutation in FGF23 // *Natur. Genet.* — 2000. — Vol. 26(3). — P. 345–348.
329. *Suchy S.F., Nussbaum R.I.* The deficiency of PIP2 5-phosphatase in Lowe syndrome affects actin polymerization // *Amer. J. Hum. Genet.* — 2002. — Vol. 71(6). — P. 1420–1427.
330. *Sulyok E.* Acute proliferative glomerulonephritis // In: *Pediatric nephrology* / Eds E.D. Avner, W.E. Harmon, P. Niaudet. — Philadelphia: L.W.W., 2004. — P. 601–613.
331. *Sunder-Plassmann G.* Renal manifestation of Fabry Disease // In: *Fabry Disease. Perspectives from 5 years of FOS* / Eds A. Mehta, M. Beck, G. Sunder-Plassman. — Oxford PharmaGenesis, 2005. — P. 203–215.

332. Suzuki K., Tanaka H., Ito E., Waga S. Repeat renal biopsy in children with severe idiopathic tubulointerstitial nephritis // *Semin. Nephrol.* — 2003. — Vol. 23(1). — P. 21–33.
333. Tanawattanacharoen S., Falk R.J., Jennette J.C., Kopp J.B. Parvovirus B19 DNA in kidney tissue of patients with focal segmental glomerulosclerosis // *Amer. J. Kidney Dis.* — 2000. — Vol. 35. — P. 1166–1174.
334. Thongboonkerd V. Proteomics in nephrology: current status and future directions // *Amer. J. Nephrol.* — 2004. — Vol. 24. — P. 360–378.
335. Tumlin J.A., Miller D., Near D. et al. A prospective, open-label trial of sirolimus in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis // *Clin. J. Amer. Soc. Nephrol.* — 2006. — Vol. 1. — P. 109–116.
336. Ulinski T., Ranchin B., Said M.-H. et al. Switch from cyclosporine A (CyA) to mycophenolate mofetil improves kidney function in children with nephrotic syndrome and CyA-induced nephrotoxicity // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2003. — Vol. 18 (Suppl. 4). — P. 261.
337. Van der Heijden B.J., van Dijk P.C., Verrier-Jones K. et al. Renal replacement therapy in children: data from 12 registries in Europe // *Pediatr. Nephrol.* — 2004. — Vol. 19. — P. 213–221.
338. Vats K., Ishwad Ch., Singla I., Vats A. et al. A locus for renal malformations including vesico-ureteric reflux on chromosome 13q33–34 // *J. Amer. Soc. Nephrol.* — 2006. — Vol. 17. — P. 1158–1167.
339. Verburg B.D., Geelhoed J.J.M., Steegers E.A.P. et al. Fetal kidney volume and its association with growth and blood flow in fetal life // *Kidney Int.* — 2007. — Vol. 72. — P. 754–761.
340. Vidal B., Bonventre J., I-Hong S. Towards the application of proteomics in renal disease diagnosis // *Clinical Science.* — 2005. — Vol. 109. — P. 421–430.
341. Wang J.-N., Chiou Y.-Y., Chin N.-T. et al. Renal scarring sequelae in childhood Kawasaki disease // *Pediatr. Nephrol.* — 2007. — Vol. 22. — P. 684–689.
342. Wang R.Y., Lelis A., Mirocha J. et al. Heterozygous Fabry woman are not just carriers, but have significant burden of disease and impaired quality of life // *Genet. Med.* — 2007. — Vol. 9(1). — P. 34–45.
343. Wang S.X., Ahola H., Palmen T. et al. Recurrence of nephrotic syndrome after transplantation in CNF is due to autoantibodies to nephrin // *Exp. Nephrol.* — 2001. — Vol. 9. — P. 327–331.
344. Wang X., Gattone V., Harris P., Torres V. Effectiveness of vasopressin V2 receptor antagonists OPC-31260 and OPC-41061 on polycystic kidney disease in the PCK rat // *J. Amer. Soc. Nephrol.* — 2005. — Vol. 16. — P. 846–851.
345. Wang Y.Y., Savage J. The epidemiology of thin basement membrane nephropathy // *Semin. Nephrol.* — 2005. — Vol. 25(3). — P. 163–170.
346. Wanner C. Fabry disease model: a rational approach to the management of Fabry disease // *Clin. Ther.* — 2007. — Vol. 29. — P. 2–5.
347. Watson C.J.E., Bradley J.A., Friend P.J., Calne R. et al. Alemtuzumab (CAMPATH 1H) induction therapy in cadaveric kidney transplantation—efficacy and safety at five years // *Amer. J. Transplant.* — 2005. — Vol. 5. — P. 1347–1353.
348. Wuhl E., Kogan J., Zurowska A. et al. Neurodevelopmental deficits in Pierson (microcoria-congenital nephrosis) syndrome // *Amer. J. Med. Genet.* — 2007. — Vol. 143(4). — P. 311–319.
349. Weber S., Gribowal O., Esquivel E. et al. NPHS2 mutation analysis shows genetic heterogeneity of steroid-resistant nephrotic syndrome and low post-transplant recurrence // *Kidney Int.* — 2004. — Vol. 66(2). — P. 571–579.
350. Welzels J., Klemeney L., Swinkels D. et al. Age- and gender-specific reference values of estimated GFR in Caucasians: The Nijmegen Biomedical study // *Kidney Int.* — 2007. — Vol. 72. — P. 632–637.
351. Williams P.S., Kurtak L.O., Perkins A.C. et al. Hypertention and impaired renal function accompany juvenile obesity: The effect of prenatal diet // *Kidney Int.* — 2007. — Vol. 72. — P. 279–289.

352. Winn M.P., Dascalakis N., Spurney R.F. et al. Unexpected role of TRPC6 channel in familial nephrotic syndrome: does it have clinical implication? // J. Amer. Soc. Nephrol. — 2006. — Vol. 17. — P. 378–387.
353. Winwicker P., Goodship T., Donne R. et al. Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome // Kidney Int. — 1998. — Vol. 53. — P. 836–844.
354. Woolf A.S., Yuan H.T. Angiopoietin growth factors and Tie receptor tyrosin kinases vascular development // Pediatr. Nephrol. — 2001. — Vol. 16(2). — P. 177–184.
355. Woroneicki R.P., Kopp J.B. Genetics of focal segmental glomerulosclerosis // Pediatr. Nephrol. — 2007. — Vol. 22. — P. 638–644.
356. Wu G., Tian X., Nishimura S. et al. Trans-heterozygous Pkd1 and Pkd2 mutation modify expression of polycystic kidney disease // Human Molecular Genetics. — 2002. — Vol. 11(16). — P. 1845–1854.
357. Xue J., Ma J., Louis T. et al. Forecast of the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2010 // J. Amer. Soc. Nephrol. — 2001. — Vol. 12. — P. 2753–2758.
358. Yamada H., Ohsugi Y., Mochiduki T. et al. Potent antiproteinuric effect achieved by combined use of enalapril and candesartan in cases of IgA nephropathy and membranous glomerulopathy (post-stem cell transplant) // Pediatr. Nephrol. — 2006. — Vol. 21. — P. 1340.
359. Yang Y., Lai H., Kao C. et al. The association between transforming growth factor β gene promoter C-509T polymorphism and Chinese children with Henoch–Schonlein purpura // Pediatr. Nephrol. — 2004. — Vol. 19. — P. 972–975.
360. Yi Z., Li Z., Wu X.-C. et al. Effect of fosinopril in children with steroid-resistant nephrotic syndrome // Pediatr. Nephrol. — 2006. — Vol. 21. — P. 967–972.
361. Yoshikawa N. Immunoglobulin A nephropathy // In: Pediatric nephrology / Eds E.D. Avner, W.E. Harmon, P. Niaudet. — Philadelphia: LWW, 2004. — P. 614–628.
362. Zhou J., Huang A., Kuang Y. A clinico-pathological study comparing Henoch–Schonlein purpura nephritis with IgA nephropathy in children // Zhonghua Er Ke Za Zhi. — 2003. — Vol. 41. — P. 808–812.
363. Zoccali C. General and clinical epidemiology at square two: A new educational series for the renal physician // Kidney Int. — 2007. — Vol. 72(4). — P. 411.
364. Zoja C., Morigi M., Remuzzi G. Proteinuria and phenotypic change of proximal tubular cells // J. Amer. Soc. Nephrol. — 2003. — Vol. 14. — P. S36–S41.
365. Zwegang K.W., Tonna S., Wang V.Y. et al. Do mutation in COL4A1 or COL4A2 cause thin basement membrane nephropathy? // Pediatr. Nephrol. — 2007. — Vol. 22. — P. 645–651.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

А

Абдоминальный синдром 155
Агенезия почки 170
Азатиоприн 314
Азотемия 156
Аллопуринол 399
Альдостерон 56
Альпорта синдром (наследственный нефрит) 200
Амилоидоз почек 248
Аминоацидурия 49, 388
Анемия
– при гемолитико-уремическом синдроме 557
– при хронической почечной недостаточности 579
– при нефронофтизе 195
Ангиография 119
Андерсона–Фабри болезнь (ангиокератома Фабри) 340
Аномалии мочевыводящих путей 178
Антиагреганты 267, 281
Антибактериальная терапия
– при гломерулонефрите 267
– при пиелонефрите 465
Антидиуретический гормон 59
Антикоагулянты 267, 281
Антиоксиданты 81

Аортоартериит Такаясу
неспецифический 328
Аплазия почки 170
Ацидоз
– метаболический 583
– почечный тубулярный 370
Ацикловир 102

Б

Бактериурия 150
– при инфекции мочевой системы 458
Барттера синдром 69, 116, 152, 167, 182, 185, 186, 358, 441
Берже болезнь (IgA-нефронатия) 117, 269, 333
Биопсия почки 27, 121, 207, 260, 275
– методы анализа гистологического материала 121
– показания 121, 265
– противопоказания 121
Болезнь
– Бехчета 91, 322–323, 329
– Гоше 254
– де Тони–Дебре–Фанкони 358
– Кавасаки 321–324, 329
– Лиддла 167, 182, 357
– тонких базальных мембран 212
– Хартнапа 356, 387

– Шенлейна–Геноха 321–323, 332

В

Васкулиты системные 320

Вегенера гранулематоз 321–324, 327

Витамины

– А 409, 435

– В₆ 395, 409, 435

– С 409

– Е 409, 435

– D 362–369, 375, 389, 409

– гипервитаминоз 409

Виферон 103

Г

Галактосиалидоз 252

Гематурия 147

Гемоглинурия 148

Гемолитико-уремический синдром 557

– прогноз 566

– терапия 564

Геморрагический васкулит
(см. Шенлейна–Геноха болезнь)

Генетика и болезни почек 114

Гепарин 267, 281, 336, 565

Гепатит и нефрит 84

Герпес-вирусная инфекция 98

Гиперкалиемия 551

Гиперкальциемия 415

Гипероксалурия первичная 392

Гипертензия артериальная 68, 151

– генетика 152

– при наследственной нефропатии 152

– при первичном гломерулонефрите 267

– при хронической почечной недостаточности 580

Гипокалиемия 413

Гипокалиемическая почка 412

Гипомагниемии 414

Гипонатриемия 380, 381, 637

Гипоплазия почек 170

Гипотензия артериальная 151

Гипотензивные средства

– ингибиторы АПФ 615

– блокаторы АТII 613

Гипофосфатазия 421

Гипофосфатемическая костная
болезнь 369

Глицинурия 385

Гломерулонефрит

– клиника 264, 274

– лечение 266, 279

– мезангиопролиферативный 275

– мембранозный 274

– мембранопротролиферативный 275,
277

– минимальные изменения 28, 274

– патогенез 264, 271

– постстрептококковый острый 263

– прогноз 268, 295

– хронический 268

Гломерулосклероз фокально-
сегментарный 153, 226, 269

– при наследственных нефропатиях 226

Глюкоглицинурия 386

Глюкозурия 55, 376

Глюкокортикостероиды 311

Гранулематоз Вегенера 321–324, 327

Д

Дегидратация 61

Дениса–Драша синдром 223

– генетика 225

– диагностика 226

– морфологическая картина 227

– нарушения половой сферы 228

– лечение 237

– почечная трансплантация 237

Денсин 71

Дента синдром 388

Деонтология 662

де Тони–Дебре–Фанкони болезнь 358

– генетика 359

– диагностика 360

– лечение 361

– прогноз 362

– синдром 358

Диабет

– почечный несахарный 378

– сахарный 404

– солевой диабет (псевдогипоальдостеронизм) 380

Диета

– при гломерулонефрите 280
– при нарушениях обмена (антиоксидационная) 431

– при пиелонефрите 465

Дисметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией 426

Дизэмбриогенез почек 155, 173

– поликистозная болезнь 187

– – аутосомно-доминантная 187

– – аутосомно-рецессивная 192

Дизурия 154

Димефосфон 435, 437, 438, 495

Дисплазия почек 170

Диурез 64

Диуретики 250, 267, 549, 581

З

Зимницкого проба 428

И

Иминоглицинурия 386

Иммуноглобулины внутривенные 317

Иммуномодуляторы 103

Ингибиторы АПФ 295, 615

Интерлейкины 462

Интерфероны рекомбинантные 88

Инфекция мочевой системы 456

Иценко–Кушинга синдром (*см. Экзогенного гиперкортицизма синдром*)

К

Кавасаки болезнь 321–324, 329

Калий 55, 412

Кальций 57

Кислотно-основное состояние 61

Кистоз почек 67, 187

– клинические варианты 189

– морфологическая картина 189

Клиренс креатинина 43

Клубочковая фильтрация 43

Колхицин 251, 399

Компьютерная томография 119

Красная волчанка системная (*см. Люпус-нефрит*)

Креатинин 45

Ксантинурия 400

Л

Лазикс (*см. Фуросемид*)

Ламивудин 88, 90

Левамизол 283

Лейкеран (*см. Хлорбутин*)

Лейкоцитурия 150

Леша–Нихана болезнь 399

Липоидный нефроз 28, 162

Лоу синдром 166, 361, 390, 416, 419

Люпус-нефрит 298, 301, 306

М

Малые аномалии развития 155

Медуллярный кистоз 195

Метаболический ацидоз 551

Микофенолата мофетил 284, 286, 316, 592

Микроскопический полиангиит 325

Мочевая кислота 62

Мочевина 59, 62

Мочевой синдром 147

– бактериурия 150

– гематурия 147

– кристаллурия 151

– лейкоцитурия 150

– пиурия 150

– протеинурия 148

Мочекаменная болезнь 439

Н

Натрий 48, 54

Наследственный нефрит (синдром Альпорта) 200

– гепетика 201

– клиническая симптоматика 202

– лечение 209

– морфология 207

– прогноз 210

Недостаточность почечная 158

– острая 158, 542

– генез 543

– заместительная терапия 554

– клинические признаки

и симптомы 545

- хроническая 159, 568
 - этиология и генез 571
 - диагностика 575–576
 - заместительная терапия 585
 - клинические признаки
- и симптомы 574
- методы лечения 576
- Неинвазивные визуализирующие исследования 118
- ультразвуковое 118
 - доплеровское картирование 119
- Нейрогенный мочевой пузырь 155, 627
- Некроз канальцев 595
- Нефрокальциноз 416
- Нефронофтиз 195
- генетические и клинические варианты 196, 197
 - лечение 199
- Нефропатии
- ишемическая 410
 - обменные 390
- Нефросцинтиграфия 123
- динамическая 128
 - методика проведения 128
 - показания 128
 - статическая 129
- Нефритический синдром 38, 95, 153, 263, 275
- Нефротический синдром 69, 153, 216
- врожденный 153
 - вторичный 154
 - наследственный 216
 - первичный (при гломерулонефрите) 153
 - при тяжелых генетических синдромах 255
 - стероидчувствительный 270
 - стероидзависимый 271
 - стероидрезистентный 271
 - часто рецидивирующий 271
- Нитрофурановые препараты 470
- фурагин 468–470
 - фурамаг 468, 470

О

- Оксалоз 390, 392, 394, 395, 417, 425
- Олигоневрозия 166, 173, 613

- Олигурия 327, 398, 411, 412, 491, 546, 554, 574
- Опухоли почек 72, 167, 168, 223, 224, 226–228, 230, 398, 416, 543
- Осморегуляция 59, 60
- Острая почечная недостаточность 158, 542

П

- Периодическая болезнь 246–247
- Перитонеальный диализ 179, 220, 555, 583, 586, 587, 657
- Пиелонефрит 456

 - активность 457
 - вторичный 457
 - дисметаболический 426, 458
 - лечение 465
 - обструктивный 457
 - острый (острое течение) 167, 457
 - первичный 456
 - хронический (торпидное, волнообразное, затяжное течение) 457

- Подоцит 70

 - белки подоцитов 69
 - генетика белков подоцитов 69
 - подоцитарная мембрана 70

- Поликистозная болезнь 166, 187

 - аутосомно-доминантная 187
 - аутосомно-рецессивная 192

- Почечный тубулярный ацидоз 166, 356, 370–372
- Почка

 - физиология 42–60
 - функции 61

- Преднизолон 156, 237, 238, 249, 281, 282, 311
- Протеомика 73, 668
- Простагландины 38, 53, 62, 63, 462
- Псевдогиперальдостеронизм 380
- Пузырно-мочеточниковый рефлюкс 119, 459

Р

- Радионуклидные исследования 119–144, 331
- Рахит наследственный гипофосфатемический с гиперкальциемией 369

Ренопротективная терапия 222, 296, 511, 614

Рефлюкс-нефропатия 166, 502

– диагностика 507

– лечение 509

Ритуксимаб 98, 594, 595, 599

С

Синаптоподин 71, 244, 519

Синдром

– Барттера 152, 167, 182, 185

– Баттлера–Олбрайта 372

– Галловой–Моват 244, 245

– Гительмана 69, 152, 182, 185, 357

– Дауна 154, 256

– де Тони–Дебре–Фанкони 358–387

– Клайнфельтера 258

– Лайтвуда 417

– Лиддла 182

– Шерешевского–Тернера 258

Скорость клубочковой фильтрации 43, 46

Стигмы дизэмбриогенеза (*см. Малые аномалии развития*)

Т

Такролимус 287, 288, 292, 318, 520, 591–592

Тонзиллэктомия 268

Трансплантация почки 90, 431, 587, 588–600

Тромбоз почечных артерий 544

Тубулопатии 34, 39, 77, 164, 166, 167, 355, 578

Тубулоинтерстициальный нефрит 362, 480

– лечение 494

– острый 481

– хронический 483

У

Узелковый периартериит 320, 324

Ультразвуковое исследование 110, 118, 119

Уратная нефропатия 390, 395

Ф

Фабри болезнь 167, 340

Фосфатурия 389, 390, 402

Фосфат-диабет 362

Фрайзера синдром 223–225

Фуросемид 267, 465, 549

Х

Хлор 48, 55

Хлорбутин (лейкеран) 27, 282, 283, 293

Хроническая болезнь почек 163, 529

Ц

Циклоспорин А 282, 289, 590

Циклоферон 103, 473, 478, 479

Циклофосфан 282, 290, 312

Цистиноз нефропатический 358, 361, 390, 400, 401

Цистит 463, 465, 472, 475

Цистография 119, 477, 589

Цистоскопия 110, 120

Цистоуретрография 547

Цитогенетика в нефрологии 72, 117

Цитомегаловирусная инфекция 100

Ш

Шенлейна–Геноха болезнь 321–323, 332

Шерешевского–Тернера синдром 258

Э

Эконефропатия 79, 485

Эмбриопатия 145

Энурез 154, 165, 620

Эпштейна–Бarr вирусная инфекция 101

Эритропоэтин рекомбинантный 199

Этика 662

Я

Ятрогения 662, 666

Научное издание

ДЕТСКАЯ НЕФРОЛОГИЯ

Руководство для врачей

Под редакцией профессора *Майи Сергеевны Игнатовой*

Санитарно-эпидемиологическое заключение
№ 77.99.60.953.Д.008014.07.09 от 08.07.2009 г.

Подписано в печать 14.12.10. Формат 70 × 100/16.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура «Petersburg».
Объем 43,5 печ. л. Тираж 2000 экз. Заказ №

ООО «Медицинское информационное агентство»
119048, Москва, ул. Усачева, д. 62, стр. 1, оф. 6
Тел./факс: (499)245-45-55

E-mail: miarubl@mail.ru; <http://www.medagency.ru>
Интернет-магазин: www.medkniga.ru

Книга почтой на Украине: а/я 4539, г. Винница, 21037
E-mail: maxbooks@svitonline.com
Телефоны: +380688347389, 8(0432)660510

Отпечатано в ООО «Типография «Новое Время»
302028, г. Орел, ул. Итальянская, 23

ISBN 978-5-8948-1867-2

