

А.А. Баранов, Т.В. Сергеева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Достижения и перспективы развития нефрологии детского возраста

В СТАТЬЕ НА ОСНОВАНИИ АНАЛИЗА ОТЕЧЕСТВЕННОЙ И ЗАРУБЕЖНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ РАССМАТРИВАЮТСЯ ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ СОВРЕМЕННОЙ НЕФРОЛОГИИ. НАРЯДУ С ДОСТИЖЕНИЯМИ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ НЕФРОЛОГИИ, МОЖНО ОТМЕТИТЬ ОПРЕДЕЛЕННОЕ ОТСТАВАНИЕ В ПРОБЛЕМЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ БОЛЕЗНЕЙ ПОЧЕК, А ТАКЖЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ. ПЕРЕЧИСЛЕННЫ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ, РАЗВИТИЕ КОТОРЫХ ЦЕЛЕСООБРАЗНО И ПЕРСПЕКТИВНО, С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ АВТОРОВ, В БЛИЖАЙШИЕ ГОДЫ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: НЕФРОЛОГИЯ, ДЕТИ.

Контактная информация:

Сергеева Тамара Васильевна,
доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник
нефрологического отделения
Научного центра здоровья детей
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (499) 134-04-49
Статья поступила 19.02.2007 г.,
принята к печати 03.12.2007 г.

Нефрология — наука о болезнях почек, интегрирующая достижения многих отраслей медицины, прежде всего генетики, патофизиологии, патоморфологии, иммунологии. Преобладающее большинство врожденных и приобретенных болезней почек прогрессирует до стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) уже в детском возрасте или, начавшись в детстве, достигают конечной стадии в молодом возрасте. В последние 10 лет продолжают расти, особенно среди подростков, заболеваемость органов мочеполовой системы и инвалидизация, вызванная этими болезнями [1]. В связи с этим интерес к проблемам нефрологии не ослабевает.

Наибольшее внимание нефрологов привлекают следующие проблемы:

- ХПН;
- генетические основы болезней почек и мочевыводящих путей;
- механизмы развития отдельных синдромов при болезнях почек (артериальной гипертензии, протеинурии);
- механизмы прогрессирования, прогностические критерии течения и исхода болезней почек (гломерулонефрита, рефлюкс-нефропатии);
- эффективность отдельных иммуносупрессивных препаратов, обоснование новых терапевтических подходов, оценка целесообразности ренопротекторной терапии.

Первое место в течение многих лет занимает проблема ХПН. В зарубежных изданиях публикуются сводные многоцентровые данные о числе детей с ХПН, о структуре патологии, приведшей к развитию недостаточности функции почек. Обсуждаются достоинства и недостатки разных методов заместительной терапии (гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки). В связи с появлением новых иммуносупрессивных препаратов проводятся сравнительные исследования, при этом эффективность иммуносупрессии изучается не только при отторжении трансплантата, но и при болезнях трансплантированной почки, включая рецидив заболевания, послужившего причиной развития ХПН. Исследуются механизмы отторжения трансплантата; частота, патогенез и особенности течения отдельных синдромов, осложняющих пост-

A.A. Baranov, T.V. Sergeeva

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

**Achievements
and perspectives
for the childhood
nephrology development**

BASED ON THE ANALYSIS OF THE RUSSIAN AND FOREIGN LITERATURE, THE AUTHORS HIGHLIGHTED MAIN SCIENTIFIC AREAS OF THE MODERN NEPHROLOGY. ALONG WITH THE ACHIEVEMENTS IN THE STUDY OF THE KIDNEY DISEASES, THERE IS A CERTAIN LAG OF THE RUSSIAN NEPHROLOGY AS FAR AS IT CONCERNS GENETIC GROUNDS FOR THE KIDNEY DISEASES AND ISSUES OF THE RENAL IMPAIRMENT GROWTH AND TREATMENT. THEY LISTED THE SCIENTIFIC AREAS, WHOSE DEVELOPMENT, IN THEIR OPINION, IS EXPEDIENT AND PERSPECTIVE IN THE FORESEEABLE FUTURE.

KEY WORDS: NEPHROLOGY, CHILDREN.

трансплантационный период и присоединяющихся во время диализной терапии. Среди этих синдромов — остеопения, отставание в росте, гиперпаратиреоз, анемия, гипероксалиемия, гипергомоцистеинемия и др.

К сожалению, отечественная нефрология в разработке проблемы ХПН испытывает определенные трудности. Это связано, с одной стороны, с изначальной разобщенностью нефрологов, занимающихся болезнями почек в компенсированной стадии, и специалистов по диализу и трансплантации почки, с другой. Очевидно также отставание развития материальной базы трансплантологии.

В стране отсутствует полный регистр детей с ХПН, хотя в последние годы здесь есть некоторое продвижение. Составляемый с 2000 г. Российский регистр детей с ХПН, на 2003 г. включал более 1300 больных [2]. Отмечаются увеличение доли детей младшего возраста, а также удельного веса перитонеального диализа, используемого в лечении больных указанной группы. Дети старшего возраста и подростки с ХПН в основном находятся на гемодиализе. Около 30% детей с ХПН живут с пересаженной почкой. За год в стране проводится от 18 до 37 пересадок почки, в то время как реальная потребность — около 300. Особенно мало пересадок от живого родственного донора.

Большие успехи достигнуты в изучении генетических основ нефротического синдрома (НС). Установлено, что врожденный НС финского типа вызывается мутацией гена NPHS1, кодирующего нефрин, а мутация гена NPHS2, кодирующего подоцин, проявляется развитием как семей-

ного, так и спорадического стероидрезистентного НС (СРНС) с морфологической основой в виде фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС). В настоящее время в НЦЗД РАМН начаты исследования гена подоцина при СРНС детей. Установление мутаций гена подоцина позволило диагностировать семейный аутосомно-рецессивный НС при неинформативности других диагностических тестов, включая биопсию почки. Различные мутации гена, ассоциированные с опухолью Вильмса (WT1-ген), сопровождаются диффузным мезангиальным склерозом с развитием СРНС, синдромов Denis-Drash и Frasier. В настоящее время известны более 30 мутаций только для гена подоцина, одного из белков, обеспечивающих нормальную структуру почечного фильтра, нарушение которой ведет к протеинурии (табл. 1). Наряду с генами, кодирующими белки подоцитов, интенсивно изучаются гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Установлена связь полиморфизма генов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и рецепторов ангиотензина с течением, ответом на терапию и прогнозом ряда болезней почек (табл. 2). В исследованиях, выполненных в НЦЗД РАМН, установлена связь I/D полиморфизма гена АПФ с развитием ХПН в исходе НС: у детей с НС в стадии ХПН достоверно преобладал DD генотип, который может быть использован в качестве генетического маркера прогрессирования НС до стадии ХПН.

По современным представлениям, целостность клубочкового фильтра обеспечивается взаимодействием подоци-

Таблица 1. Генетически обусловленные болезни органов мочевой системы

Ген	Локус	Белок	Синдром
NPHS2	1q25–q32	Подоцин	Аутосомно-рецессивный стероидрезистентный ФСГС
ACTN4	19q13	α-актинин 4	Аутосомно-доминантный ФСГС I типа (FSGS1) с поздним дебютом протеинурии
?	11q21–q22	?	Аутосомно-доминантный ФСГС II типа (FSGS2)
NPHS1	19q12–q13	Нефрин	Врожденный нефротический синдром финского типа с внутриутробной протеинурией
ИЛ 4, STAT6	?	Сигнальный трансдуктор и активатор	НС с минимальными изменениями у детей с бронхиальной астмой, ↑ IgE
WT1	11p13	цинк-содержащий нуклеарный белок	Синдром Denys–Drash: СРНС с аплазией почек, мужским псевдо-гермафродитизмом и/или опухолью Вильмса
FRAS1	4q21	белок внеклеточного матрикса	Синдром Фрайзера: СРНС с аномалиями гениталий или диафрагмы
COL4A5	X хромосома 21–22q	Коллаген IV типа	Синдром Альпорта

Таблица 2. Генетические основы болезней органов мочевой системы (гены РААС)

Ген	Генотип	Прогностическое значение	Заболевания почек
ACE	II	Благоприятный исход, высокая чувствительность к ингибиторам АПФ	ФСГС, диабетическая и другие нефропатии, IgA-нефропатия, рефлюкс-нефропатия, интерстициальный нефрит, поликистоз почек
	ID	Менее благоприятный исход, уменьшение чувствительности к ингибиторам АПФ	
	DD	Прогрессирование нефропатии, ухудшение функции почек, снижение скорости клубочковой фильтрации, чувствительности к ингибиторам АПФ и блокаторам рецепторов ангиотензина II (AT-R)	
ANG	M235M	Благоприятный исход, сохранность почечных функций	IgA-нефропатия
	M235T	Менее благоприятный исход	
	T235T	Прогрессирование нефропатии, снижение функции почек	

тарных белков с белками щелевидной диафрагмы и с белками мезангиального матрикса (табл. 3). Важную роль при этом играет взаимодействие белков щелевидной диафрагмы с активным скелетом подоцита, регулируемое с участием адгезивных молекул, новые классы которых открываются на базальной мембране клубочков. Основными причинами сглаживания отростков подоцитов, ведущего к протеинурии, являются: изменения щелевой диафрагмы и гломерулярной базальной мембраны; нарушение взаимодействия подоцитов с гломерулярной базальной мембраной; изменение актинового цитоскелета подоцитов, связанных с ним белков, а также — отрицательно заряженной апикальной мембраны подоцитов. Современные знания о роли подоцитов в гомеостазе и патологии гломерул изменяют наши представления о патофизиологии гломерулярных болезней и служат основанием для новых подходов к их терапии. Речь может идти о лекарствах, протективных для подоцитов, улучшающих экспрессию протеинов щелевой диафрагмы, или даже о стимуляции регенеративной пролиферации подоцитов. В последние годы активно изучаются механизмы прогрессирования болезней почек, роль факторов роста и хемокинов в этом процессе. Существующие представления о стадиях развития прогрессирующего воспаления сведены в универсальную схему, выделены начальная фаза, фаза распространения, прогрессирования и терминальная — сморщивание почки, уремия [3].

Любое повреждение вызывает образование провоспалительных медиаторов, которые в свою очередь стимулируют инфильтрацию лейкоцитами в месте повреждения (рис. 1). Продолжающееся действие хемокинов в конечном итоге через стимуляцию макрофагов, фибробластов, мезангиальных клеток ведет к воспалению клубочков и пролиферации интерстициальных фибробластов, что сопровождается «мочевыми синдромами», в том числе протеинурией (см. рис. 1).

Одновременные исследования про- и противовоспалительных цитокинов, а также адгезивных молекул, проведенные сотрудниками Научного центра здоровья детей РАМН, позволили в клинических условиях подтвердить просклеротическую функцию трансформирующего фактора роста (ТФР) β при прогрессирующем гломерулонефрите. Кроме того, показано, что указанный цитокин может быть маркером склерозирования почечной ткани. Высказано предположение о возможном дефекте гена интерлейкина (ИЛ) 10 у больных с идиопатическим НС. В Научном центре здоровья детей РАМН также завершено исследование высокочувствительного маркера активации моноцитарного звена клеточного иммунитета — белка неоптерина, широко используемого в трансплантологии для диагностики отторжения трансплантированной

почки. На основании обнаружения высокого уровня неоптерина в крови и максимально высокой его экскреции действующими нефронами у детей с ХПН выдвинуто предположение о просклеротическом действии этого белка. Хотя влияние начального стимула может уменьшаться или вовсе отсутствовать, структурные повреждения ткани в результате острого воспаления могут оказаться необратимыми. Вовлекаются другие механизмы, связанные с протеинурией и уменьшением количества работающих нефронов. Постоянно стимулируемая продукция хемокинов приводит к распространению воспаления в интерстиции, к деструкции капилляров, тубулярной атрофии, прогрессирующему снижению функций почек (см. рис. 1). При благоприятном исходе отмечается фаза разрешения, характеризующаяся снижением продукции хемокинов.

Исходя из предложенной схемы воспаления, может быть несколько направлений противовоспалительной терапии: блокада адгезивных молекул, применение антагонистов хемокиновых рецепторов, подавление продукции хемокинов, элиминация «хемокиновых» лейкоцитов. Наиболее перспективной считается разработка антагонистов хемокиновых рецепторов [4, 5].

Одним из частных направлений в изучении механизмов прогрессирования болезней почек является исследование тубулоинтерстициальных изменений. Приоритетные работы по диагностике указанных изменений принадлежат отечественным нефрологам. Тубулоинтерстициальные изменения представляются моделью «порочного круга»: цитокины, продуцируемые лимфоцитами, инфильтрирующими интерстиций, стимулируют другие клетки, прежде всего, собственно ренальные, к продукции новых цитокинов (рис. 2). В исследованиях, выполненных сотрудниками Научного центра здоровья детей (НЦЗД) РАМН, наряду с установлением роли провоспалительных цитокинов в развитии тубулоинтерстициальных изменений впервые доказано участие в патогенезе этих изменений хемотаксического для моноцитов белка-1 (MCP-1) [6].

Эндотелин — самый мощный из известных вазоконстрикторов, он в десятки раз активнее ангиотензина II и оказывает более длительное действие. Этот пептид эндотелиальных клеток имеет 3 изоформы, кодируемые 3 разными генами. Идентифицированы 2 субтипа эндотелиальных рецепторов к эндотелину. Изучаются экспрессия данного белка разными типами клеток, чувствительность клеток к нему, другие (не вазоконстрикторные) эффекты эндотелина, в том числе и пролиферативный.

В почке эндотелин вырабатывается эндотелиальными, мезангиальными и эпителиальными клетками. Повышенная экспрессия эндотелина сопровождается длительной вазоконстрикцией, повышенной гладкомышечной пролиферацией, увеличением числа клеток в клубочке, стимуля-

Таблица 3. Белки щелевидной диафрагмы

Белок	Характеристика
Нефрин	Мутации гена нефрина, NPHS1, сопровождаются протеинурией и сглаживанием отростков подоцитов
NepH-1	При нарушении взаимодействия с нефрином обуславливает протеинурию
ZO-1	Обеспечивает взаимодействие с актином (локализован с цитоплазматической стороны)
CD2-AP	Взаимодействует с CD2-рецепторами Т лимфоцитов, нефрином, подоцином, актином
FAT-семейство кадгеринов	Утрата его вызывает сглаживание отростков подоцитов и протеинурию
P-кадгерин	Блокирование его ведет к протеинурии (локализован с нефрином и ZO-1)
Подоцин	Мутация гена подоцина, NPHS2, сочетается с аутосомно-рецессивным CPHC, взаимодействует с CD2-AP и нефрином

Рис. 1. Динамика изменений в ткани почки при ее альтерации



цией фибробластов с гиперпродукцией интимы, что в итоге через снижение кровотока и скорости клубочковой фильтрации, т.е. через ишемию почек, приводит к развитию гломерулосклероза и артериальной гипертензии (АГ).

Рис. 2. Патогенез изменений тубулоинтерстициальной ткани при нефропатиях



Активаторами экспрессии и(или) синтеза эндотелина являются: тромбин, ТФР β, аргинин, вазопрессин, активаторы протеинкиназы С, эпинефрин, брадикинин, ИЛ 1β, ФНО α, эндотоксин, циклоспорин А.

В исследованиях, выполненных в Научном центре здоровья детей РАМН, впервые в условиях клиники удалось продемонстрировать дозозависимый эффект оксида азота — одного из маркеров эндотелиальной дисфункции, особенно выраженной при гломерулонефрите, сопровождающемся АГ.

Определенный прогресс в отечественной клинической нефрологии связан с распространением методов исследования (нефросцинтиграфия, суточное мониторирование артериального давления, биопсия почки, исследование дисморфных эритроцитов, микроальбуминурии), улучшающих диагностику прогрессирующих болезней почек — таких, как рефлюкс-нефропатия, IgA-нефропатия, диабетическая нефропатия, многие формы хронического гломерулонефрита — как первичного, так и в рамках системных заболеваний.

Развиваемое преимущественно отечественными нефрологами направление — изучение роли неблагоприятных факторов внешней среды в развитии патологии почек; интерес к этому направлению оправдан действительно плохой экологической ситуацией в стране.

В упрощенном виде можно выделить 3 группы подходов к терапии прогрессирующих болезней почек (прежде всего гломерулярных): системная иммуносупрессия, локальная иммуносупрессия, воздействие на отдельные патогенетические звенья болезни.

Развитие системной иммуносупрессии включает увеличение доз, длительности курсов, сочетание нескольких иммуносупрессивных препаратов. Нефрологическая клиника НЦЗД РАМН первой начала применять многие новые методы терапии, разработанные в мире, особенно в лечении гломерулонефрита. В настоящее время в клинике применяются протоколы Mendoza, Valdo, с включением пульс-терапии кортикостероидами, апробированы и внедрены лечение циклоспорином А и мофетил микофенолатом.

Локальная иммуносупрессия — перспективное направление в терапии прогрессирующих заболеваний. Теоретической основой такой терапии являются представления о важной роли хемокинов в развитии воспаления и склероза.

В эксперименте получены поликлональные антитела против хемокиновых рецепторов, применение этих антител снижало лейкоцитарную инфильтрацию и уменьшало фиброз почечной ткани у экспериментальных животных. Биспецифичные антитела связывают хемокиновые рецепторы на лимфоцитах и CD3+ Т лимфоцитах (или экзотоксин бактерий и хемокин), что побуждает их уничтожать клетку-мишень [7].

Примером эффективного применения моноклональных антител против CD20 антигена В-клеток может быть лечение мембранозной нефропатии препаратом ритуксимаб. Перспективно создание подоцито-протекторных препаратов. По аналогии с блокаторами АПФ и антагонистами рецепторов ангиотензина перспективным может оказаться применение антагонистов рецепторов эндотелина. Уже доказано, что уменьшение протеинурии при лечении блокаторами рецепторов ангиотензина сочетается с нормализацией экспрессии нефрина. При экспериментальной диабетической нефропатии протеинурия прекращается при применении ингибиторов АПФ и антител к ТФР β. Однако, несмотря на очевидные перспективы применения ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина, многие препараты этих групп не прошли клинические испытания у детей.

К безусловным успехам отечественных нефрологов следует отнести разработку клинических рекомендаций и протокола по диагностике и лечению инфекции мочевой системы. Целесообразна подобная договоренность по терминологии и ведению многих других болезней почек.

В настоящее время доказано противовоспалительное действие статинов, для применения которых несколько лет назад теоретическим обоснованием являлись их антигиперлипидемические свойства. Есть сообщения, в том числе в отечественной литературе, об удачном опыте применения статинов в неконтролируемых исследованиях, при СРНС. Новые обоснования получены для применения при болезнях почек, в том числе при СРНС, антиоксидантов. Наряду со статинами, антиоксидантами, антикоагулянтами, из препаратов, воздействующих на отдельные звенья патогенеза СРНС, наибольшее применение получили ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина. Помимо прямого назначения при АГ, эти препараты используются с антипротеинурической и ренопротекторной целью. В недавних контролируемых исследованиях у взрослых пациентов получены доказательства замедления прогрессирования ФСГС при сочетанном применении ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина. Несмотря на очевидную целесообразность применения этих препаратов и у детей с прогрессирующими болез-

нями почек, до настоящего времени многие из них не имеют официальной регистрации в реестре средств, разрешенных к применению в педиатрии.

Таким образом, проблемой, требующей быстрого решения в нашей стране, является развитие законодательной и материальной базы для заместительной терапии детей с ХПН — трансплантации почки и диализа. Основываясь на анализе отечественной и зарубежной научной литературы, перспективными научными направлениями для нефрологии можно считать изучение:

1. Структуры и полиморфизма генов, ответственных за развитие и течение болезней почек.
2. Механизмов развития и возможностей коррекции синдромов, развивающихся при ХПН у детей, в том числе в условиях терапии гемодиализом и после трансплантации почки.
3. Факторов прогрессирования разных форм гломеруло-нефрита, с особым вниманием к системе хемокинов, эндотелиальной дисфункции с целью обоснования новых терапевтических подходов, включая поиск способов замедления прогрессирования при разных клинико-морфологических вариантах болезни. Апробация новейших методов лечения, включая локальную иммуносупрессию.
4. Механизмов возникновения и прогрессирования рефлюкс-нефропатии, возможностей ее предупреждения. Разработка методов профилактики рецидивов инфекции мочевыводящей системы.
5. Подоцитарных белков, включая их продукцию, взаимодействие, генную регуляцию этих процессов, роль в развитии протеинурии и в прогрессировании гломеруло-нефрита и, возможно, других болезней почек. Выяснение влияния лекарственных препаратов, применяемых в нефрологической клинике, на состояние белков, входящих в состав клубочкового фильтра.
6. Лекарственного патоморфоза болезней почек, в том числе методом повторных биопсий почки.
7. Механизмов развития отдельных синдромов при болезнях почек — как давно известных так называемых «больших синдромов» (нефротический, АГ и т.д.), так и относительно недавно выделенных (гипероксалиемии, гипергомоцистеинемии, эндотелиальной дисфункции), их участия в прогрессировании болезней почек с целью разработки их коррекции.
8. Выживаемости детей с болезнями почек в условиях современной терапии, с учетом качества жизни, включая сравнительные исследования влияния на качество жизни разных видов терапии, в том числе гемодиализа и трансплантации почки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А. Научные приоритеты фундаментальных и прикладных исследований по проблемам роста и развития детей и подростков. В кн: Баранов А.А., Щеплягина Л.А. Физиология роста и развития детей и подростков. — М., 2000. — С. 588.
2. Молчанова Е.А. О состоянии заместительной почечной терапии детей с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 2000–2003 гг. // Нефрология и диализ. — 2005. — Т. 7, № 3. — С. 278.
3. Anders H.-J., Vielhauer V., Schlondorff D. Chemokine receptors are involved in the resolution or progression of renal disease // *Kidney International*. — 2003. — V. 63. — P. 401–415.
4. Anders H.J., Vielhauer V., Frink M. et al. A chemokine receptor CCR-1 antagonist reduces renal fibrosis after unilateral ureter ligation // *J. Clin. Invest.* — 2002. — V. 109, № 2. — P. 251–259.
5. Horuk R., Shurey S., Ng H.P. et al. CCR1-specific non-peptide antagonist: Efficacy in a rabbit allograft rejection model // *Immunol. Lett.* — 2001. — V. 76, № 3. — P. 193–201.
6. Картамышева Н.Н., Чумакова О.В., Кучеренко А.Г. Тубуло-интерстициальные изменения при хронических заболеваниях почек у детей. — М.: Медицина, 2005. — С. 93.
7. Bruhl H., Cihak J., Stangassinger M. et al. Depletion of CCR5-expressing cells with bispecific antibodies and chemokine toxins: A new strategy in the treatment of chronic inflammatory diseases and HIV // *J. Immunol.* — 2001. — V. 166, № 4. — P. 2420–2426.