

Вопросы профилактики развития и прогрессирования хронических болезней почек у детей

М.С. Игнатова

Problems of prevention of the development and progression of chronic renal diseases in children

M.S. Ignatova

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

На основании собственного опыта и данных литературы освещаются причины развития нефропатий у детей, обсуждаются возможности их профилактики и предупреждения прогрессирования.

Ключевые слова: дети, нефропатии, профилактика, предупреждение прогрессирования.

Based on her experience and the data available in the literature, the author outlines the causes of nephropathies in children and discusses whether they can be prevented.

Key words: children, nephropathy, prevention of progression.

Профилактическая медицина завоевывает все большее признание. Однако до последнего времени превентивная педиатрическая нефрология ставит больше вопросов, чем дает ответов [1].

Причины развития болезней органов мочевой системы

Когда решается проблема профилактики нефрологических заболеваний, всегда возникает множество вопросов. Возможности этиотропной терапии и предупреждения развития болезней органов мочевой системы связаны с обнаружением причины заболевания.

По данным ВОЗ, здоровье человека во многом определяется состоянием окружающей среды; вклад ее в формирование и сохранение здоровья населения составляет около 10—20%. Загрязнение внешней среды экологически вредными веществами достигло катастрофического состояния. Известно, что ряд ксенобиотиков оказывает общетоксическое, иммуно-токсическое, мутагенное и канцерогенное действие. Научно-техническая революция привела к тому, что влиянию различных производственных токсикантов подвергаются не только работники производств, но и жители окружающих предприятия территорий и их дети. Попадание в организм ребенка экотоксинов в любой период его развития, начиная с антенатального,

может оказаться фактором риска развития патологии почек [2]. Однако не только неблагоприятные экологические воздействия могут оказаться фактором риска развития болезней органов мочевой системы (табл. 1).

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. Большое значение имеет факт наличия заболеваний органов мочевой системы в семье, особенно у матерей. Как показано в совместных с акушерами-гинекологами исследованиях, ребенок, рожденный матерью, страдающей заболеванием почек, имеет высокий риск развития нефропатии (табл. 2).

Важное значение имеет течение беременности, особенно в I триместре, когда начинается формирование мочевой системы. Известно, что за развитие почек и органов мочевого выведения ответственны более 200 генов. Повреждающее влияние на формирование органов мочевой системы оказывают не только генные мутации, но и воздействие тератогенов, к которым относятся как экзогенные факторы (например, тяжелые металлы в окружающей среде), так и эндогенные — заболевания матери во время беременности, в том числе острыми респираторными инфекциями.

Не менее серьезным для развития нефропатии уже в периоде новорожденности является инфицирование плода и ребенка в родах, что может привести к возникновению инфекции мочевой системы у новорожденного [3]. Если параллельно с этим у ребенка в антенатальном периоде появились признаки струк-

© М.С. Игнатова, 2009

Ros Vestn Perinatol Pediat 2009; 5:6–13

Адрес для корреспонденции: Игнатова Майя Сергеевна — д.м.н., проф., гл. научн. сотрудник отделения нефрологии МНИИ педиатрии и детской хирургии

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Таблица 1. Факторы риска развития заболеваний органов мочевой системы

Анамнестические особенности	Риск развития
Наличие патологии органов мочевой системы в семье, отягощенный акушерский и гинекологический анамнез у матери	Мутации генов, кодирующих белки почечной ткани; анатомические, гистологические, субклеточные аномалии развития мочевой системы
Патологическое течение беременности и родов у матери	Аномалии развития органов мочевой системы (органные, тканевые, клеточные, субклеточные); внутриутробное и постнатальное инфицирование; гипоксия плода и новорожденного; нейрогенная дисфункция мочевой системы
Наличие профессиональных вредностей у родителей, неблагоприятная экологическая обстановка жизни семьи	Дизэмбриогенез органов мочевой системы; эконефропатия
Отягощенная наследственность по обменным нарушениям; генетическим синдромам	Метаболические нарушения; наследственные синдромы с поражением мочевой системы
Особенности HLA-антигенов в семье	Развитие иммунной или микробно-воспалительной патологии почечной ткани при наследовании HLA-варианта, который свойствен тому или иному заболеванию органов мочевой системы
Типы конституции: лимфатический, экссудативно-катаральный, нервно-артритический, аллергический диатез	Микробно-воспалительный процесс в мочевой системе; метаболические нарушения
Наличие у ребенка в анамнезе вульвита, вульвовагинита, баланита, баланопостита	Восходящая уроренальная инфекция
Частые острые респираторные вирусные и бактериальные инфекции, наличие хронических очагов инфекции	Сочетанная вирусно-бактериальная инфекция мочевой системы; обострение хронических заболеваний мочевой системы
Функциональные и органические нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, кишечные инфекции	Дискинезия мочевыводящих путей; метаболические нарушения
Глистные инвазии	Инфекции мочевой системы
Гиподинамия	Нарушения уродинамики
Нарушения фосфорно-кальциевого обмена	Нефрокальциноз и нефролитиаз; дисметаболическая нефропатия
Переохлаждение	Инфекции мочевой системы, иммунная нефропатия

Таблица 2. Характер патологии органов мочевой системы у детей, рожденных женщинами с заболеваниями почек

Формы почечной патологии у детей*	Диагноз заболевания матери		
	гломерулонефрит (n=22)	пиелонефрит (n=57)	наследственный нефрит (n=24)
Пиелонефрит	11	32	0
Гломерулонефрит	0	8	0
Дисметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией и тубулоинтерстициальный нефрит метаболического генеза	8	15	0
Аномалии органов мочевой системы	6	35	29
Наследственный нефрит	0	0	29
Дисплазия почечной ткани	1	5	0
Семейная нефропатия	0	4	0
Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря	3	5	0

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

турного дизэмбриогенеза в почках, то практически неизбежно формирование патологии почек, которая может проявиться непосредственно после рождения ребенка или в отсроченный период.

Наличие у пациента раннего возраста оксалатного, уратного диатезов чревато появлением признаков дисметаболической нефропатии с оксалатно-кальциевой кристаллурией. Несомненно, значимо для развития иммуноопосредованных нефропатий наличие гипоиммунного состояния ребенка [4]. В возникновении нефропатий могут играть существенную роль ряд других малоизученных факторов, в том числе и эпигеномные влияния. Причем в этих случаях речь идет чаще о мультифакторной патологии с теми или иными генетическими дефектами, суть которых только начинает раскрываться [5].

В чем заключатся влияние генетической предрасположенности?

Если в семье уже имеется заболевание почек или болезней, при которых возможно нарушение органов мочевой системы, чтобы представить, какой характер нефропатии может развиться у ребенка, необходимо проведение медико-генетического консультирования. Спектр заболеваний, на которые должно быть обращено внимание как на возможные факторы, предрасполагающие или обуславливающие болезни почек, очень велик (табл. 3).

Обязательно изучение родословной заболевшего ребенка. При наследственном нефрите, поликистозной болезни почек аутосомно-доминантного характера анализ родословной обычно позволяет своевременно поставить диагноз. Однако при аутосомно-рецессивных заболеваниях 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*.

Возможные профилактические мероприятия развития нефропатии

Важным профилактическим средством для предупреждения развития нефропатии у детей, проживающих в неблагоприятных экологических условиях, загрязненных тяжелыми металлами регионах, может оказаться своевременное использование хелаторов, антиоксидантов и мембранотропных средств. Причем начинать использование указанных средств целесообразно вне зависимости от появления клинических признаков развивающейся нефропатии. Именно эти мероприятия позволили улучшить состояние больных с эконефропатией, протекающей с гематурией, и даже предупредить появление заболевания у детей [6].

В последние годы все большее внимание уделяется рефлюкс-нефропатии, которая становится одной из важнейших причин хронической почечной

недостаточности у детей [7]. Очевидным является необходимость ранних нефросцинтиграфических исследований у ребенка при подозрении на наличие пузырно-лоханочного рефлюкса. При его обнаружении целесообразно своевременное устранение рефлюкса. Развитие рефлюкс-нефропатии требует длительного лечения инфекции мочевой системы и использования ренопротективных средств. В семьях с оксалатным диатезом для ребенка обязательным является использование антиоксалатической диеты, высокожидкостного режима и сезонное применение антиоксидантов, вне зависимости от того, есть ли у него уже симптомы дисметаболической нефропатии с оксалатно-кальциевой кристаллурией. Наличие у ребенка атопического диатеза требует аллергологического обследования и лечения. Необходимо помнить, что, кроме поражения кожи, дыхательных путей, возможно развитие и так называемого «атопического» нефротического синдрома, или нефротического синдрома при атопии [8]. Наличие гипоиммунного состояния и дисбактериоза предусматривает применение соответствующего лечения, так как эти состояния могут провоцировать появление 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. При положительном решении вопроса о необходимости прививок детям с предрасположенностью к нефропатиям они должны быть сделаны щадящим образом.

В чем заключается профилактика прогрессирования нефропатий?

Профилактика прогрессирования — это предупреждение развития хронической почечной недостаточности. В настоящее время это рассматривается как общенефрологическая задача. Несомненно, имеются особенности ее выполнения при хронических болезнях почек у детей [9]. Естественно, что этиотропная и патогенетическая терапия при ее успешности в лечении болезней органов мочевой системы приводит в той или иной степени к репарации патологических изменений в почечной ткани. Однако среди нефрологических заболеваний очень мало тех, которые протекают циклически и заканчиваются выздоровлением. К ним можно отнести остро протекающий постстрептококковый гломерулонефрит, при котором своевременное назначение антибиотиков ведет к регрессии патологических изменений в почках. Однако исследования последних лет показывают неоднородность влияния антигенов стрептококка на базальные мембраны почек [10]. Не установлено, в какой мере это

сказывается на течении гломерулонефрита, однако можно предполагать, что при одном из вариантов влияния антигенов стрептококка может отмечаться неблагоприятное течение болезни. Развитие инфекции мочевой системы без серьезного поражения почек может быть купировано своевременным и систематичным использованием современных анти-

бактериальных средств [11].

В последние годы важную роль приобретает своевременное выявление инфекции вирусами Эпштейна—Барр при гломерулонефрите. При этом оказывается, что противовирусное лечение способствует эффективности терапии, направленной на получение ремиссии гломерулонефрита с нефротическим син-

Таблица 3. Показания к медико-генетическому консультированию по поводу патологии органов мочевой системы

Показания	Возможная патология
Заболевания почек в семье	Разнообразные нефро- и уропатии
Однотипные заболевания почек в семье	Наследственные аномалии строения почек, наследственный нефрит (синдром Альпорта)
Наличие у близких родственников дисметаболических расстройств при выраженном почечном заболевании у ребенка	Дисметаболические нефропатии, включая мочекаменную болезнь
Повышенная частота заболеваний органов мочевой системы в районе проживания семьи	Эконефропатия, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом
Ранние формы гипертонической болезни в семье, артериальная гипертензия в сочетании с минимальным мочевым синдромом	Гиперлиппротеидемия (семейная) и вторичная нефропатия с ранней гипертонической болезнью
Стойкий гипотонический синдром при наличии внешних признаков дизэмбриогенеза даже при минимальных изменениях в моче	Гипопластическая дисплазия почек как самостоятельное заболевание, так и с наложением иммунной или микробно-воспалительной нефропатии
Множественные признаки дизэмбриогенеза	Почечный дизэмбриогенез с клиническими проявлениями нефропатии
Множественные пороки развития органов	Пороки развития органов мочевой системы в сочетании с уро- или нефропатией
Наличие в семье патологии глаз, слуха при развившемся мочевом синдроме у ребенка	Наследственный нефрит (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
Случаи хронической почечной недостаточности в семье с неясным почечным заболеванием или почечной дисплазией	Дисплазия почек, наследственный нефрит
Заболевание близнецов с признаками вовлечения почек	Все заболевания почек
Кровное родство родителей	Тубулопатии, структурный дизэмбриогенез почек
Отставание в умственном развитии и изменения в моче	Гиперпролинемия, гидроксипролинемия с проявлениями тубулопатии или нефропатии
Ожирение, сочетающееся с гипогонадизмом, слабумием, изменениями в моче	Синдром Барде—Бидля с дизэмбриогенезом почек
Аномалии костной системы или упорно прогрессирующий рахит	Фосфат-диабет, синдром Дебре—де Тони—Фанкони, почечный тубулярный ацидоз, цистиноз
Семейные случаи аллергозов	Аллергические поражения почек: аллергический цистит, дисметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией, «атопический нефротический синдром»
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, болезнь тонких базальных мембран

дромом [12]. Длительные ремиссии нефротического синдрома возможны при использовании преднизолона и иммуносупрессантов как общего, так и селективного действия [13]. При иммунных нефропатиях, к которым относится и гломерулонефрит с нефротическим синдромом, в последние годы довольно широко применяется циклоспорин А. Этот селективный иммуносупрессант оказывается эффективным в ряде случаев не только стероидчувствительного, но и стероидрезистентного нефротического синдрома. Однако, к сожалению, эффективность циклоспорина А имеет место далеко не во всех случаях [14]. Определенные надежды возлагаются на мофетил микофенолат, который в экспериментальных условиях оказывает помимо иммуносупрессивного и ренопротективное действие. Первый опыт использования этого препарата свидетельствует о его эффективности при гломерулонефрите [15]. Все вышеуказанные способы лечения развившихся нефропатий по своей сути являются метафилактикой заболевания, т.е. направлены на предупреждение рецидивов болезни и их лечение. Однако слишком мало число заболеваний почек, при которых метафилактика может полностью предупредить прогрессирование. Это положение относится не только к так называемым «приобретенным нефропатиям», но, прежде всего, к наследственным нефропатиям или связанным с воздействием тератогенных факторов в антенатальный период развития ребенка.

Причины прогрессирования нефропатий

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.

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. Появление теории В. Brenner и соавт. [16] о причинах прогрессирования нефропатий направило внимание исследователей на те гемодинамические сдвиги, которые происходят в «больной» почке. Важно подчеркнуть, что, говоря о механизмах прогрессирования приобретенных болезней почек, В. Brenner и G. Chertow [17] проводили параллель с тем, что происходит в почечной паренхиме при таком тяжелом заболевании, каким является олигоневрозия — врожденная нефропатия с уменьшенным при рождении количеством нефронов.

Современные представления о причинах прогрессирования нефропатий: гиперфилтрация 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 центральным фактором разыгрывающейся трагедии является ангиотензин II, обладающий выраженными провоспалительными и просклеротическими свойствами [18]. Ангиотензин II является вазоконстриктором, повышающим внутриклубочковое давление, и представляет собой фактор роста почки, регулирующий рост клеток, синтез и деградацию внеклеточного матрикса [19]. Просклеротический эффект дают также факторы роста фибробластов, соединительнотканый фактор роста, инсулиноподобный фактор роста-1, трансформирующий фактор роста- β .

Как показывают исследования экспериментального и клинического плана, важная роль в прогрессировании нефротического синдрома принадлежит большой протеинурии, которая вызывает нефротоксический эффект [20]. Концепция нефротоксического влияния протеинурии связана с тем, что компоненты теряемого с мочой белка, прежде всего альбумин, трансферрин, липопротеиды низкой плотности и липопротеиды очень низкой плотности, компоненты комплемента способны образовывать мембранатакующий комплекс, мишенью которого служат эпителиоциты 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, хемотаксический цитокин для моноцитов RANTES и остеоопонтин [21]. Протеинурия сказывается и на изменении ряда обменных процессов, в частности на увеличении в крови содержания гомоцистеина [22]. Повышение его уровня на 2—3 ммоль/л от верхней границы нормы ведет к нарушению взаимоотношения вазоконстрикторов и вазодилататоров, конечным результатом чего является ишемия клубочков [23].

Обращается внимание на роль гипоксии почечной ткани, стимулирующей фиброзирующие факторы. L. Fine и соавт. [24], не отвергая значения гемодинамических нарушений, влияющих на прогрессирование нефропатий, предлагают унифицированную «гипоксическую» гипотезу. Эта гипотеза находит подтверждение в развитии дисфункции почек у новорожденных, если во время беременности у матери отмечались выраженные токсические явления и угроза ее прерывания.

Клинические наблюдения показывают, что прогрессирующие нефропатии с формированием хро-

нической почечной недостаточности чаще наблюдаются у мужчин, чем у женщин. Это подтверждено в эксперименте на крысах [25]. Расшифровка данного явления была сделана на основе изучения состояния эстрогенных и андрогенных рецепторов, а также рецепторов активированных пероксисом (peroxisome proliferator — activated receptors, PPARs). У крыс, подвергшихся нефрэктомии 5/6 частей почек, отмечалось различное развитие почечного процесса — с прогрессированием до терминальной хронической почечной недостаточности у особей мужского пола и сравнительно благоприятное — у крыс женского пола. По мнению Н. Lu и соавт. [26], именно половые различия в нарушении метаболизма биологически активных веществ являются 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 нефротического синдрома существенная роль принадлежит, очевидно, состоянию сниженной клеточной биоэнергетики, что нередко связано с изменениями митохондрий клеток проксимальных и дистальных почечных канальцев [27].

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 [28]. Появились сообщения [29], что после пересадки стволовых клеток возможно улучшение состояния при использовании ренопротективной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и блокаторами ангиотензина II у подростков с мембранозной нефропатией.

Каковы основы ренопротективной терапии в детском возрасте?

Появление тенденции во взрослой и детской нефрологической практике выделять хронические болезни почек основано на возможности своевременного предупреждения прогрессирования заболевания, если на ранних его этапах применяются этиотропные и патогенетически оправданные методы лечения. Однако на поздних стадиях развития нефропатий ставится вопрос о необходимости использования ренопротекции, влияющей на механизмы склерозирования, проявляющиеся артериальной гипертензией и протеинурией. Проводя клинико-морфологические параллели у больных с фокально-сегментарным гломерулосклерозом, А. Abeyagunawarda и соавт. [30] показали, что наиболее неблагоприятным в прогно-

стическом отношении оказывается морфологический вариант нефротического синдрома с распространенным гиалинозом/склерозом гломерулы.

Эксперименты на лабораторных животных, проводимые в последние годы, установили, что комбинированное применение ренопротекторов, включая статины, может привести хотя бы к частичному восстановлению нефросклеротически измененной ткани. Лечение больных с прогрессирующими нефропатиями не ограничивается использованием ренопротекторов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы ангиотензина II). 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 гиперпаратиреозидизма, что предусматривает воздействие на костно-суставную систему [31].

В связи с тем, что у детей нередко, даже до подросткового возраста, может развиваться хроническая почечная недостаточность, возникает необходимость воздействовать на гемодинамические сдвиги и на те патологические изменения, которые следуют за усиленной протеинурией и изменениями подоцитов. В условиях эксперимента на животных и в клинической практике показана ренопротективная активность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов ангиотензина II [32]. В настоящее время появились и экспериментальные данные, что для инактивации ядерного фактора NF-κB, влияющего на прогрессирование заболевания, необходимо блокировать оба субкласса рецепторов ангиотензина II (АТ1 и АТ2). По мнению К. Hilgers и соавт. [33], при прогрессирующих нефропатиях у детей, прежде всего, следует использовать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Эти препараты могут уменьшить гломерулярную гипертензию и протеинурию, изменяя давление в капиллярах и степень сосудистой проницаемости. При их неэффективности следует провести лечение блокаторами ангиотензина II. Если изолированное действие указанных групп препаратов неэффективно, возможно пользоваться их комбинацией.

В настоящее время уже накопилось большое число исследований, показывающих эффективность ренопротекторов (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов ангиотензина II) у взрослых больных с диабетической и недиабетической нефропатией [34]. Однако сведений о результатах использования указанных препаратов в детской практике немного. А. Delucchi и соавт. [35] изучили комбинированный эффект эналаприла (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента) совместно с преднизолоном у детей с высокой степенью протеинурии, связанной с нефротическим синдромом. Для оценки эффективности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента Z. Yi и соавт. [36] провели

сравнительное изучение действенности фозиноприла в сочетании с преднизолоном и изолированно назначенного преднизолона в рандомизированных группах детей со стероидрезистентным нефротическим синдромом на протяжении 12 нед. Показано, что после комбинированного лечения преднизолоном с фозиноприлом степень протеинурии и β_2 -микроглобулинурии уменьшилась в значительно большей мере, чем при изолированном использовании преднизолона.

Имеются единичные наблюдения по изучению эффективности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при генетически детерминированном врожденном нефротическом синдроме [37]. Выраженный антипротеинурический эффект был получен у трехмесячного ребенка с врожденным нефротическим синдромом. Использование каптоприла привело к исчезновению протеинурии, однако когда лечение было прервано, протеинурия вновь появилась и исчезла при повторном использовании ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [38].

В отделении нефрологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии в течение последнего времени проводится специальное исследование по изучению эффективности указанных препаратов при разнообразных нефропатиях, склонных к прогрессированию. В лечении используются преимущественно ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Первый опыт еще невелик. Положительное влияние энала как ренопротектора проявилось у больных с наследственным нефритом нормализацией артериального давления и уменьшением протеинурии [39].

В качестве ренопротекторов при стероидрезистентном нефротическом синдроме начали также использовать статины [40]. Однако анализ показывает, что при данном заболевании имеет смысл начинать лечение статинами в случаях наличия осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [41].

В тех случаях, когда консервативная терапия не может остановить прогрессирование нефропатии, естественно встает вопрос о проведении заместительной терапии больным в фазе терминальной хронической почечной недостаточности. Использование заместительной терапии позволило пересмотреть представление о фатальности прогрессирующего заболевания почек [42]. При некоторых формах нефро-

патий после трансплантации возможны рецидивы заболевания. Сообщается, что рецидив протеинурии с развитием нефротического синдрома возможен при финском типе врожденного нефротического синдрома, что связывают с появлением антител к нефрину [43]. В тех случаях, когда рецидив нефротического синдрома возникает у представителей нефинской национальности, повинным в развитии рецидива считается повышение проницаемости гломерулярного фильтра к альбумину. Это может быть связано с реакцией отторжения, воздействием вирусной или бактериальной инфекции, состоянием Т-лимфоцитов [44].

В мире существует уже огромный опыт диализа и почечной трансплантации при терминальной хронической почечной недостаточности. Сообщается о более благоприятных результатах, если начало заместительной терапии приходится на юношеский возраст по сравнению со взрослыми больными.

Таким образом, проблема предупреждения развития заболеваний органов мочевой системы, 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 существенны вопросы предупреждения рецидивов заболеваний почек, хотя в этом отношении есть несомненные успехи при стероидчувствительном нефротическом синдроме с минимальными изменениями в гломерулах, при инфекции мочевой системы. При других вариантах нефропатий, особенно обусловленных генетическими и тератогенными факторами, надежда возлагается на ренопротективные средства. Существующие данные литературы и наш начальный опыт использования ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента настраивают на оптимистичный лад. Следствием ренопротекции должно быть предупреждение выраженного склероза гломерул и тубулоинтерстициального фиброза, что является основой хронической почечной недостаточности. Нужно помнить и о возможностях заместительной терапии в виде диализа и почечной трансплантации. Причем современные данные говорят о том, что проведение трансплантации ребенку с терминальной хронической почечной недостаточностью реже дает раннее отторжение трансплантата, если перед пересадкой почки осуществляется кратковременный диализ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вельтищев Ю.Е., Игнатова М.С. Профилактическая и превентивная нефрология (генетические и экопатологические факторы развития нефропатий) / Лекция. М., 1996. С. 61.
2. Османов И.М. Роль тяжелых металлов в формировании заболеваний органов мочевой системы // Рос. вестн. перинатол. и педиат. 1996. № 1. С. 36—40.
3. Вербицкий В.И., Чугунова О.Л., Яковлева С.Л., Таболин В.А. Лечение заболеваний почек у новорожденных и детей раннего возраста / Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Том 3. Нефрология. Ред. М.С. Игнатова. М.: Медпрактика, 2003. С. 260—271.
4. Вельтищев Ю.Е., Длин В.В. Развитие иммунной системы. Иммунная недостаточность у детей / Лекция. М., 2005. С. 77.
5. Cherget-Darpoux F. Overview of strategies for complex genetic diseases // Kidney Inter. 1998. Vol. 53. P. 1441—1445.
6. Игнатова М.С. Диагностика и лечение заболеваний органов мочевой системы. Соматические болезни у детей. М.—Оренбург, 2002. С. 494—577.

7. Игнатова М.С., Коровина Н.А. Диагностика и лечение нефропатий у детей. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2007. С. 332.
8. Москалева Е.С. Клинико-патогенетическая характеристика нефротического синдрома у детей с atopическими проявлениями: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1989. С. 26.
9. Игнатова М.С., Лебеденкова М.В., Длин В.В. и др. Хроническая болезнь почек: взгляд педиатра // Рос. вестн. перинатол. и педиат. 2008. № 6. С. 4—10.
10. Rodrigues-Itube B., Batsford S. Pathogenesis of poststreptococcal glomerulonephritis: a century after Clemens von Pirquet // Kidney Inter. 2007. Vol. 71. P. 1094—1104.
11. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б. и др. Рациональный выбор антимикробной терапии при инфекции мочевой системы у детей / Руководство для врачей. М., 2007. С. 64.
12. Игнатова М.С., Длин В.В., Никушина Т.А. и др. Вирусная инфекция Эпштейна—Барр у больной с гормонорезистентным нефротическим синдромом: этиологический фактор или фактор прогрессирования гломерулонефрита // Нефрология и диализ. 2005. № 1. С. 70—72.
13. Игнатова М.С., Курбанова Э.Г. Иммуносупрессивная терапия нефротического синдрома у детей. М., 2000. С. 101.
14. Niaudet P. French Society Pediatric Nephrology. Treatment of childhood steroid resistant nephrotic syndrome with a combination of cyclosporine and prednisolone // J Paediat. 1994. Vol. 125. P. 981—985.
15. Приходина Л.С., Длин В.В., Турпутко О.Ю. и др. Первый опыт использования мофетила микофенолата в лечении гломерулонефрита у детей // Нефрология и диализ. 2006. № 1. С. 55—59.
16. 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 glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease // N. Engl. J. Med. 1982. Vol. 307. P. 652—659.
17. Brenner B., Chertow G. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult Hypertension and progressive renal injury // Am. J. Kidney Dis. 1994. Vol. 23. P. 171—175.
18. Edigo J. Vasoactive hormones and renal sclerosis // Kidney Inter. 1996. Vol. 49. P. 578—597.
19. Wolf G., Neilson E. Angiotensin II as a renal growth factor // J. Am. Soc. Nephrology. 1993. Vol. 3. P. 1531—1540.
20. Мухин Н.А. Нефрология и диализ / Актовая речь. М., 2006. С. 298—309.
21. Zoja C., Morigi M., Remuzzi G. Proteinuria and phenotypical change of proximal tubular cells // J. Am. Soc. Nephrol. 2003. Vol. 14. S36—S41.
22. Лебеденкова М.В. Клиническое значение гипергомоцистеинемии в прогрессировании нефропатий (Обзор литературы) // Нефрология и диализ. 2006. № 8. С. 329—335.
23. Chambers J., Obeid O.A., Kooner J.S. Physiological increments in plasma homocysteine induce vascular endothelial dysfunction in normal human subjects // Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol. 1999. Vol. 9. P. 2922—2930.
24. Fine L.G., Bandyopadhyay D., Norman J.T. Is there common mechanism for the progression of different types of renal disease other than proteinuria? Towards the unifying theme of chronic hypoxia // Kidney Inter. 2000. Vol. 57. Suppl. 75. P. 22—26.
25. Guan Y. Nuclear receptors link gender dimorphism of renal disease progression // Kidney Inter. 2006. Vol. 70. P. 1889—1890.
26. Lu H., Lei X., Klaassen C. Gender differences in nuclear receptors and aryl hydrocarbon receptor in 5/6 nephrectomized rats // Kidney Inter. 2006. Vol. 70. P. 1920—1928.
27. Невструева В.В., Клембовский А.И., Харина Е.А. и др. Изменения митохондрий при нефропатиях с тубулоинтерстициальным компонентом у детей / Сб. Клинические и патогенетические проблемы нарушений клеточной биоэнергетики. М., 1999. С. 41.
28. El Nahas M. Renal remodeling: complex interactions between renal and extra-renal cells // Pediat. Nephrol. 2006. Vol. 21. P. 1637—1639.
29. 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) // Pediat. Nephrol. 2006. Vol. 21. P. 1340.
30. Abeyagunawarda A., Sebire N., Risdon R. et al. Predictors of long-term outcome of children with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis // Pediat. Nephrol. 2007. Vol. 22. P. 215—221.
31. Avram M.M. An introduction and overview to new therapeutic approaches to the management of renal disease // Kidney Inter. 2006. Vol. 70. Suppl. S1—S3.
32. Taal M., Brenner B. Renoprotective benefits of RAS: from ACEI to angiotensin II antagonists // Kidney Inter. 2000. Vol. 57. P. 1803—1817.
33. Hilgers K., Dotsch J., Rascher W. et al. Treatment strategies in patients with chronic renal diseases: ACE inhibitors, angiotensin receptor antagonists, or both? // Pediat. Nephrol. 2004. Vol. 19. P. 956—961.
34. De Jong E., Brenner B. From secondary to primary prevention of progressive renal disease: The case for screening for albuminuria // Kidney Inter. 2004. Vol. P. 2109—2118.
35. Delucchi A., Cano F., Rodriguez E. et al. Enalapril and prednisolone in children with nephrotic-range proteinuria // Pediat. Nephrol. 2000. Vol. 14. P. 1088—1091.
36. Yi Z., Li Z., Wu X.-C. et al. Effect of fosinopril in children with steroid-resistant nephrotic syndrome // Pediat. Nephrol. 2006. Vol. 21. P. 967—972.
37. Gues S., Guani M., Melzi M.L. et al. Adequate clinical control of congenital nephrotic syndrome by enalapril // Pediat. Nephrol. 1998. Vol. 12. P. 130—132.
38. Игнатова М.С., Конькова Н.Е., Курбанова Х.И. Клинические проявления прогрессирования наследственного нефрита в детском возрасте и возможности ренопротективного действия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента // Рос. вестн. перинатол. и педиат. 2007. № 1. С. 31—36.
39. Sreedharan R., Bockenbauer D. Congenital nephrotic syndrome responsive to angiotensin-converting enzyme inhibition // Pediat. Nephrol. 2005. Vol. 20. P. 1340—1342.
40. D'Amico G. Statins and renal diseases: from primary prevention to replacement therapy // J. Am. Soc. Nephrol. 2006. Vol. 17. Suppl. S148—S152.
41. Levi M. Do statins have a beneficial effect on the kidney? // Nephrol. Clinic. Pract. 2006. Vol. 2. № 12. P. 666—667.
42. Зверев Д.В., Абасеева Т.Ю., Эмирова Х.М. и др. Комплексная терапия детей с хронической почечной недостаточностью (хроническая болезнь почек 3—5-й степени) // Пособие для врачей. М., 2008. С. 96.
43. Patrakka J., Ruotsalainen V., Reponen P. et al. Recurrence of nephrotic syndrome in kidney grafts of patients with congenital nephrotic syndrome of Finnish type: role of nephrin // Transplantation. 2002. Vol. 73. P. 394—403.
44. Srivastava T., Carola R., Kestila M. Recurrence of proteinuria following renal transplantation in congenital nephrotic syndrome of the Finnish type // Pediat. Nephrol. 2006. Vol. 21. P. 711—718.

Поступила 03.07.09