

Проблема прогрессирования болезней почек у детей и современные возможности ренопротекции

М.С. Игнатова

МНИИ педиатрии и ДХ МЗ и РФ, г. Москва

Problem of progression of the renal diseases in children and modern possibilities of renoprotection

M.S. Ignatova

Ключевые слова: болезни почек, дети, прогрессирование нефропатий, ренопротекция.

С какой бы проблемой ни сталкивался врач, для него одной из основных задач оказывается предупреждение прогрессирования заболевания. Особого внимания заслуживает патология почек у детей, так как начало болезненного процесса может относиться еще к антенатальному периоду и уже в период новорожденности возможно прогрессирование заболевания, нередко даже фатальное.

Многообразие форм заболеваний почек и органов мочевого выведения предполагает различные причины их возникновения и развития. К сожалению, сравнительно редко нефропатия у ребенка имеет циклическое течение и заболевание не склонно к прогрессированию. Даже острый постстрептококковый нефрит далеко не всегда заканчивается выздоровлением [5]. Многие нефропатии, имея начало в детском возрасте, продолжают прогрессировать в подростковом и взрослом состоянии [13]. Некоторые болезни почек, как правило, генетически детерминированные или связанные с тератогенным воздействием на плод, а также инфицированием матери такими инфекциями, как цитомегаловирус, токсоплазмоз, сифилис, начинают развиваться в антенатальном периоде жизни человека и без лечения быстро прогрессируют. К сожалению, до появления новых технологий исследования развивающегося ребенка выявить своевременно патологический процесс в почках не представлялось возможным. К подобного рода заболеваниям до сравнительно недавнего времени относили аутосомно-доминантную поликистозную болезнь почек (АДПБП), называя ее «взрослым типом» ПБП, так как при ней наиболее типичным оказывается появление гипертензии, мочевого и нередко абдоминального синдрома после 30 лет [10]. По мере все более широкого использования в акушерской и педиатрической практике УЗИ становится очевидным, что еще на доклинической стадии болезни, начиная с периода новорожденности, при АДПБП у детей могут выявляться кисты [15]. Нефропатии не всегда возникают в детском возрасте, а у взрослого человека имеют лишь свое про-

должение. Именно у взрослого человека впервые может проявиться нефропатия при системных заболеваниях соединительной ткани и диабете. Хотя в последние годы диабетическая нефропатия становится далеко не редкостью у ребенка. Несомненно, важно знать, что от матерей, страдающих различными заболеваниями органов мочевой системы, с большой частотой рождаются дети с заболеваниями почек (табл. 1).

По существующим литературным данным частота терминальной хронической почечной недостаточности (тХПН) растет во всем мире [43]. В настоящее время на заместительной терапии по поводу ХПН в мире находится более 1 млн человек. Ожидается удвоение этого количества в течение ближайших 10 лет. К сожалению, не все страны могут обеспечить заместительную терапию всем больным с тХПН. Это положение в большой мере касается детей нашей страны [11]. В совместной работе с сотрудниками Университета им. Гумбольдта (Берлин), затрагивающей различные аспекты хронической почечной недостаточности у де-

Таблица 1

Характер патологии ОМС у детей, рожденных женщинами с заболеваниями почек

Формы почечной патологии у детей	Диагноз заболевания матери		
	ГН (n = 22)	ПН (n = 57)	НН (n = 24)
Всего детей	27	63	29
Пиелонефрит (ПН)	11	32	
Гломерулонефрит (ГН)		8	
Дисметаболическая нефропатия и интерстициальный нефрит	8	15	
Аномалии ОМС	6	35	29
Наследственный нефрит (НН)			29
Дисплазия почечной ткани	1	5	
Семейная нефропатия		4	
Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря	3	5	

Адрес для переписки: 125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2. МНИИ педиатрии и детской хирургии МЗ и СР РФ, отделение наследственной и приобретенной патологии. Игнатовой Майе Сергеевне

Телефон: 488-51-13, 483-21-92, 483-33-35 (факс)

E-mail: nephrolog@pedklim.ru

Таблица 2
Причины развития тХПН в % по данным Е.А. Молчановой с 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.

тей, было показано, что наиболее частыми причинами развития тХПН являются врожденные и наследственные нефропатии [19], а именно: обструктивные уропатии, прогрессирование которых, как правило, связано с рецидивирующим пиелонефритом, структурным дизэмбриогенезом, наследственной патологией почек. Хронический гломерулонефрит занимает важное, но не первенствующее место в перечне прогрессирующих нефропатий с исходом в тХПН. Об этом говорят данные, полученные российскими и немецкими исследователями в последние годы (табл. 2).

Характер развития нефропатий при различных врожденных и наследственных заболеваниях почек оказывается в настоящее время предметом пристального изучения экспериментаторов и клиницистов различных стран. Возникает настоятельная необходимость понять механизмы, лежащие в основе прогрессирования болезней почек, в том числе зависящих от генетических и тератогенных влияний, с тем чтобы разрабатывать и использовать ренопротективные меры и приостановить прогрессирование нефропатии с целью максимально отсрочить ХПН [39].

Уже в первые недели жизни тХПН развивается при несовместимых с жизнью пороках органов мочевой системы (ОМС), при тяжелых дисплазиях почек [9]. При гипопластической дисплазии почек, нефронофтизе Фанкони, пузырно-мочеточниковом рефлюксе (ПМР) прогрессирование заболеваний идет разными путями. Для ПМР характерно наслоение инфекции мочевой системы, причем нередко на первом году жизни. При этом уже в первые месяцы жизни могут появиться участки склероза в почечной паренхиме, что знаменует начало развития рефлюкс-нефропатии. Именно развитие рефлюкс-нефропатии и определяет прогрессирование заболевания вплоть до тХПН. При гипопластической дисплазии почек дальнейшую судьбу болезненного процесса часто характеризует наслоение иммунного воспаления в виде гломерулонефрита (ГН). При дисплазии почек наслоение иммунной гломерулопатии, как правило, приводит к быстрому прогрессированию заболевания. Данные Э.М. Дегтяревой (1989) показали, что выживаемость детей с ГН, развивающимся при почечной дисплазии, значительно ниже, чем при самостоятельно

протекающем ГН того же клинического типа (рис. 1) [2]. При нефронофтизе Фанкони дистрофия и атрофия канальцевого эпителия, появление склерозированных участков в почечной паренхиме оказываются ведущим звеном прогрессирования заболевания. Предиктором прогрессирования врожденных нефропатий с явлениями гипо- и дисплазии оказывается нарастающая протеинурия [21]. Изучая причины неблагоприятных исходов негломерулярных нефропатий у детей, М. Litwin (2004) показал, что даже небольшая протеинурия в сочетании с неконтролируемой гипертензией оказывается высоким фактором риска прогрессирования заболевания почек [34]. По мнению автора, это связано с акселерацией и увеличением массы тела. Общим для этих указанных и многочисленных неуказанных болезненных состояний является тот факт, что прогрессирование нефропатий происходит при включении в процесс тубулоинтерстициального поражения почки.

До сравнительно недавнего времени в литературе специально дебатировался вопрос: с чем связано неблагоприятное развитие гломерулонефрита? Акцент делался на преимущественное поражение клубочкового аппарата почек. Однако еще в 70-х годах прошлого века М.Я. Ратнер с соавт. (1977) указывали, что развитие при гломерулонефрите ХПН происходит в связи с присоединением к гломерулярному повреждению тубулоинтерстициальной компоненты [16]. В 1996 г. И.Е. Тарева, говоря о механизмах прогрессирования ГН, как аксиому включила вовлечение в патологический процесс поражение канальцев и интерстиция [17]. Все более очевидным становится представление о том, что прогрессирование не только ГН, но практические всех нефропатий характеризует одна общая черта – накопление внеклеточного матрикса и последующее склерозирование почечной ткани [33]. Гломерулосклероз и фиброз интерстиция оказываются ключевыми элементами в развитии тХПН.

Основной экспериментальной и клинической моделью для изучения прогрессирования нефропатий остается ГН. Два десятилетия тому назад основное внимание уделялось иммунным факторам прогрессирования: иммунным комплексам, антителам к базальным мембранам (БМ). В последующие годы об иммунных факторах

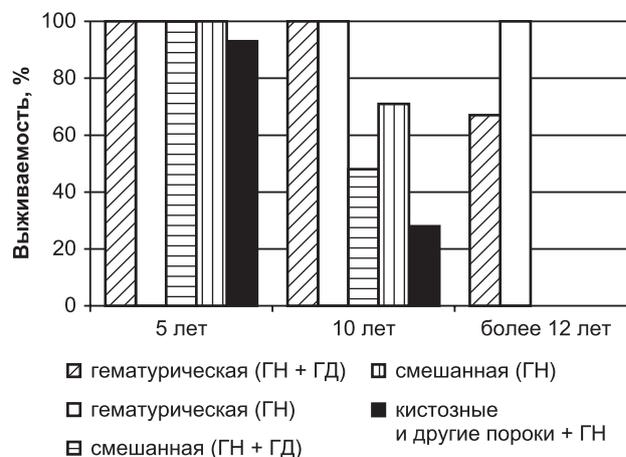


Рис. 1. Выживаемость больных гломерулонефритом на фоне пороков почечной ткани (Дегтярева Э.М., 1989). ГН – гломерулонефрит, ГД – гипопластическая дисплазия

говорится в основном как об индукторах воспаления, а внимание обращается на активацию медиаторов воспаления, продуцируемых лимфоцитами, моноцитами, нейтрофилами, тромбоцитами и собственно клетками клубочка, а также на состояние гемокоагуляции, тесно связанной с иммунными процессами. Экспериментальные исследования последних лет позволяют трактовать процессы, выявляемые при врожденной и наследственной патологии детского возраста, пусковые механизмы которой могут иметь иммунный и неиммунный характер [32]. В клеточных инфильтратах при иммунных нефропатиях и наличии структурного дизэмбриогенеза врожденного или наследственного характера образуются ранние интерлейкины: интерлейкин-1 (ИЛ-1) и фактор некроза опухолей альфа (ФНО-альфа). Именно эти интерлейкины стимулируют пролиферацию мезангиальных клеток и связанное с ней накопление внеклеточного матрикса [3]. Под влиянием ФНО-альфа и ИЛ-1 происходит усиленная экспрессия молекул межклеточной адгезии на эндотелий сосудов, мембраны 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 и др.). Прогрессирующее воспаление в большой степени поддерживается именно за счет моноцитарных инфильтратов, из-за накопления в них провоспалительных цитокинов и хемоаттрактантных протеинов [40]. Вслед за ранними цитокинами продуцируются пролиферативные цитокины, прежде всего тромбоцитарный фактор роста и склерозирующий цитокин – трансформирующий фактор роста бета (ТФР-бета). Появляются экспериментальные и клинические данные о существенном месте в процессе прогрессирования различных нефропатий именно ТФР-бета [22]. Чаще всего последний обнаруживается в фиброзных полулуниях и областях интерстициального склероза [35]. Существенное место в вышеуказанных изменениях, особенно при наследственных и врожденных нефропатиях, принадлежит апоптозу.

В 1982 г. В. Brenner et al. выдвинули новую гипотезу прогрессирования нефропатий [25]. Суть гипотезы состояла в том, что гемодинамические процессы, происходящие в почке в связи с потерей клубочков при прогрессировании нефропатии, сводятся к развитию гиперфильтрации в сохранившихся гломерулах, повышению внутриклубочкового давления и постепенному «выходу из строя» все большей массы 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 олигонефронии, при которой уже в детском возрасте появляется гипертензия и почечная недостаточность [24]. Гипотеза В. Brenner привела к необходимости изучения регуляторов местной и

системной гемодинамики в почке. Стала очевидной важная роль в этих процессах ангиотензина-II (АТII), который является вазоконстриктором, повышающим внутриклубочковое давление. По мере изучения функции АТII оказалось, что его роль не ограничивается свойствами вазоконстриктора, он представляет собой фактор роста почки, регулирует рост клеток, синтез и деградацию внеклеточного матрикса [38, 42]. АТII обладает просклеротическим действием, участвуя в синтезе хемоаттрактивных факторов, таких, как моноцитарный хемоаттрактивный протеин-1 (MCP-1). Данные о просклерозирующем эффекте АТII не исключают, а дополняют просклеротический эффект ТФР-бета (TGF-β), соединительно-тканного фактора роста (CTGF), а также ингибитора активации плазминогена-1 (PAI-1). АТII увеличивает экспрессию и синтез белков экстрацеллюлярного матрикса, таких, как фибронектин, ламинин и коллаген (рис. 2).

Развитие гипотезы В. Brenner et al. проливали свет на механизмы прогрессирования нефропатий, прежде всего на тубулоинтерстициальные изменения. Известно, что тубулоинтерстициальный нефрит проходит в своем развитии несколько стадий: воспаление, пролиферацию интерстициальных фибробластов, распространение внеклеточного матрикса в интерстициальном пространстве с развитием фиброза [29]. При ряде наследственных нефропатий, таких, как нефронофтиз, выраженной реакции воспаления может не наблюдаться, о чем говорят биопсийные данные. АТII принимает непосредственное участие в реакциях, направленных на прогрессирование заболевания, вызывая изменения структуры и функции фибробластов, превращая их в миофибробласты, которые по своей сути являются альфа-гладкомышечными актин-позитивными клетками. Миофибробласты занимают перигломерулярные и перитубулярные пространства, способствуя дальнейшей экспансии матрикса в тубулоинтерстициальной зоне. В эксперименте четко показано, что повторная инфузия АТII животным приводит к интерстициальному фиброзу и отложению депозитов коллагена IV типа,

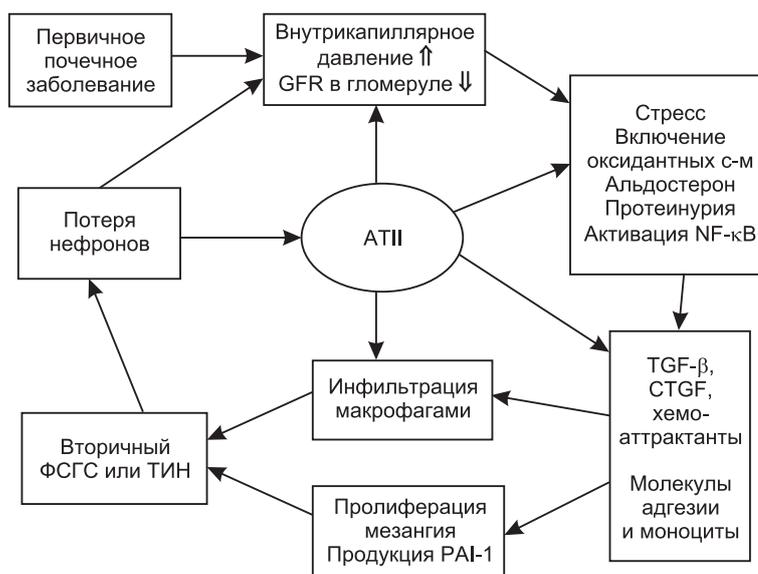


Рис. 2. Роль АТII в прогрессировании нефропатии (Brenner B. et al., 1982)

что предполагает морфогенетический эффект АП II на тубулоинтерстициальные структуры [36].

В прогрессировании нефропатий важная роль принадлежит протеинурии. Повышенное проникновение белка в канальцевый эпителий в связи с гиперфилтрацией вызывает увеличенную продукцию медиаторов воспаления, таких, как эндотелин-1, белок моноцитарного хемоаттрактанта-1 (MCP-1), хемотаксического цитокина для моноцитов RANTES и остеопонтина [45]. Молекулярный механизм действия указанных биологически активных веществ происходит через активизацию ядерного фактора – каппа В (NF-κB). Повышенная активность NF-κB отмечена при изучении нефробиопсийного материала в канальцевых клетках у больных с выраженной протеинурией. Свой вклад в развитие тубулоинтерстициального фиброза вносит и комплемент. Активизация комплементарной системы в канальцевых клетках ведет к синтезу провоспалительных медиаторов [27].

По мере увеличения протеинурии происходит и изменение состояния подоцитов, так как в них отмечается увеличенная кумуляция белка, оказывающего токсическое действие [20]. При накоплении белка в подоцитах происходит потеря синаптоподина – актин-ассоциированной молекулы, которая является индикатором потери дифференцировки клетки (рис. 3). Эти процессы развиваются при заболеваниях почек различного происхождения, в том числе связанных с тератогенными и генетическими воздействиями.

Таким образом, в процессе развития иммунных и неиммунных 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 компонентов, которые ответственны за формирование интерстициального фиброза, результатом чего в клиническом отношении является развитие тХПН.

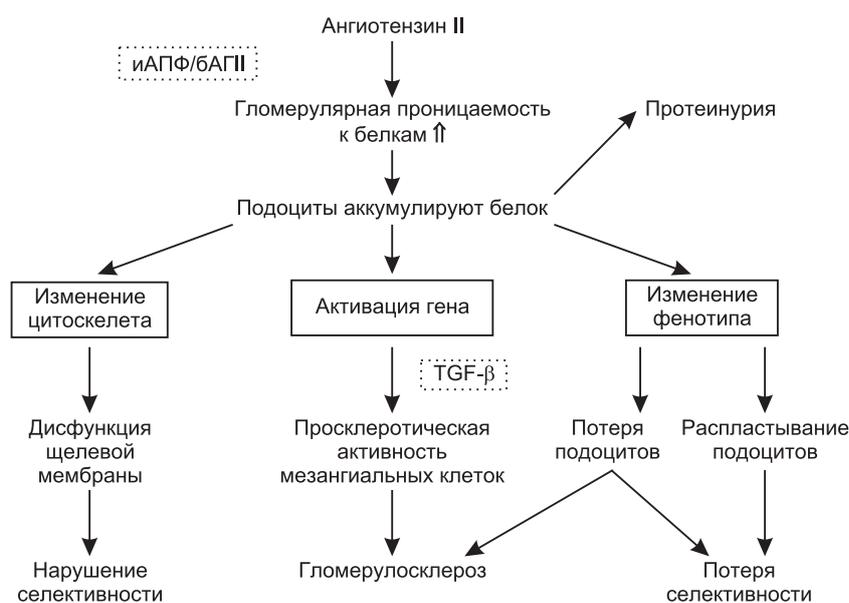
В качестве другого механизма стимуляции фиброзирующих факторов роста в современной литературе рассматривается роль гипоксии почечной ткани, что подробно изложено в литературном обзоре Н.А. Томиной и А.Р. Багдасарян [18]. L.E. Fine et al. (2000), не отвергая значения гемодинамических механизмов прогрессирования нефропатий, предлагают унифицированную «гипоксическую» гипотезу [30]. По мнению авторов этой гипотезы, гибели части почечной паренхимы неизбежно сопутствует ишемия, возникающая вследствие запускания и атрофии канальцев и перитубулярного капиллярного русла. Эту гипотезу подтверждают данные о стимуляции под влиянием ишемии продукции профиброзирующих цитокинов и факторов роста в культуре клеток канальцевого эпителия и мезангиоцитов. По-видимому, в процессе прогрессирования многих наследственных и врожденных

нефропатий феномен «гипоксии» играет существенную роль.

Немаловажную роль в прогрессировании наследственных и врожденных нефропатий вносит состояние сниженной клеточной биоэнергетики, нередко связанной с ферментологическими и гистологическими изменениями митохондрий клеток проксимальных и дистальных почечных канальцев [12]. Исследование С.А. Кирилловой (2005) активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах крови с выявлением лактатацидоза и изменений состояния перекисного окисления липидов показало наиболее выраженное снижение клеточной биоэнергетики при болезни Де-Тони–Дебре–Фанкони и аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек и менее выраженное, но существенное – при АДПБП, что говорит в пользу роли ишемических процессов при указанных наследственных нефропатиях [8].

Во все времена врачи стремились препятствовать прогрессированию заболеваний ОМС. Это воздействие в историческом аспекте имеет различное выражение. Однако диета с ограничением соли и экстрактивных веществ до настоящего времени не теряет своего значения.

Одной из важнейших задач лечения различных нефропатий является воздействие на этиологический фактор, на что постоянно указывал Е.М. Тареев. Ярким примером такого воздействия является устранение стрептококковой инфекции при «остром постстрептококковом нефрите», при котором благополучное разрешение болезненного процесса нередко достигается более чем у 90% больных. Однако далеко не во всех случаях удается идентифицировать этиологический фактор, но если удастся его определить даже на поздних стадиях болезни, то специфическая терапия может способствовать замедлению прогрессирования болезни. Примером тому служит обнаружение вирусной инфекции Эпштейна–Барра у больной с гормонорезистентным нефротическим синдромом (ГРС) как следствием мезангиокапиллярного гломерулонефрита [6].



Использование нового противовирусного препарата – валтрекса – способствовало инаktivации вируса, что в свою очередь благоприятно сказалось на дальнейшем развитии болезни при использовании селективного иммуносупрессанта – неорала.

При иммунном воспалении активная иммуносупрессивная терапия по-прежнему остается методом воздействия на прогрессирование болезненного процесса. Гормоночувствительный нефротический синдром (ГЧНС) у ребенка чрезвычайно редко прогрессирует в почечную недостаточность [14]. В то же время при ГРНС, когда используются не только иммуносупрессанты общего действия, но и селективные, такие, как циклоспорин А, у 13,8% больных детей отмечено развитие ХПН [7]. Определенные надежды возлагаются на мофетила микофенолат (ММФ), использование которого в ряде случаев ГРНС оказывается эффективным [1]. В экспериментальных условиях показана ренопротективная роль ММФ в виде снижения выраженности нефросклероза, интерстициального повреждения за счет ингибирования пролиферации мезангиальных клеток и снижения продукции гломерулярного и тубулоинтерстициального матрикса [27]. Заслуживает внимания препарат рапамицин, прекращающий воздействие молекул адгезии [26]. Попытки воздействия на иммунное воспаление ведутся в следующих направлениях: ингибция синтеза цитокинов, подавление их продукции и действия. Используемый в настоящее время достаточно широко при НС, связанном с гломерулонефритом, циклоспорин А ингибирует синтез ИЛ-2, ИЛ-4, ИФН-гамма, что приводит к связыванию кальцийнейрина. Блокада кальцийнейрина, в свою очередь, препятствует воздействию ядерных регуляторных пептидов, таких, как NF-κB, что сказывается на состоянии гена ИЛ-2 и зависящих от него протеинов и Т-клеток. Более активным в этом отношении оказывается такролимус, однако данные об его использовании в детской нефрологии в настоящее время единичны. В экспериментальных условиях в последнее время проверяется возможность:

- блокады действия цитокинов путем введения моноклональных антител против ФНО-альфа, ИЛ-1, ИЛ-6, ТФР-бета, хемоаттрактантных протеинов и адгезивных молекул;
- изменения растворимых рецепторов ФНО-альфа, ИЛ-1 и рецепторного антагониста ИЛ-1;
- изменения активности макрофагов противовоспалительными интерлейкинами;
- использования технологий транспорта генов с целью доставки противовоспалительных медиаторов непосредственно в очаг воспаления.

По мнению R. Sorro и A. Amore (2004), эти эксперименты рожают надежду на возможность в будущем эффективно воздействовать на молекулярные механизмы иммунного воспаления [26].

Воздействие на этиологический фактор нефропатии и эффективность иммуносупрессивного лечения, несомненно, сказываются на состоянии почечной паренхимы и функции почек. К сожалению, 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 [23]. На многочисленных экспериментальных моделях было показано ренопротективное влияние ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов АП II (БАП II) [41]. В процессе клинических исследований действенности различных гипотензивных средств, вызывающих снижение артериального давления при нефропатиях у взрослых и детей, оказалось, что ренопротективным действием обладают только иАПФ и БАП II [31]. Суть наблюдаемого явления в том, что ренопротективные свойства имеют только те гипотензивные препараты, которые уменьшают протеинурию. При исследовании свойств иАПФ и БАП II оказалось, что они способны предупреждать экспрессию воспалительных медиаторов, таких, как NF-κB, RANTES, MCP-1. Это может быть результатом ингибирующего влияния указанных лекарственных средств на АП II как провоспалительный фактор и следствием уменьшения токсического воздействия белка на тубулярные клетки. Оптимальный ренопротективный эффект достигается при сочетании использования иАПФ и БАП II [44].

В настоящее время существует целый ряд работ, в том числе многоцентровых, показывающих ренопротективное действие иАПФ и БАП II при прогрессирующих недиабетических нефропатиях. Отмечается улучшение функционального состояния почек: уменьшается скорость снижения гломерулярной фильтрации и протеинурия, что может происходить и у больных без выраженного повышения артериального давления в момент начала терапии. Обычно эффект ренопротекции фиксируется через 2–3 года от начала использования иАПФ и/или БАП II. При обобщении результатов не слишком длительного опыта использования иАПФ как ренопротекторов нами были отмечены нормализация АД, улучшение клубочковой фильтрации, нормализация уровня креатинина крови, уменьшение протеинурии более чем у 30 больных, получавших капотен, уже через несколько месяцев лечения. В том случае, если лечение прекращалось, происходило постепенное восстановление до патологического уровня изучаемых параметров [4].

Несмотря на чрезвычайную важность ренопротективного действия иАПФ и БАП II, по мнению A. Schippati и G. Remuzzi (2003), необходимо включать целый ряд других дополнительных лечебных средств, которые будут способствовать восстановлению функционального состояния почек [39]. Для этого целесообразно придерживаться низкосолевого питания. При неэффективности обычных терапевтических доз иАПФ и БАП II нужно увеличивать их до максимальной, присоединять к лечению диуретики, статины и при необходимости добавлять другие антигипертензивные средства.

Заключение

Большая частота прогрессирующих нефропатий во взрослой и детской популяциях в определенной мере

связана с невозможностью определить и устранить этиологический фактор, а при неясности патогенеза – получить эффект от иммуносупрессивной терапии. Как снежный ком нарастает информация о наследственных болезнях почек, характер лечения которых остается предметом серьезных генетических исследований. Современное представление о прогрессирующем течении многих заболеваний почек связано с нарушениями гемодинамики в почечных клубочках в связи с развитием гиперфильтрации в интактных нефронах, токсическим действием на канальцевые клетки и подоциты нарастающей протеинурии. Сложные взаимодействия интерлейкинов, хемокинов сказываются на состоянии различных клеток крови и почечных гломерул. В процесс вовлекается АПГ, который является вазоконстриктором и обладает мощным просклеротическим потенциалом. В связи с этим одной из основных ренопротективных мер оказывается использование иАПФ и БАПГ. Опыт многих зарубежных клиник убеждает в необходимости применения в качестве ренопротективных средств не только иАПФ, но и блокаторов рецепторов АПГ. Причем однотипный эффект получен у взрослых и детей. Использование ренопротективного воздействия БАПГ в нашей стране затруднено в связи с отсутствием разрешения на его применение в детской практике.

Литература

1. Вознесенская Т.С., Сергеева Т.В. Мофетил микофенолат в терапии нефротического синдрома у детей. *Нефрология и диализ* 2003; 5; 1: 45–47.
2. Десярева Э.М. Нефропатии при пороках развития почечной ткани у детей: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1989: 49.
3. Иванов А.А., Шилов Е.М., Гладских О.П. и соавт. Экспериментальное обоснование иммунодепрессантной терапии гломерулонефрита. *Тер. арх.* 1993; 6: 23–26.
4. Игнатова М.С. Прогрессирование нефропатий у детей и возможные пути ренопротекции. В кн.: III Конгресс «Новые технологии в педиатрии и детской хирургии» (М.: октябрь 2004; лекция).
5. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Детская нефрология: Руководство для врачей. Л.: Медицина, 1989: 455.
6. Игнатова М.С., Длин В.В., Никишина Т.А. и соавт. Вирусная инфекция Эпштейна–Барра у больной с гормонорезистентным нефротическим синдромом: этиологический фактор или фактор прогрессирования гломерулонефрита? *Нефрология и диализ* 2005; 7; 1: 70–72.
7. Игнатова М.С., Харина Е.А., Турпикто О.Ю. и соавт. Результаты пятилетнего многоцентрового изучения эффективности циклоспорина А при нефротическом синдроме у детей. В кн.: Международная нефрологическая школа ESPN (СПб.: 2–4 июня 2004; лекция).
8. Кириллина С.А. Характеристика нарушений клеточной биоэнергетики и возможности ее коррекции янтаритом при поликистозной болезни почек и болезни де-Тони–Дебре–Фанкони у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2005: 28.
9. Крайцова Г.И., Савченко Н.Е., Плисан С.О. Врожденные дисплазии почек. Минск: 1982: 222.
10. Кутырина И.М. Поликистоз почек. В кн.: *Нефрология*. Ред. И.Е. Тареева. М.: Медицина, 2000: 437–443.
11. Молчанова Е.А., Валов А.Л., Каабак М.М. Первые результаты формирования Российского регистра хронической почечной недостаточности у детей. *Нефрология и диализ* 2004; 6; 1: 64–68.
12. Невструева В.В., Клембовский А.И., Харина Е.А. и соавт. Изменения митохондрий при нефропатиях с тубулоинтерстициальным компонентом у детей. В кн.: Клинические и патогенетические проблемы нарушений клеточной энергетики. М.: 1999: 41.
13. *Нефрология: Руководство для врачей*. Под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина, 2000: 688.
14. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста: Руководство для врачей. СПб.: СОТИС, 1997: 715.
15. Папаян А.В., Стяжкина Н.С. Неонатальная нефрология: Руководство. СПб., М., Харьков, Минск: ПИТЕР, 2002: 432.
16. Ратнер М.Я., Серов В.В., Томилина Н.А. Ренальные дисфункции (клинико-морфологическая характеристика). М.: Медицина, 1977.
17. Тареева И.Е. Механизмы прогрессирования гломерулонефрита. *Тер. арх.* 1996; 6: 5–10.
18. Томилина Н.А., Багдасарян А.Р. Механизм нефросклероза и фармакологическая ингибция внутрипочечной ренин-ангиотензиновой системы как основа нефропротективной стратегии при хронических заболеваниях нативных почек и почечного трансплантата. *Нефрология и диализ* 2004; 6; 3: 226–234.
19. Хроническая почечная недостаточность у детей. Под ред. М.С. Игнатовой и П. Гроссмана. М.: Медицина, 1986.
20. Abbate M., Zoja C., Morigi M. et al. Transforming growth factor-beta 1 is upregulated by podocytes in response to excess intraglomerular passage of protein: a central pathway in progressive glomerulosclerosis. *Am J Pathol* 2002; 161: 2179–2199.
21. Ardissino G., Testa S., Dacco V. et al. Proteinuria as a predictor of disease progression with hypodysplastic nephropathy. Data from Ital Kid Project *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 172–177.
22. August P., Suthantibiran M. Transforming growth factor beta and progression of renal disease. *Kidney Int* 2003; 64; Suppl. 87: S99–S104.
23. Brenner B. The history and future renoprotection. *Kidney Int* 2003; 64: 1163–1168.
24. Brenner B., Chertow G. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 171–175.
25. 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; 307: 652–659.
26. Coppo R., Amore A. New perspectives in treatment of glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 256–265.
27. David S., Biancone L., Casepta C. et al. Alternative pathway complement activation induce proinflammatory activity in human proximal tubular epithelial cells. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 51–56.
28. Dubus I., Vendrely B., Christophe I. et al. Mycophenolic acid antagonizes the activation of cultured human mesangial cells. *Kidney Int* 2002; 62 (3): 857–867.
29. El Nabas A. Progression of chronic renal failure. In *Comprehensive Clinical Nephrology*, eds: Johnson R., Feehally J. New York: Mosby Harcourt, 2000; 67: 1–10.
30. Fine L.G., Bandyopadhyay D., Norman J.T. Is there a common mechanism for the progression of different types of renal disease other than proteinuria? Towards the unifying theme of chronic hypoxia. *Kidney Int* 2000; 57; Suppl. 75: 22–26.
31. 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; 64: 1450–1454.
32. Klabr S., Morrissey J.J. The role of vasoactive compounds, growth factors and cytokines in the progression of renal disease. *Kidney Int* 2000; 57; Suppl. 75: 7–14.
33. Klabr S., Schreiner G., Icbikawa I. The progression of renal disease. *N Engl J Med* 1988; 318: 1657–1666.
34. Litvin M. Risk factors for renal failure in children with non-glomerular nephropathies. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 178–186.
35. Noronba I., Niemir Z., Stein H. et al. Cytokines and growth factors in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 775–786.
36. Okada H., Danoff T., Kalluri R. et al. Early role of Fsp 1 in epithelial-mesenchymal transformation. *Am J Physiol* 1997; 273: F563–574.
37. Pape L., Offner G., Ehrlich J. et al. A single center clinical experience in intensive care management of 104 pediatric renal transplantations between 1994 and 2002. *Pediatric Transplantation* 8: 39–43.
38. Ruiz-Ortega M., Egido J. Angiotensin II modulates cell growth-related events and synthesis of matrix proteins in renal interstitial fibroblasts. *Kidney Int* 1997; 52: 1497–1510.
39. Schieppati A., Remuzzi G. The future of renoprotection: frustration and promises. *Kidney Int* 2003; 64: 1947–1955.
40. Segerer S., Sharma R., Schlondorff P. Chemokines, Chemokine receptors, and Renal Disease: From Basic Science to pathophysiology and therapeutic studies. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11; 1: 152–176.
41. Taal M., Brenner B. Renoprotective benefits of RAS: From ACEI to angiotensin II antagonists. *Kidney Int* 2000; 57: 1803–1817.
42. Wolf G., Neilson E. Angiotensin II as a renal growth factor. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1531–1540.
43. 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 Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2753–2758.

44. *Zoja C, Corna D, Camozzi D.* et al. How to fully protect the kidney in severe model of progressive nephropathy: a multidrug approach. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2898–2908.

45. *Zoja C, Morigi M, Remuzzi G.* Proteinuria and phenotypic change of proximal tubular cells. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: S36–41.