

# Нефрология и генетика на XII конгрессе Международной ассоциации педиатров-нефрологов (1–5 сентября 2001 г., Сиэтл, США)

**М.С. Игнатова**  
**МНИИ ПидХ МЗ РФ, отделение нефрологии**

## Nephrology and Genetics the XII congress of International Association of pediatric nephrologists (1–5 september 2001, Seattle, USA)

**M.S. Ignatova**

12-й Международный конгресс педиатров-нефрологов состоялся в Сиэтле (США) 1–5 сентября 2001 г. На конгресс съехались более 2000 представителей из 51 страны пяти континентов. В конгрессе участвовали и педиатры-нефрологи России. Сопредседателями конгресса были два известных американских нефролога: Bruder Stapleton и Sandra Walkins. На конгрессе обсуждались проблемы клинической нефрологии, включая заместительную терапию конечной стадии заболеваний почек, а также генетические и молекулярные основы нефропатий.

Одним из ключевых докладов на конгрессе была лекция W. Couser (США), который представил современное видение различных вариантов гломерулонефритов (ГН): постстрептококкового нефрита, IgA-нефропатии, быстро прогрессирующего нефрита, ГН с минимальными изменениями в гломерулах или при наличии фокально-сегментарного гломерулосклероза (FSGS), мембранозной нефропатии и мембранопролиферативного ГН. Обращено внимание, что на протяжении последних двух десятилетий определены этиология, вариант иммунного нефрогенного ответа, механизм формирования депозитов, выяснены многие факторы медиаторов, задействованных в патологическом процессе, характер поражения клеток клубочков и последствия различных механизмов поражения гломерул. Большое внимание в лекции было уделено различным вариантам образования иммунных комплексов, роли комплементарной системы, а также клеточно-опосредованным механизмам развития гломерулярного поражения. В докладе St. Furth (США) показано, что при выработке основных принципов лечения многих вариантов ГН, в частности IgA-нефропатии и ГН, протекающего с нефротическим синдромом (НС), много дали и дают многоцентровые рандомизированные исследования. Именно в этом ключе было представлено сообщение М.С. Игнатовой с соавт., обобщившее результаты мно-

гоцентрового исследования эффективности сандиммуна (неорала) у детей с нефротическим синдромом, которое по единому протоколу проводилось в клиниках Москвы, Екатеринбурга, Самары, Новосибирска и Алма-Аты. Появились работы, предостерегающие от использования преднизолона детям раннего возраста с НС при обнаружении у них FSGS. Это связано с тем, что даже в случаях отсутствия семейного распространения нефротического синдрома у некоторых больных обнаруживается мутация гена NPHS2. Об этом было сообщено в многоцентровом исследовании, проводимом в Германии (Fuchshuber A. и др.) и в докладе Y. Frishberg и др. (Израиль). В то же время преднизолон находит широкое применение при IgA-нефропатии. В сообщении N. Yoshicawa и H. Ito (Япония) показано, что наряду с преднизолоном в стандартной терапевтической дозе при IgA-нефропатии целесообразно использование азатиоприна, гепарина и дипиридамола. Этот вариант лечения необходимо осуществлять в первые два года от начала манифестации заболевания. При катамнестическом исследовании через 10 лет результат от комплексного лечения оказывается лучшим, чем если применялся один преднизолон. Специальное внимание на роль циркулирующих IgM в процессе структурных изменений в почечной ткани при ГН было обращено в работе L. Musante и др. (Италия). K. Iitaka и др. (Япония) проследили характер течения мембранопролиферативного ГН III типа, который сравнили с клиническими проявлениями мембранопролиферативного ГН I типа и не нашли различий, хотя морфобиоптическая картина давала четкие различия. В Чили проведено сопоставление течения острого постстрептококкового нефрита в период эпидемии (1980–1983 гг.), эпидемического повышения заболеваемости (1984–1987 гг.) и в последующем до 1999 года. (Lagomarsino E. и др.). Оказалось, что клиническая картина практически не различалась в эти периоды, но во время эпидемической вспышки ГН

*Адрес для переписки: 127412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2, МНИИ ПидХ МЗ РФ, отделение нефрологии  
Телефон: 483-21-83. Игнатова Майя Сергеевна*

чаще развивался после пиодермии. В последние годы частота острого постстрептококкового нефрита не отличается от того, что наблюдается в развитых странах. Роль апоптоза при геморрагическом васкулите с почечным синдромом была проверена F. Ozaltin и др. (Турция). Оказалось, что апоптоз в клетках периферической крови – нейтрофилах, моноцитах и лимфоцитах был значительно более выражен в период активного воспаления и уменьшался по мере развития ремиссии. Исследовались CD95 и CD95L.

Проблема инфекции мочевой системы представлялась, как правило, в сочетании с упоминанием о наличии или отсутствии пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) у ребенка. E. Hodson (Австралия) подчеркнул, что целый ряд многоцентровых исследований не выявил разницы в течении заболевания при проведении хирургической коррекции или использовании профилактических доз уросептиков. Однако было отмечено, что никто не проводил сравнения с одним из указанных методов лечения и отсутствием терапевтических вмешательств. J. van der Voort (Канада) привлек внимание к инфекции мочевой системы, которая возникает у детей до 2 лет, указывая, что заболевание развивается у детей с повышенной температурой значительно чаще, чем это предполагается. Маркером острого пиелонефрита может стать прокальцитонин крови, который остается на нормальном уровне у детей с инфекцией нижних мочевых путей, но заметно повышается при пиелонефрите (Halevy R. и др., Израиль). С. Паунова и соавт. (Москва) представили данные о ренопротекторном влиянии эналаприла у детей с пиелонефритом на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса. Указанный эффект подчеркивался одновременным снижением оксида азота плазмы крови, уровень которого был повышен до лечения. По-прежнему дебатруется вопрос о длительности использования антибиотиков при инфекции мочевой системы. По мнению M. Michael и др. (Австралия), при отсутствии данных за пиелонефрит и врожденных аномалий органов мочевой системы возможно использование антибиотиков с равным успехом как 2–4, так и 7–14 дней. На основании исследования E-селектина R. Gbadegesin и др. (Великобритания) сделана попытка определить наличие повышения уровня этого показателя в крови как маркера возможного рецидива инфекции мочевой системы. Правда, достоверных данных не получено.

В связи с широким распространением гемолитико-уремического синдрома (ГУС) в детской популяции в клинической практике и в эксперименте проверена значимость шиготоксина-1 и шиготоксина-2, выделяемых *E. coli*, как факторов, определяющих тяжесть заболевания (Sieglar R. и др., США). Оказалось, что наиболее токсичен шиго-2. Атипичное течение ГУС может быть связано с недостаточностью у больного фактора Виллебранда (Loirat C. и др., Франция). В лечении рекомендуется использовать свежемороженную плазму. Выявлен важный феномен развития ГУС у детей, зараженных *E. coli* 0157:H7 (Tait P., США). Каскад тромботических изменений развивается значительно раньше, чем появляются клинические симптомы ГУС, что должно быть выявлено у ребенка еще до развития этого осложнения кишечной инфекции.

Для своевременного выявления детей, у кото-

рых может развиваться почечная недостаточность, в Сингапуре проведены скринирующие исследования наличия гематурии, протеинурии и гипертензии у школьников. Оказалось, что наиболее неблагоприятным оказывается наличие сочетания протеинурии и гипертензии в плане развития ХПН (Yap H. и др.). Итальянские исследователи для своевременного выявления детей, у которых может развиваться ХПН, ориентировались на снижение клиренса эндогенного креатинина ниже 75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. В Венесуэле обращено внимание на большую частоту ХПН у детей из-за поздней диагностики заболевания почек и несвоевременного неадекватного лечения, что свойственно развивающимся странам (Orta-Situ N.).

Широкое использование хронического перитонеального диализа (ПД) в детской нефрологической практике потребовало рандомизированных исследований перитонита, который может возникнуть при длительном применении ПД (Verrina E. и др., Италия). 14-летний опыт использования хронического ПД показал, что более чем у половины детей перевод с ПД на гемодиализ связан именно с перитонитом. При остром ПД возможно развитие гипернатриемии, которая должна корректироваться, прежде всего, за счет соответствующих изменений состава вводимой жидкости (Moritz M. и др., США). При гемодиализе возможно развитие заболеваний желудочно-кишечного тракта в связи с активизацией хеликобактера, что требует своевременных диагностических и терапевтических воздействий (Marsenic O. и др., Югославия).

Первая ключевая лекция на конгрессе была посвящена успехам трансплантологии почек (Suthanthiran M., США). Было отмечено, что по результатам 1999 г. выживаемость в США на протяжении 1 и 5 лет после трансплантации почек от родственников детей составляет 97,8 и 91,0% соответственно. При пересадке трупной почки процент выживаемости через 1 и 5 лет составил 94,4 и 81,6% соответственно. Эти показатели чрезвычайно близки тем, которые указываются трансплантологами, занимающимися пересадкой почек взрослым людям. По мнению лектора, дальнейший оптимизм в области трансплантологии должны внушать успехи, которыми в настоящее время располагает иммунология и молекулярная биология. Эти успехи проявляются в совершенствовании иммуносупрессивной терапии для предупреждения отторжения трансплантата, а также использовании новых методов молекулярной биологии для типирования и характеристики статуса трансплантата. Очередная задача трансплантологии, над которой работает Национальный Институт Здоровья (США), – это выработка в организме реципиента толерантности по отношению к почке донора на основании использования моноклональных антител и HLA пептидов (Krensky A.). Предлагается выделять хроническую недостаточность функции трансплантата (Hallowan P.), требующую постоянного наблюдения и соответствующей коррекции. Подчеркивается значение возраста донора для хорошей функции трансплантата и отсутствия хронической нефропатии пересаженного органа (Melk A., США). Представлены рандомизированные исследования по эффективности такролимуса при ведении больных с трансплантированной почкой (Filler G. и др., Канада). О хороших результатах доложено ис-

следователями J. Ferraris и др. (Аргентина) при использовании мофетила микофенолата для предупреждения отторжения трансплантата почек у детей. При этом отмечалось уменьшение инфекционных осложнений.

Большое место в пленарных, секционных и стендовых сообщениях занимали проблемы генетических и молекулярных исследований в нефрологии. Этой проблеме было посвящено две из 6 ключевых лекций. В лекции М. Olson (США) подчеркнута значимость расшифровки генома человека не только для понимания сущности редких заболеваний в популяции, но и необходимости переосмыслить роль генетических факторов в генезе распространенных болезней почек и новых подходов к их лечению. В лекции NVAM Kloeters (Нидерланды) также подчеркнута, что возникла необходимость и реальные возможности исследования не только моногенно наследуемой патологии, но мультифакториальных болезней почек, причем как с позиции их происхождения, так и прогрессирования. Специальное внимание обращено на возможности пренатальной диагностики, медико-генетического консультирования и пресимптоматического тестирования. Сообщение А. Woolf (Великобритания) было посвящено первичному пузырно-мочеточниковому рефлюксу и рефлюкс-нефропатии. Он сообщил о 7 исследованных семьях, где было 3–7 больных с указанной патологией, и вне зависимости: была ли это рефлюкс-нефропатия или только пузырно-мочеточниковый рефлюкс – отмечался доминантный тип наследования и мутантный ген присутствовал на 1 хромосоме. Наиболее часто пораженный локус определялся на 1p13 между GATA176C01 и DIS1653. Работа Н. Ohtomo и др. (Япония) посвящена роли D-аллеля гена ангиотензин-превращающего фермента в формировании «маленькой почки» у больных с первичным пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Отмечено также, что наличие этого аллеля способствует прогрессированию склеротических изменений в почке. Семейный пузырно-мочеточниковый рефлюкс описан в 16 из обследованных 126 семей, причем, как правило, у больных выявлялась «маленькая почка» (Furuse A. и др., Япония). В работе D. Herzlinger (США) показано, что в процессе нефрогенеза для развития нефрона важна не только метанефрогенная бластема, но и уретеральный росток, который определяет развитие интерстициальной ткани.

Молекулярно-генетические аспекты фокально-сегментарного гломерулосклероза (FSGS) представили P. Niaudet и др. (Франция). Еще в 1995 г. была выявлена мутация гена, расположенного в регионе 1q25-q31 при аутосомно-рецессивном нефротическом синдроме, который характеризуется ранним началом, резистентностью к стероидам, быстрым прогрессированием до терминальной почечной недостаточности и отсутствием рецидивов после трансплантации почек. Был выделен ген NPHS2, который ответственен за функцию белка подоцина. Подоцин входит в состав ножек подоцитов и выстилает щелевую мембрану. Обнаружено 10 разных вариантов мутации NPHS2-гена, причем у 6 из 54 пациентов, у которых отмечались спорадические формы стероидрезистентного FSGS. Отмечено также, что в настоящее время изучаются аутосомно-доминантные формы FSGS, мутация гена при которых связана с хромосомой 19q13. В сообщении J. Andreae и др.

(Германия) подчеркнута необходимость исследования мутации генов WT1 (супрессора гена опухоли Вильмса) в случаях гормонорезистентного нефротического синдрома (НС), связанного с фокально-сегментарным гломерулосклерозом. Как доказательство основного положения доклада представлены истории болезни трех больных с доказанной мутацией (WT1), причем у всех трех больных были выражены и урогенитальные изменения. Аналогичные наблюдения были представлены и в докладе сотрудников МНИИПидХ МЗ РФ Ф.Д. Цаликовой с соавт., продемонстрировавших наличие синдромов Фрайзера и Денис-Драш, проявляющихся, кроме гормонорезистентного НС, наличием мужского псевдогермафродитизма при женском фенотипе и присутствии XY в хромосомном наборе.

Изучение молекулярной генетики нефротического синдрома привело к необходимости выделения целого ряда белков подоцитов, ответственных за развитие заболевания. Это нефрин, подоцин, альфа-актинин-4, альфа-3-интегрин, подокаликсин и др. (Smoyer W., США). При НС, развивающемся у ребенка с клиническими проявлениями атопии и повышением уровня IgE, отмечается обычно гормоночувствительность и минимальные изменения в гломерулах. Y. Kobayashi и др. (Япония) выяснили, что генетические вариации гена IL-4 и STAT6-гена (сигнальный трансдуктор и активатор б) могут быть предрасполагающим фактором к развитию НС с минимальными изменениями в гломерулах. По мнению Н. Тока (США), выделение разных форм моногенно наследуемых заболеваний, протекающих с артериальной гипертензией или гипотензией, намечает пути определения генов, мутация которых ведет к гипертонической болезни. А. DeStefano (США) указывает, что хотя эссенциальная гипертензия относится к мультифакториальным заболеваниям, однако вклад генетических факторов превышает 57%. Более того, по данным Фремингемского исследования болезней сердца, много убедительных данных, что кандидатом в гены гипертонической болезни является ген, расположенный на 17-й хромосоме.

В сообщении французских исследователей V. Kalatzis и др. представлена характеристика продукта гена цистиноза – CTNS – цистинозина, который является транспортным белком цистина в лизосомах. Работа В. Норре (Германия) была обращена к расшифровке другого тяжелого метаболического поражения почек – первичной гипероксалурии (ПГ). В настоящее время расшифрованы два варианта ПГ, когда при ПГ-1, ген которой расположен на 2q37.3, а нарушения метаболизма связаны с отсутствием специфической пероксисомальной аланинглиоксилатаминотрансферазы и ПГ-2, мутантный ген при которой локализован на 9p11. Второй вариант встречается значительно реже первого, но оба неблагоприятны в прогностическом отношении из-за развития нефрокальциноза и почечной недостаточности. В настоящее время изучаются другие варианты гипероксалурии, которые не являются столь драматичными по прогнозу. В частности в работе D. Vatinić и др. (Хорватия) показана роль гипероксалурии, не связанной с первичным генетическим дефектом в развитии нефрокальциноза. Предлагается проводить оксалатный абсорбционный тест в случаях неясной гипероксалурии (Норре В и др., Германия).

Доклад С. Kashtan (США) был посвящен новым подходам к лечению синдрома Альпорта, которые разрабатываются на основе экспериментальных моделей этого синдрома у собак и мышей. Для собак характерен X-сцепленный вариант синдрома Альпорта с мутацией COL4A5, для мышей аутосомно-рецессивный с мутацией COL4A4. Испытывается эффективность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, циклоспорина и возможности генной инженерии. В докладе D. Landau (Израиль) обращено внимание на атипичные случаи ГУС (D-), в развитии которых несомненную роль играют генетические факторы, так как аутосомно-доминантные и аутосомно-рецессивные формы ГУС – не редкость. Высказывается мнение, что в основе заболевания лежит генетически обусловленный дефицит комплементарной системы. При возникновении подобного варианта ГУС автор предлагает использовать свежзамороженную плазму, содержащую комплемент. Опыт показывает, что применение такой плазмы в дозе 20–24 мл/кг 2–3 раза в неделю предупреждает прогрессирование нетипичных форм ГУС.

Данные экспериментальных разработок лечения аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек (АРПБП), ген которой расположен на хромосоме 6p21-p12, на основе модификации гена экспериментальных животных представлен группой авторов из США – L. Guay-Woodford и др. В связи с тяжестью прогноза АРПБП родители нередко обращаются по поводу пренатальной диагностики возможного заболевания у следующего ребенка. По данным M. Gagnadoux и др. (Франция), пренатальная диагностика с определением присутствия или отсутствия мутантного гена возможна приблизительно в 80% пораженных семей. Актуальна и пренатальная диагностика АДПБП (Pecoraro C. и др., Италия). Обычно определение кист у плода или в неонатальном периоде связано с мутацией в 16-й хромосоме, то есть при наличии ПБП 1-го типа, причем уже в первые месяцы жизни возможно снижение

почечных функций и развитие гипертензии. Однако у некоторых больных при систематическом наблюдении и соответствующей коррекции выявленных изменений возможно исчезновение патологических симптомов. Рекомендуется мониторинг состояния больных с рано выявленными кистами в почках. Ряд исследований был посвящен АРПБП, которая, по данным R. Capisonda и др. (Канада), является чрезвычайно гетерогенным в клиническом отношении заболеванием. Ставится вопрос о сочетании генетической с фенотипической гетерогенностью. M. Lilova (Болгария) представила описание больного с АРПБП, у которого имели место множественные интракраниальные аневризмы. Исследуя состояние генов АДПБП 1-го и 2-го типов, было показано, что гломерулокистоз не имеет отношения к поликистозной болезни почек, хотя и может иметь семейный характер (Gusmano R. и др., Италия). В исследовании группы ученых из Франции и Италии показано, что семейная гипопластическая гломерулокистозная болезнь почек, которая проявляется при раннем развитии сахарного диабета у детей, связана с мутацией нуклеарного фактора гепатоцитов (Loirat C., Rizzoni G. и др.). Взаимовлияние генов туберозного склероза 2 и ПБП 1, расположенных на 16p13.3, показано J. Bissier и др. (США). Семейная периодическая болезнь с развитием амилоидоза описана в Турции (Sirin A. и др.). Многочисленность таких больных, по мнению авторов, требует специальной настороженности для раннего выявления болезни и соответствующего лечения колхицином.

Пленарные и секционные заседания конгресса проходили с активным обсуждением представленных докладов. Следующий – 13-й конгресс Международной ассоциации педиатров-нефрологов состоится в Австралии в 2004 году.