

## Достижения нефрологии в рамках Всемирного конгресса по нефрологии (Берлин, 2003)

**Т.Л. Настаушева**

**Воронежская государственная медицинская академия, г. Воронеж**

## Achievements of Nephrology at the International Congress of Nephrology (Berlin, 2003)

**T.L. Nastausheva**

Всемирный форум по нефрологии состоялся 8–12 июня 2003 года в крупнейшем конгресс-центре в Берлине. Он объединил 5 международных и европейских ассоциаций: Международное общество нефрологов (17-й конгресс), Европейскую ассоциацию нефрологов, диализа и трансплантации (40-й конгресс), Европейскую ассоциацию исследования почки (3-й конгресс), Немецкую ассоциацию нефрологов (36-й конгресс), Европейское общество детских нефрологов (37-й конгресс). Подобный объединенный конгресс проводился впервые при участии более 8000 делегатов из стран Европы, Северной и Южной Америки, Азии, Африки, Австралии. Из России присутствовало 20 детских нефрологов. Около 4000 тезисов было прислано и 708 отобрано для публикации, 165 как устные доклады, 2380 как стендовые. Необходимо отметить, что четыре тезиса из России (Москва) были удостоены грантов: М. Аксенова и соавторы; Л. Приходина и соавторы; О. Морозова и соавторы; С. Паунова и соавторы.

Президентом конгресса был известный немецкий нефролог – Е. Ritz. В программу были включены следующие разделы: общая и клиническая нефрология, детская нефрология, заместительная терапия: диализ и трансплантация, гипертензия и сердечно-сосудистые осложнения при нефропатиях.

В рамках конгресса проведено 9 лекций и 52 симпозиума, в том числе и совместные – взрослых и детских нефрологов, такие, как: тромботическая тромбоцитопеническая микроангиопатия и сердечно-сосудистые заболевания у молодых.

Практически в каждом международном конгрессе обсуждаются проблемы гломерулонефрита (ГН), но тем не менее появляются и новые данные. Ghamar Nashemi с соавторами (Иран) проанализировали структуру ГН по данным биопсии за 20 лет у 454 детей. Максимально часто присутствовали варианты МезГр и ФСГС, минимально – IgA-нефропатия и МПГН; эти данные отличаются от структуры ГН у детей европейских стран, где больше выявляются IgA-нефропатия, МПГН и реже ФСГС. А. Цыгин и соавторы (Москва) по данным биопсии установили увеличение за последние 4 года частоты ФСГС среди стероидорезистентных форм ГН и асимптоматической протеинурии и снижение частоты ГН с минимальными изменениями. Авторы

предполагают, что причина кроется в генетических изменениях или экологическом влиянии. Оказалось, что очень жаркое лето может способствовать увеличению случаев кишечных инфекций и обострению тонзиллита, что, в свою очередь, приводит к развитию острого постинфекционного ГН, как это случилось в Литве (Jankaus Kiene с соавторами).

Поиск факторов прогрессирования при ГН продолжается. К. Sud с соавторами (Индия) подтверждают уже известный факт о худшем прогнозе НС, который начинается в подростковом возрасте, где до 29% выявляется ФСГС. Высказано предложение о целесообразности биопсии таких больных до лечения стероидами, особенно если у пациентов присутствуют и гематурия, и артериальная гипертензия (АГ). В последнее десятилетие обсуждается действие цитокинов. Kevin Fardley с соавторами (Великобритания) считают, что протеинурия стимулирует продукцию тубулярными клетками моноцитарного хемоаттрактанта (МХ-1). Установили корреляцию между этим белком, протеинурией и инфильтрацией макрофагами интерстиция, тем самым подтверждая роль МХ-1 в прогрессировании ХГН. Кроме этого цитокина, в прогрессировании имеет значение трансформирующий фактор роста  $\beta_1$  (ТФР $\beta_1$ ), регулятор – активатор Т-клеточной экспрессии и секреции хемокина (RANTES), на что указывает в работе Kilis-Pstrasinska с соавторами (Польша). В свою очередь, ТФР $\beta_1$  индуцирует апоптоз гломерулярных эндотелиальных клеток (R. Coyle с соавторами, США). Интересны исследования Н. Hahn с соавторами (Корея), согласно которым действие ТФР $\beta_1$  зависит от возраста. В эксперименте эти авторы показали отсутствие гломерулосклероза при активации ТФР $\beta_1$  у молодых. Возможно, из-за более слабого ответа в отношении фиброгенеза в раннем возрасте при ГН склероза не бывает или он выражен незначительно. Еще один цитокин – эндотелиальный фактор роста (ЭФР) – увеличивает сосудистую проницаемость, пролиферацию эндотелия и хемотаксис моноцитов (H. Safouh с соавторами, Египет). Доказано, что этот фактор может способствовать протеинурии при различных нефропатиях. Такой параметр, как отношение трансферрина к креатинину мочи, предлагает Е. Houki (Япония) в качестве критерия прогрессирования ГН. Объяснение следующее: тубулоинтерстициальные

*Телефон: (0732) 37-27-40 (раб). Настаушева Татьяна Леонидовна*



**Педиатры-нефрологи России и Казахстана на конгрессе**

повреждения связаны с железом, которое диссоциирует при расщеплении трансферрина в кислой среде канальцевой жидкости. Известен факт о том, что стероидорезистентность является маркером прогрессирования НС. S. Gulati и соавторы (Индия) установили, что при этом прогноз лучше у пациентов с вторичной стероидорезистентностью, чем с первичной.

Для МПГН снижение (С-фракции) комплемента, альбумина сыворотки крови, а также почечная недостаточность в дебюте и нахождение полулуний при биопсии являются неблагоприятными маркерами (Ayse Oner с соавторами, Турция). По мнению D. Verzola с соавторами (Италия), андрогены стимулируют апоптоз клеток, поэтому степень прогрессирования хронической нефропатии у мужчин выше.

L. Liefeldt с соавторами (Германия) представили экспериментальные данные о большей подверженности мужских особей к развитию гломерулосклероза. Это связано, по представлению авторов, с половыми гормонами. По мнению D. Verzola с соавторами (Италия), андрогены стимулируют апоптоз клеток, поэтому степень прогрессирования хронического ГН у мужчин выше. Роль апоптоза в прогрессировании нефропатий не нова. J. Rincos с соавторами (Венесуэла) показали связь апоптоза с оксидантным стрессом, апоптоз гломерулярных и тубулоинтерстициальных клеток коррелировал с малоновым диальдегидом.

Л.С. Приходина с соавторами (Москва), установили корреляцию низкомолекулярной протеинурии при ГН с морфологическими тубулоинтерстициальными (ТИ) изменениями, тем самым доказывая, что данный вид белка мочи может быть маркером данных повреждений.

Как показали Ho-Jung Kim и соавторы (Корея), протеинурия сама может приводить к ТИ-изменениям, при этом через активацию ренин-ангиотензиновой системы увеличивается канальцевый ламинин  $\beta_1$ . В этой связи для лечения могут быть показаны ингибиторы ангиотензин II-рецепторов.

Н. Савенкова с соавторами (Санкт-Петербург) считают, что повышение IgE способствует стероидозависимости и резистентности при НС у детей так же, как и рецидивированию.

Очень полезна для нефрологов работа из Италии (С. Resorago с соавторами), где четко показано снижение риска обострения НС в первый год заболевания при увеличении дозы и продолжительности лечения преднизолоном при первой атаке. Лучшей схемой признана следующая: преднизолон 2 мг/кг в день – 6 недель, затем в той же дозе альтернирующий режим

лечения – 6 недель и снижение каждые 2 недели по 5–10 мг. В целом такой курс терапии продолжается 6 месяцев. Микофенолат мофетил, применяемый при ГН в последнее время, уменьшает апоптоз в интерстиции почек. Y. Quirose с соавторами (Мексика), H. Shimizu с соавторами (Япония) лечили крыс в эксперименте после белковой нагрузки анти-моноцит хемоаттрактантом 1 14–21 дней. В результате терапии снижалась инфильтрация интерстиция, поражение канальцев, апоптоз клеток и уменьшался фиброз. То есть данный вид терапии может иметь успех в будущем при гломерулопатиях.

Лечение монтелукастом (ингибитором лейкотриенов) впервые предлагает V. Baciulus (Литва) при IgA-нефропатии, МезПГН, ФСГС в дозе 5–10 мг/сут – 4 недели. К этому времени у больных уменьшается протеинурия на 50%.

Пока еще экспериментальные данные о применении мелатонина (M. Esrefoglu с соавторами, Турция) указали на снижение нефротоксичности циклоспорина А в виде уменьшения атрофии канальцев и тубулоинтерстициального фиброза, расширения их просвета.

Поражение почек при васкулитах комментировалось во многих докладах на конгрессе. E. Haddad с соавторами (Франция), описывая патогенез нефрита, ассоциированного с геморрагическим васкулитом (НГВ), доказывает снижение экспрессии  $F_{caR1}$  на моноцитах и повышение  $CD_{89}$ , которые соединяются с IgA и вызывают протеолиз. В крови образуются IgA  $CD_{89}$ -комплексы и повышаются IgA. По мнению N. Montjoux с соавторами (Франция), антинейтрофильные IgA-антитела (АНАТ) при НГВ не имеют большого прогностического значения для поражения желудочно-кишечного тракта и почек. В то же время R. Sorpo и соавторы (Италия) установили, что прогрессирующими факторами для этого поражения почек являются возраст и пол пациентов.

При нефрите с АНАТ инфильтрация лимфоцитами типа  $CD_3$ ,  $CD_4$ ,  $CD_8$ ,  $CD_{20}$ ,  $CD_{68}$  и интерстициальный фиброз предшествуют изменениям в гломерулах (K. Asano с соавторами, Япония). Некоторые варианты нефрита с АНАТ (при грануломатозе Вегенера и микроскопическом полиангиите). A. Booth и соавторы (Великобритания) применяли ингибитор тумор-некротизирующего фактора – intliximab в дозе 5 мг/кг – 10 дней наряду с преднизолоном и азатиоприном. Применение intliximab было эффективнее для достижения ремиссии и снижения дозы преднизолона. Однако обострения были часты так же, как и инфекционные осложнения.

Множество работ было посвящено лечению нефрогенной гипертензии и ее терапии. При оценке параметров АД I. Verna (Венгрия) и D. Banerjee (США) подчеркивают важность определения пульсового давления у больных с нефропатиями. Увеличение этого показателя при артериальной гипертензии свыше 50 мм рт. ст. приводит к сердечно-сосудистым осложнениям и смерти. Так, у всех больных на гемодиализе с летальным исходом наблюдалось повышение пульсового давления свыше 50 мм рт. ст. М. Аксенова с соавторами (Москва) указывает на нередкое повышение АД у детей с рефлюксной нефропатией, которая не зависит от степени рефлюкса. Автор делает заключение, что на развитие гипертензии при этом виде нефропатий могут влиять генетические факторы. О. Плиева с соавторами (Москва) указывает, что блокатор рецептора ангиотензин II – валсартан в дозе 80–160 мг/сут и продолжительностью

3 месяца снижал АД, протеинурию и маркеры эндотелиальной дисфункции у больных ГН. М. Okada с соавторами (Япония) подтверждает преимущество комбинированного лечения ингибиторами АПФ и блокаторами рецептора ангиотензина II для снижения протеинурии и ренопротективного действия при хроническом ГН. Только ингибиторов АПФ мало, так как ангиотензин II может продуцироваться, минуя влияние ангиотензин-превращающего фермента. Комбинация включает эналаприл 5–10 мг/сут и лозартан 25–50 мг/сут минимум 1,5 года. Авторы подчеркивают тот факт, что при нормальном АД данная комбинация гипотензивных препаратов на него не влияет.

Аналогичные результаты получил E. Gutierrez (Испания), им проанализирован результат терапии ГН и диабетической нефропатии при нормальном АД. Лечение осуществляли эналаприлом или каптоленом или лозартаном. Через 6 месяцев отмечалось снижение протеинурии на 46%, после лечения в течение 48 месяцев – на 68% при неизменных цифрах АД. O. Gross с соавторами (Германия) проанализировал влияние рамиприла и кандесартана на ренальный фиброз. У крыс полученные данные доказывают, что оба препарата снижают протеинурию и АД, но рамиприл в большей степени влиял на продолжительность жизни животных.

В работе конгресса широко обсуждался вопрос развития диабетической нефропатии (ДН) и замедления темпов ее прогрессирования. В работе из Германии (Jan Menne с соавторами) обсуждается патогенез развития альбуминурии, автор связывает его с активацией протеинкиназы Ca и увеличением метаболизма гепарансульфата. Немаловажна также и роль TGF $\beta_2$ , который увеличивает продукцию коллагена IV типа через активацию протеинкиназы Ca. Многие авторы: Karin Jandeleit-Dahm с соавторами (Австрия), Caude Cao с соавторами (Швеция), Anehan Prakash с соавторами (Индия) единодушны в оценке ренопротекторного действия ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензин II-рецепторов при ДН, отдельные (H.M. Rashid с соавторами, Бангладеш) отдают предпочтение блокатору кальциевых каналов – амлодипину.

Не утратили интереса проблемы инфекции мочевой системы. Ming Chen с соавторами (Словакия) изучали влияние токсинов кишечной палочки на оксид азота и установили их угнетающее влияние, а также увеличение апоптоза клеток в канальцах почки. Защитный белок Тамм-Хорсфалл препятствует при инфекции мочевой системы адгезии уропатогенов на эпителиальные клетки путем ингибции апоптоза полиморфнонуклеарных лейкоцитов и стимуляции фагоцитоза (Thomas Wimmer с соавторами, Австрия). А вот аминогликозиды (гентамицин) способствуют апоптозу и в результате этого, как рассуждает Carlos Martinez-Salgado с соавторами (Испания), у некоторых больных развивается ОПН. За последние 5 лет увеличилась резистентность микробов при инфекции мочевой системы к ко-тримоксазолу и цефалоспорином 1-го поколения на 20%, в то же время эффективным остается амоксициллин (Jags Rare с соавторами, Германия). Авторы заключают, что терапия и профилактика этой патологии должна быть пересмотрена каждые 5 лет с учетом региональных особенностей.

Генетическая основа заболевания установлена при отдельных формах мембранопролиферативного ГН,

Imay Bilge и соавторы (Турция) выявили при этом полиморфизм 192 гена, а Mohnaed Ahmed Eltoum с соавторами (Великобритания) представили семейный синдром частичной глюкокортикоидной резистентности. При этом у больных снижается  $K^+$  и повышается артериальное давление из-за нечувствительности органов к глюкокортикоидам, в результате повышаются глюкокортикоиды и андрогены. Даже артериальная гипертензия может быть генетически обусловлена с аутосомно-доминантным типом наследования (Sylvia Bahring с соавторами, Германия, США). Отличительным признаком при этом является наличие брахидактилии и снижение роста, патология выявлена на 12-й хромосоме.

М.С. Игнатова и соавторы (Москва) представили детей со стероидорезистентным вариантом нефротического синдрома, аномалиями мочевой системы и гениталий, развитие которых также связано с генетическими синдромами (Денис–Драш, или Фрайзер). Так как в этих случаях иммуносупрессивная терапия может способствовать прогрессированию, необходима тщательная диагностика с проведением биопсии и кариотипа таким детям до назначения терапии.

Подробный анализ острой почечной недостаточности приведен во многих работах. Одна из них – I.S. Shaheen с соавторами (Великобритания). Авторы делили всех больных с ОПН на 2 группы. Первая – когда почечная недостаточность развивалась на фоне нефропатии (ГУС, обструктивные уропатии) и вторая – «вторичная ОПН», развившаяся на фоне сепсиса, лизиса опухолей. Максимально часто для лечения был применен перитонеальный диализ (19%), гемодиализ или гемофильтрация одинаково часто (16%), плазмаферезом лечили только 1% больных. Среди всех групп больных летальный исход наблюдался в 23%.

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) является тяжелой ношей для пациентов и их родителей. В Бразилии (E. Lima с соавторами) наблюдали 99 больных с 1990 до 2002 года. Диагноз ХПН фиксировали, когда КФ снижалась – 80% от нормы и ниже. Этиологические факторы позволили разделить пациентов на 3 группы: уропатии, гломерулонефрит (ГН), другие заболевания. Отличия детей с ХПН, где этиологическим фактором является ГН, заключались в более быстром прогрессировании и более старшем возрасте. Прогрессирование ХПН у детей с уропатиями в течение 3 лет быстрее там, где не применяли ингибиторы АПФ. Кроме этого, отмечали такие факторы прогрессирования, как старший возраст, протеинурия, артериальная гипертензия.

Данный конгресс, впервые проведенный совместно детскими и взрослыми нефрологами, отличался большой информативностью, прекрасными иллюстрациями к докладам (как устным, так и стендовым). Организаторы конгресса представили необыкновенно красочное зрелище при открытии. Культурная программа включала множество интересных экскурсий, вечеров встреч, презентаций и так далее.

На конгрессе представлена информация о будущих европейских, международных и региональных конгрессах. Надеемся, что представителям России удастся участвовать в их работе.