
Обзоры и лекции

От редакции

Статья имеет характер обзорно-аналитической лекции с упоминанием собственного материала. Выделены основные направления развития детской нефрологии. Учитывая большой личный вклад автора в этой области, несмотря на дискуссионность некоторых положений статьи, считаем возможным принять ее для публикации в представленном виде.

Проблемы нефрологии детского возраста на современном этапе развития медицины (Лекция)

М.С. Игнатова

ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии» Минздрава России, г. Москва

Modern problems of nephrology in childhood

Lecture

M.S. Ignatova

Moscow research institute for pediatrics and children surgery of Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation

Ключевые слова: дети, дизэмбриогенез почек, эпидемиология нефропатий, наследственные нефропатии, хроническая болезнь почек, острое поражение почечной паренхимы, лечение.

На основании собственного опыта и современных литературных данных представлены в лекционном ключе проблемы нефрологии детского возраста: дизэмбриогенез почек и возможности клинической оценки антенатального развития ребенка, сравнительная эпидемиология заболеваний почек в 70-е годы XX века и на рубеже XX и XXI вв., наследственные нефропатии, ХБП и ОПП, лечение различных нефропатий у детей, включая ренопротективную терапию.

Modern problems of nephrology in childhood are discussed on the basis of our own experience and literature data. The dysembryogenesis of the kidney, epidemiology of renal pathology, hereditary nephropathy, CRD and AKI, treatment of different kidney nephropathy including renoprotection are reviewed.

Key words: children, dysembryogenesis of the kidney, epidemiology of nephropathy, hereditary nephropathy, chronic renal disease, acute renal injury, treatment.

Каждой эпохе в развитии человечества свойственны свои проблемы.

Проблемы XXI века, требующие внимания педиатров-нефрологов:

- роль дизэмбриогенеза в развитии нефропатий;
- эпидемиология патологии почек;
- клиническая оценка антенатального развития почки;
- наследственные и врожденные заболевания органов мочевой системы;
- причины прогрессирования нефропатий;
- выделение ХБП и острого поражения почечной ткани (ОПП);
- лечение различных нефропатий и их исходов – тХПН.

Роль дизэмбриогенеза в развитии нефропатий

В основе многих проблем педиатрической нефрологии в

настоящее время лежит увеличение в популяции заболеваний, связанных с дизэмбриогенезом. Это не значит, что до XX века не существовало болезней, зависящих от нарушения формирования ребенка в антенатальном периоде его развития. Болезни, связанные с нарушением эмбриогенеза, безусловно, были, однако уровень действующих в те времена исследований не позволял определить многие из них. В то же время при возникновении тяжелой наследственной или врожденной, вызванной неблагоприятными тератогенными факторами, патологии органов мочевой системы (ОМС) в периоде эмбрио- или фетогенеза происходила естественная элиминация плода, на которую не обращали должного внимания и из-за высокой рождаемости, и из-за неготовности медицины помочь в случаях рождения ребенка с болезнями генетического или тератологического генеза.

В XX веке становилось понятным на основе клинкоморфологических сопоставлений, что нефрологические заболевания – это множество нозологических форм, которые

Адрес для переписки: Москва, 125412, ул. Талдомская, д. 2. Отделение наследственных и приобретенных болезней почек ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии» Минздрава России
Телефон: 8-495-488-51-13. Игнатова Майя Сергеевна
E-mail: nephrolog@pedklin.ru

могут иметь приобретенный характер или быть связаны с влиянием наследственности и неблагоприятных внешних воздействий на развитие ребенка в антенатальный период [15]. Во второй половине XX века произошло выделение нефрологии детского возраста как науки, связанной с педиатрией и нефрологией, призванной изучать патологию ОМС у ребенка по мере его роста и развития [3]. Уже в рамках педиатрии возникла фетальная медицина, в том числе фетальная нефрология, которая будет, очевидно, активно развиваться в ближайшие годы и ответит на многие вопросы развития ребенка в антенатальный период. Появляются данные о роли ожирения женщины и уровня артериального давления (АД) у нее на развитие патологии ОМС у ребенка. Данные, опубликованные в 2007 г. Р. Williams и соавт. [69], показали, что передание беременной с развитием ожирения ведет к формированию артериальной гипертензии (АГ) у подростков. Механизм подобного явления связывают с ролью ИЛ-6 и фактора некроза опухоли (TNF)-а, в свою очередь влияющих на уровень лептина [30], играющего важную роль в обменных процессах беременной женщины.

Изучается влияние нефропатии матери на развитие патологии ОМС у ребенка [24]. В этом отношении представляются важными наши исследования с акушерами-гинекологами, показавшие большую частоту и разнообразие нефропатий, которые возникают у ребенка, если у матери имеется патология почек [4] (табл. 1).

Эпидемиология заболеваний почек у детей

В последние годы возрастает внимание к **эпидемиологии нефрологических заболеваний у детей** [48]. Естественно, ставится вопрос о распространенности заболеваний ОМС и факторах риска их развития. На разных этапах существования человеческого общества наблюдались разнообразные влияния на ребенка, которые вызывали те или иные болезни ОМС. В начале прошлого века при широком распространении туберкулеза и стрептококковых инфекций большое место в структуре заболеваний почек

Таблица 1

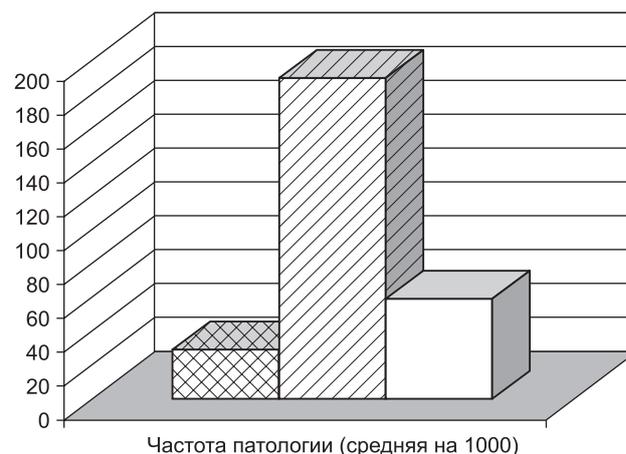
Роль наличия нефропатии у матери в развитии патологии органов мочевой системы у ребенка

| Формы почечной патологии у детей | Диагноз заболевания матери | | |
|--|----------------------------|--------------|-------------|
| | ГН (n = 22) | ПиН (n = 57) | НН (n = 24) |
| Всего детей | 27 | 63 | 29 |
| Пиелонефрит (ПиН) | 11 | 32 | |
| Гломерулонефрит (ГН) | | 8 | |
| Дизметаболические нефропатии, включая тубулоинтерстициальный нефрит метаболического генеза | 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 | |

занимал туберкулез ОМС и постскарлатинозный нефрит. Если проследить ту патологию, которую выявляли в 70–80-х годах XX века, когда было проведено эпидемиологическое исследование более 100 000 детей в 13 регионах России, то общая распространенность заболеваний ОМС была 29:1000 детской популяции (рис. 1).

Среди выявленных больных 18:1000 составляли дети с латентным течением инфекции мочевой системы. Основными факторами риска развития заболеваний ОМС были заболевания матери нефропатией, наличие патологии беременности, тератогенные влияния на родителей. Последующие эпидемиологические исследования, проведенные на рубеже XX и XXI веков показали, что в экологически загрязненных тяжелыми металлами регионах распространенность патологии ОМС составила 187:1000 детей, однако одновременно с этим отмечалось и увеличение частоты нефропатий в экологически «чистых регионах» до 66:1000 детской популяции [14]. Этот факт подчеркивает тенденцию к распространению или лучшему выявлению заболеваний почек в детском возрасте в последние годы вне зависимости от экологических влияний. В то же время нужно иметь в виду, что при обследовании детей в экологически неблагоприятных регионах первые проявления нефропатии имели место уже на первом году жизни ребенка, причем чаще в тех территориях, в которых отмечалось наибольшее загрязнение [1]. Это делает актуальным в настоящее время и в ближайшем будущем своевременное проведение скрининга на патологию ОМС среди детского населения, начиная с раннего возраста.

Факторы риска развития разнообразных заболеваний почек и органов мочевого выделения нередко однотипны [7]. Это патология органов мочевой системы в семье, профессиональные вредности у родителей, патологическое течение беременности, наличие отягощенности семьи обменными заболеваниями и генетическими синдромами, частые заболевания детей ОРВИ и хроническая патология ЖКТ и ССС у ребенка и в семье. Нельзя забывать, что в настоящее время отмечается отчетливое снижение иммунных показателей у детей, что может сказаться и на возникновении нефропа-



- ☒ 13 регионов от Владивостока до Ленинграда 70–80 гг. XX в.
- ☒ Экологически неблагоприятный регион 90 гг. XX в. До 2001 г.
- ☐ Экологически благоприятный регион 80 гг. XX в. До 2001 г.

Рис. 1. Эпидемиологические данные о заболеваниях органов мочевой системы у детей (0–15 лет) по различным регионам России

тий [2]. Необходимо помнить о широком распространении разнообразных вирусных инфекций. В какой мере вирусная инфекция может быть этиологическим или патогенетическим фактором развития нефропатии, остается предметом исследований [5]. Вирусная экспансия будет в XXI веке, по-видимому, увеличиваться, что наблюдается в последние годы, примером служит появление так называемого птичьего и свиного гриппа.

Клиническая оценка антенатального развития почки

В процессе эпидемиологических исследований обращается внимание на характер антенатального развития ребенка. Появляется все больше данных, что отставание в росте и массе тела имеет значение для развития нефрологических заболеваний. Это касается различных заболеваний почек у детей [63]. Причем существует непосредственная связь между низким весом новорожденного и появлением у него в раннем возрасте протеинурии и повышения АД [60]. Приходится с соавт. отмечать более выраженное прогрессирование стероид-резистентного нефротического синдрома (СРНС) у детей, у которых при рождении был отмечен низкий вес [17]. Такого рода исследования, имеющие отношение к эпидемиологии заболеваний ОМС, в то же время непосредственно касаются проблем **дизэмбриогенеза почек и мочевыводящей системы** [42]. В последние годы выяснено, что в антенатальном периоде может закладываться меньшее число нефронов, чем это наблюдается обычно. И это малое количество нефронов нередко определяет уровень АД у взрослых [61]. Существует тяжелое заболевание, проявляющееся обычно в детском возрасте, при котором число нефронов ограничено. Это олигонефрония, когда гломерулы расположены далеко друг от друга в связи с их уменьшенным количеством.

На развитие почки в детском возрасте, у подростков и взрослых влияет ее фетальный объем. Этот вывод сделан на основании двукратного доплеровского исследования 1215 беременных женщин, в тех случаях, когда в фетальном периоде у ребенка отмечалось уменьшение размера почки. Следствием этого оказывается уменьшение размеров почек

и у родившегося ребенка, что чревато развитием нефропатий в более старшем возрасте [65]. Большое значение в развитии почки в постнатальной жизни имеет состояние подоцитов в антенатальном периоде развития детей. Эти данные представлены Shankland et al. в экспериментальной работе с культурой подоцитов, которые позволяют делать выводы о функции этих важных клеток в почке, как нейронов в головном мозгу и кардиомиоцитов в сердце [62].

В общей сложности в формировании ОМС участвует более 200 генов [16]. В ESPN Handbook Oner и Salomon выделяют часть генов, которые были известны как причина дизэмбриогенеза у человека и причина мутации у крыс (табл. 2) [54]. В последующие годы сведения о причинах дизэмбриогенеза продолжают пополняться и будут, очевидно, увеличиваться на протяжении XXI века.

В развитии мочевой системы принимают участие факторы транскрипции и ростовые факторы. Большое значение в процессе формирования мочевой системы имеет апоптоз [72].

Нефрогенез – сложный процесс; проводятся исследования молекулярной регуляция нефрогенеза [27]. В нефрогенезе принимает участие глиальный нейротрофический фактор (GNF). Нарушение его функции ведет к развитию диспластичной почки или ее агенезии. Большое значение в развитии окончательной почки имеет семейство генов PAX. Два из них, PAX2 и PAX8, экспрессируются в развивающейся почке с некоторым перекрытием по времени. При мутации PAX2 у человека может развиваться заболевание, при котором имеют место почечная дисплазия, пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) и колобома. Выявлению этой патологии способствуют данные объединенных исследований ряда нефрологических центров, которое уже определило, что наиболее часто к почечной дисплазии ведет именно мутация гена PAX2 [68].

Фактор транскрипции WT1 принимает активное участие в формировании половой и мочевой систем. Мутации генов WT1 приводят к развитию псевдогермафродитизма и заболевания Дениса–Драша и Фрайзера [10].

Важную роль в развитии почки имеют взаимоотношения молекул адгезии, в частности E-катгерина и NCAM (молекулы адгезии нервных клеток), с гликопротеинами

Таблица 2

Гены, вовлеченные в онтогенез почек, и результат их мутации

| Гены | Тип воздействия | Мутация у крыс | Дизэмбриогенез у человека | Локус |
|------------|--|--------------------------------------|----------------------------------|-------|
| PAX 2 | Фактор транскрипции | Агенезия почек | Почечно-колобома синдром | 10q13 |
| WT1 | Фактор транскрипции | Отсутствие метанефрогенной мезенхимы | Дениса–Драша и Фрайзера синдромы | 11p13 |
| EYA1 | ? | Агенезия почек | BOR-синдром | 8q13 |
| KAL 1 | Молекула адгезии | Нет данных | Синдром Кальмана | Xp22 |
| HNF 18 | Фактор транскрипции | Нет данных | Гипоплазия почки, диабет | 17q21 |
| SALL1 | Фактор транскрипции | Нет данных | Townes–Brokes синдром | 16q12 |
| GDNF | Фактор роста | Почечная дисплазия, агенезия | ? | 5p13 |
| 8 интегрин | Молекула адгезии | Отсутствие уретральной мезенхимы | ? | 10 |
| BMP 7 | Фактор роста | Почечная гипоплазия | ? | 20 |
| WN14 | Экстрацеллюлярный сигнализующий фактор | Отсутствие метанефрогенной мезенхимы | ? | |

Таблица 3

Фрагмент классификационной схемы развития почки и наследственных или связанных с тератогенным воздействием нефропатий [55]

| Стадия развития почки | Состояние почки | Клинические синдромы (известные или предполагаемые гены или продукты генов) |
|--|---|--|
| Гломерулогенез Барьер фильтрации | Нормальная архитектура | Врожденный нефроз финского типа (нефрин) |
| Гломерулогенез мезангиум | Микроскопические аномалии | Дениса–Драша синдром (WT1) |
| После нефрогенеза Структурные изменения | Образование кист | АДПКБ (ПКБ I, ПКБ II) Нефрофтиз (нефроцистин) Zellweger c-м (PAX), другие |
| Функционально-обструктивные процессы | Гидронефроз | Нефрофтиз, АДПКБ |
| Формирование гломерулы | Кисты, микроскопические изменения, фиброз | С-м Альпорта (COL4A3-5), БТБМ (COL4A3-4) Гломерулярный кистоз ФГС (альфа-актин-4) |

Примечание. WT1, PAX, COL4A3-5 – гены, мутация которых ответственна за развитие наследственного синдрома или болезни. Нефрин, нефроцистин, альфа-актин-4 – продукты мутатирующих генов. АДПКБ – аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек. БТБМ – болезнь тонких базальных мембран.

внеклеточного матрикса. Их взаимодействие регулируется интегринами – главным семейством рецепторов к внеклеточному матриксу, – образованными двумя цепями, а и b. В развитии почки существенная роль принадлежит $\alpha 3\beta 1$ - и $\alpha 8\beta 1$ -интегринам. В эксперименте показано, что делеция гена $\alpha 3\beta 1$ -интегрин сказывается на формировании подоцитов, базальных мембран (БМ) и ветвлении мочеточникового выроста.

Существенную роль в формировании почки играет интерферноподобный фактор роста (ИФР), при его блокировании невозможно в эксперименте получить развитие окончательной почки. Другие факторы роста также очень важны в формировании окончательной почки. Эпидермальный фактор роста, факторы роста фибробластов и их рецепторы участвуют в образовании канальцев. Апоптоз очень важен в процессе формирования окончательной почки, но некоторые факторы роста, в частности эпителиальный фактор роста и фактор роста фибробластов, защищают клетки метанефрогенной ткани от апоптоза на стадии формирования метанефроса. Важную роль играют ферменты: MMP7, MMP19, TIMP1, которые влияют на деградацию матрикса, что наблюдается при почечных дисплазиях [45]. Эти же исследователи обращают внимание на уменьшение в диспластичных почках генов ангиотензинового рецептора 2 (AGTR2), глипикана 3 (GPC3) и других генов, ответственных за правильное формирование ОМС. Делаются попытки классифицировать процесс образования различных элементов нефрона и определить место дизэмбриогенеза, когда происходит нарушение, ведущее к развитию патологии (табл. 3).

Хотя при рождении доношенного новорожденного ребенка у него имеются 2 млн нефронов, число которых не увеличивается в процессе жизни, множество внешних факторов может сказаться на полноценности их функции. Болезни, которые начинают развиваться в антенатальный период развития плода, не исчезают, а, как правило, развиваются по мере роста и созревания ребенка. В XXI веке очень велико влияние экологических и экономических факторов, которые не могут не сказаться на функциональном состоянии почек. В последние годы все чаще проявляются болезни, затрагивающие несколько органов. Эмбриологические и гистологические исследования уже показали, что в почках наблюдается несколько аномалий развития при наличии ПМР [51].

Наследственные болезни почек

Исследования, проводимые в XXI веке, связывают проблему почечного дизэмбриогенеза с **генетическими влияниями** [50]. Именно генетические исследования позволили расшифровать сущность многих нефрологических заболеваний, которые длительно расценивались как «идиопатические». Это относится к тубулопатиям [18], а также нефропатиям, проявляющимся гематурией, наличием кистоза почек, нефротического синдрома и артериальной дисфункции (артериальной гипертензии (АГ) или гипотонии).

К наследственным нефропатиям, проявляющимся **гематурией**, в настоящее время отнесено два заболевания: наследственный нефрит (синдром Альпорта) и болезнь тонких базальных мембран (БТБМ). До середины XX в. не проводилось четкого дифференцирования заболеваний почек, протекающих с гематурией. Правда, уже в 1902 г. Guthrie описывал наличие семейной гематурии. В 1927 г. Alport отметил, что у некоторых членов семьи, ранее бывшей

под наблюдением Guthrie, кроме гематурии, отмечается тугоухость, и может рано развиваться уремия. Это были первые исследования заболевания, которое впоследствии получило название «наследственный нефрит» (НН), и это была первая попытка выделить своеобразный вариант генетически детерминированной гематурической нефропатии. С 70-х годов прошлого столетия начинается интенсивное изучение НН. На основании наблюдения и обследования 200 детей с НН нами была высказана гипотеза, согласно которой в основе заболевания лежит патология соединительной ткани [64]. Гипотеза о первичном поражении соединительной ткани при НН получила подтверждение, когда в 1985 г. Menlove et al. [52] сообщили о мутации гена COL4A5, обнаруженного на длинном плече X хромосомы в зоне 21–22q, ответственного за развитие синдрома Альпорта. При проведении молекулярно-генетического исследования больным с НН оказалось, что наиболее тяжелое течение отмечалось в случаях делеции гена COL4A5, более благоприятное развитие заболевания, как правило, без экстраренальных проявлений, было у детей с точечной мутацией в изучаемом гене [9]. В последние годы появляются исследования, на основании которых считается, что при подозрении на НН оптимальным начальным исследованием является не нефробиопсия, а молекулярно-генетическое, как неинвазивное (рис. 2). Существуют работы, говорящие о возможности первичного исследования при подозрении на наличие синдрома Альпорта биоптата кожи [41].

По мере изучения с генетических позиций гематурических нефропатий стало очевидным, что кроме НН наблюдаются случаи семейной или спорадической гематурии,

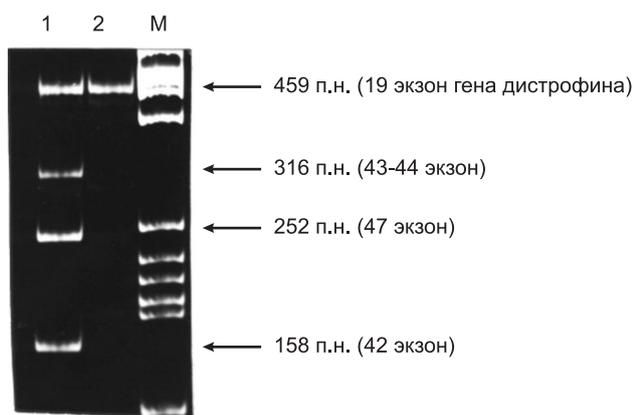


Рис. 2. Мультиплексная амплификация в гене COL4A5 у пробанда семьи В. диагноз: синдром Альпорта

которая прогрессирует очень редко, а при ЭМ выявляются истонченные БМ. В современном понимании БТБМ – генетически детерминированная неиммунная гломерулопатия, связанная с мутацией генов коллагена IV типа COL4A4/COL4A3, проявляющаяся гематурией, нередко называемая «семейной доброкачественной гематурией» [40]. Проводятся исследования, которые позволили бы дифференцировать различные варианты мутации генов, ответственных за развитие БТБМ и рецессивных форм синдрома Альпорта [57].

Для БТБМ оказалось несвойственное НН сочетание с другими гломерулопатиями. Возникла мысль о том, что БТБМ может быть предрасполагающим фактором к развитию других гломерулопатий [44]. Появляются сведения о возможности определить генетическую предрасположенность к сочетанию БТБМ с другими гломерулопатиями [31].

Большое внимание в последние годы обращается на **кистозы почек** у детей. При более чем 100 генетических синдромах отмечается кистоз почек, что представлено в Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Прежде всего, к ним относятся аутосомно-доминантная и аутосомно-рецессивная поликистозные болезни почек. В последние годы появляются новые сведения о АДПКБ. Становится очевидным, что болезнь, которая длительное время существовала как «взрослый тип поликистозной болезни» [12], может выявляться в антенатальном периоде развития ребенка при УЗИ. В последние годы отмечено, что патологическое, наследственно обусловленное повышенное растяжение базальных мембран (БМ) канальцев способствует расширению тубул. Отклонения в структуре экстрацеллюлярного матрикса канальцев приводит к нарушениям структуры и функции тубулярного эпителия. Исследование дефектных нуклеотидов генов, вовлеченных в метаболизм экстрацеллюлярного матрикса при экспериментальной поликистозной болезни подтверждает вышеуказанное положение [58]. В последнее десятилетие в эксперименте на крысах показано, что антагонисты V2 рецепторов вазопрессина, подавляя активность цАМФ, тормозит образование и увеличение киста [67]. Доказано, что у человека, как и в эксперименте на животных, большое значение имеет усиленный апоптоз эпителиальных клеток кистозно-измененных канальцев, что обуславливает прогрессирование поликистозной болезни [37]. В последнее время показано, что тяжесть АДПКБ связана со степенью мутации аллелей гена PKD1. В тех случаях, когда наблюдается единичная мутация аллеля гена – заболевание протекает легко и выявляется только у

взрослого человека. Если наблюдается критический уровень мутаций, то заболевание может иметь фатальное течение уже в детском возрасте [59].

Другой вариант поликистозной болезни – аутосомно-рецессивный (АРПКБ) – длительное время носил название «младенческого». В настоящее время известно, что заболевание может проявляться в значительно более старшем возрасте. Молекулярно-генетические исследования показали, что ген АРПКБ – PKHD1 расположен на коротком плече хромосомы 6 (6p21-p12). Продукт гена – фиброцистин. Экспериментальным путем обнаружено, что уже в сформировавшейся почке в кистозном эпителии обнаруживается продукт гена SGP-2 кластерин, функционирование которого характерно только для незрелого эпителия [47]. Как при АДПКБ, так и при АРПКБ отмечаются выраженные изменения энергообмена в виде снижения в крови митохондриальных ферментов и усиления процессов пероксидации, что может быть основанием для лечения таких больных энерготропными препаратами [11]. В настоящее время испытывается действие при поликистозных болезнях почек сиролимуса, статинов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторов ангиотензина II (БАТII) [32].

Среди кистозов одно из существенных мест занимают кистозы кортико-медуллярной зоны почек. Два варианта **нефронофтиза** характерны для детского возраста [53]. Современные клинические и экспериментальные исследования показывают, что механизм развития болезни связан с мутацией генов, определяющих функцию первичных ворсинок, что позволяет относить эти заболевания к цилиопатиям [43]. Термин «цилиопатии» – новый, он существует с начала XXI века. По мнению Badano et al., 2006 [21], «цилиопатии – это появляющийся класс заболеваний человека, связанных с генетическими нарушениями». К цилиопатиям относят множество различных болезней, как правило, клинически имеющих проявления кистоза почек. Так как первичные ворсинки существуют практически во всех органах млекопитающих, то часто наблюдается сочетание нефронофтиза с аномалиями других органов. В настоящее время к цилиопатиям относят и поликистозную болезнь почек. Сообщается об участии ворсинок в развитии заболеваний, когда страдание касается одного органа, в частности почек, и о плейотропных болезнях, таких как синдром Барда–Бидля, при котором практически все органы в той или иной степени поражены в связи с изменением структуры или функции цилий [34].

Особое место среди генетически детерминированных нефропатий занимает наследственный **нефротический синдром (НС)** [10]. Вслед за серьезным изучением врожденного НС финского типа расшифрована сущность других вариантов генетически детерминированного НС у детей и взрослых. Причем, если Antignac указывала на 7 генов, ответственных за развитие НС [20], то в непосредственной близости за этой публикацией появились описания новых вариантов патологии, в частности обусловленной митохондриальными изменениями. В 2005 г. появилась работа Goldenberg et al., показавших возможность первичного врожденного НС, связанного с мутацией митохондриальных генов [38].

Невозможность патофизиологического определения причин АГ у человека привела к попыткам выяснить сущность **артериальной дисфункции в виде гипертензии или гипотензии** с точки зрения генетики. Однако установить наличие единого гена как для развития АГ, так и артериальной гипотонии удается только для редкой наследственной

патологии [49]. В настоящее время идентифицировано 8 генов, которые ответственны за наследственные формы АГ, и 9 генов, мутация которых определяет развитие наследственной артериальной гипотензии. При этом их действие концентрируется на очень небольшом участке кортикальной части собирательных канальцев в области эпителиального Na^+ канала, где реабсорбируется последняя часть (2%) возвращающегося в кровь натрия. Именно этот фрагмент нефрона находится под регулирующим влиянием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Оказывается, что те мутации, которые ведут к увеличению реабсорбции натрия, приводят к развитию генетически детерминированной АГ, другие, способствующие уменьшению реабсорбции натрия, являются причиной развития гипотензии. Генетически обусловленная АГ – это гиперальдостеронизм, болезнь «гиперпродукции минералкортикоидов», псевдогипоальдостеронизм тип II, гипертензия с брахидактилией и синдром Лиддла. Только АГ с брахидактилией имеет некоторые общие генетические и клинические признаки с первичной АГ человека. Артериальная гипотензия привлекает большое внимание клиницистов потому, что при раннем обнаружении синдрома Барттера возможно лечение, которое определит полноценность жизни ребенка.

Прогрессирование нефропатий

В последние годы специальное внимание обращено на **прогрессирование болезней почек**. Обычно о прогрессировании нефропатий судят по степени нарастания протеинурии [71]. В нашей клинике при изучении прогрессирования СРНС обратились к **генетическим аспектам** прогрессирования. Л.С. Приходина совместно с сотрудниками Медико-генетического центра РАМН [56] провели исследование аллелей ангиотензиногена (АТГ), ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и блокаторов ангиотензина II (АТII). Оказалось, что у больных детей со сниженной скоростью клубочковой фильтрации, что можно расценивать как склонность к прогрессированию болезни, преобладали аллели I/D, D/D гена АПФ, M/T генотип АТГ и A/C гена АТII. Эти различия должны, очевидно, учитываться наряду с клиническими проявлениями болезни как возможные генетические факторы прогрессирования заболевания. Было выяснено также, что при прогрессировании СРНС отмечается наличие полиморфизма гена эндотелиального оксида азота синтазы (e-NOS) 4a4a27bp, CC, TT, T786C, ED298D, на что также следует обращать внимание в процессе наблюдения за детьми с СРНС.

Говоря о прогрессировании заболеваний почек, нельзя не обратиться к тем патологическим процессам, которые изначально склонны к этому состоянию. В этом плане кроме наследственных нефропатий нужно учитывать и наследственные формы тубулоинтерстициального нефрита (ТИН). Это заболевание, медленно развиваясь, приводит к ХПН. По мнению Bleuer, наиболее приемлемым для определения сущности заболевания оказывается определение мутации гена UMOD [23]. Это существенно в том плане, что прогрессирование любой нефропатии связывается с изменениями тубулоинтерстиция.

Еще во второй половине XX века появилась теория Brenner et al., которая направила внимание исследователей на гемодинамические сдвиги, происходящие в «большой» почке [26]. В связи с потерей клубочков при прогрессировании заболевания отмечается развитие гиперфильтрации в сохранившихся гломерулах. В связи с этим отмечается

повышение внутривенного давления, следствием чего оказывается выход из строя все большего количества функционирующей почечной паренхимы. Важно подчеркнуть, что, говоря о механизмах прогрессирования приобретенных болезней почек, Brenner & Chertow проводили параллель с тем, что происходит в почечной паренхиме при тяжелом врожденном заболевании олигонефронии [25].

Современные представления о причинах прогрессирования нефропатий: гиперфильтрация 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. Центральным фактором разыгрываемой трагедии является АТII, обладающий выраженными провоспалительными и просклеротическими свойствами [33]. АТII является вазоконстриктором, повышающим внутривенное давление, и представляет собой фактор роста почки, регулирующий рост клеток, синтез и деградацию внеклеточного матрикса [70]. АТII, обладая просклеротическим действием, участвует в синтезе хемоаттрактивных факторов, таких как моноцитарный хемоаттрактивный протеин-1. Просклеротическим эффектом обладают также факторы роста фибробластов, соединительно-тканый фактор роста, трансформированный фактор роста- β , инсулиноподобный фактор роста-1. Немаловажная роль принадлежит ингибитору активации плазминогена. АТII увеличивает экспрессию и синтез белков экстрацеллюлярного матрикса – таких как фибронектин, ламинин и коллаген. Коллаген занимает особое место в процессе фиброобразования. Именно коллаген присутствует в коллагеновых волокнах, в БМ гломерул и канальцев, в аморфном веществе соединительной ткани. Большое значение в прогрессировании нефропатий имеет нарастающая протеинурия [13], способствующая развитию эндотелиальной дисфункции и изменениям в канальцевом отделе нефрона.

Хроническая болезнь почек (ХБП) и острое поражение почечной паренхимы (ОПП)

Изучение прогрессирования нефропатий происходит в последнее время в рамках **хронической болезни почек**. С точки зрения педиатров-нефрологов практически все нефропатии, возникающие у детей, должны быть отнесены к ХБП [8]. Однако на первых этапах развития ХБП в детском возрасте необходимо обращать внимание на состояние прежде всего тубулярного отдела нефрона, который страдает в первую очередь при наследственных нефропатиях [19].

Кроме внимания к ХБП в последние годы нефрологи все больше обращаются к состоянию острого повреждения почечной паренхимы. На 2-м Международном совещании, посвященном острому поражению почек [22], было принято название **АКИ (в русском переводе ОПП)** как официальное определение этого состояния, риск его развития, характер поражения, недостаточность функции почек при нем и возможность формирования при ОПП конечной стадии почечного заболевания, то есть тХПН. Именно возможность такой перспективы для новорожденных с явлениями ишемии почечной ткани и детей более старшего возраста при токсическом воздействии различных веществ, в том числе медикаментов, требует особого внимания педиатров-нефрологов [39].

Проблемы лечения в педиатрической нефрологии

Говоря о ХБП и ОПП, нельзя не обратиться к тем **лечебным мероприятиям**, которые в настоящее время приняты и будут, очевидно, использоваться и в ближайшем будущем при наиболее распространенных заболеваниях почек у детей. **Инфекция мочевой системы**, включая пиелонефрит, в детском возрасте вышла за пределы внимания нефрологии и стала общепедиатрической проблемой. Об этом свидетельствуют эпидемиологические данные, полученные в различных странах [36]. Широкое использование различных антибактериальных препаратов не могло не сказаться на развитии бактериальной резистентности к ним [66]. Это требует новых подходов к лечению, которые включают активное использование вакцинации и использование бактериофагов. Появляются возможности использования литических ферментов бактериофагов – сложных молекул, вырабатываемых вирусами бактерий с целью растворения стенки бактерий для высвобождения новых бактериофагов [35]. В будущем, по-видимому, будут использоваться ингибиторы мембранных насосов бактерий, эти препараты замедлят появление новых мутаций у бактерий, что снизит возможность развития резистентности к антибактериальным препаратам [46].

В специализированных нефрологических клиниках увеличивается число больных с СРНС [10]. Чаще этот НС связан с одним из морфологических вариантов ГН. Для лечения в последние годы широко используются селективные иммуносупрессанты, такие как циклоспорин А, ММФ, такролимус. Однако далеко не во всех случаях заболевания удается получить ремиссию НС, это требует поиска новых возможностей для лечения этих тяжелых заболеваний. В экспериментальных условиях проверяется возможность блокады цитокинов:

- путем воздействия моноклональных антител против ФНО-1, Ил-1, Ил-6, ТФР-бета, хемоаттрактивных 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 Сорро и Атоге, эти эксперименты рожают надежду на возможность в недалеком будущем эффективно воздействовать на молекулярные механизмы иммунного воспаления [29].

В последние годы для лечения прогрессирующих нефропатий широко используется ренопротективная терапия, которая использует различные иАПФ, блокаторы АТII и по показаниям – статины. Изучая механизм прогрессирования нефропатий, обращается внимание на протеинурию, АГ, гиперлипидемию. Поставлен вопрос «Обратима ли почечная дисфункция?» [28]. Отвечая на поставленный вопрос, авторы обращаются к экспериментам на животных и немногочисленных исследованиях у людей касательно:

- состояния противовоспалительных агентов,
- антагонистов трансформирующего фактора роста- β ,
- ингибиторам рецепторов к фактору роста тиразинкиназы,

- ингибиторам внутриклеточных сигнальных путей,
- антагонистам альдостерона,
- активации кининовых рецепторов,
- факторов деградации экстрацеллюлярного матрикса,
- ингибции рецепторов коллагена.

Вывод, который сделан после тщательного изучения результатов исследования, приводит к заключению, что будущее за препаратами, ингибирующими DDR1 (Discoidin domain receptors1) – один из рецепторов коллагена, который одновременно является медиатором пролиферации, воспаления и фиброза. Чрезвычайно важным оказывается время начала ренопротективной терапии. Пример тому – при раннем использовании ренопротекции при синдроме Альпорта, до появления отчетливой протеинурии – происходит фармакологическое ингибирование активности металлопротеиназного комплекса (ММР) и отсрочка появления протеинурии, а следовательно снижение выраженности прогрессирования заболевания [73]. В противоположность подобному эффекту – назначение ренопротекции после появления массивной протеинурии – происходило активное прогрессирование заболевания с развитием ХПН. Это наблюдается нами при клиническом обследовании и лечении детей с НН (рис. 3, 4) [6].

Проблемой является необходимость ранней диагностики заболеваний. В этом отношении в настоящее время и в будущем может, по-видимому, дать результаты использование протеомики [74]. В тех случаях, когда ренопротективная терапия, даже назначенная своевременно не может помочь, используется современная **заместительной терапией**. При этом нужно помнить, что в детской практике экстракорпоральные методы очистки крови являются подготовкой к почечной трансплантации. По-видимому, в ближайшее время все большее значение будет иметь родственная трансплантация. Однако в будущем фатальность нефросклероза, по-видимому, будет решена генетическими методами и возможностью использования для трансплантации специально обработанных органов животных.

Заключение

Бурное развитие генетики, физиологии, биохимии и других теоретических дисциплин активно сказывается на развитии педиатрической нефрологии в XXI веке. Безусловно, актуальным остаются проблемы эпидемиологии заболеваний почек, расшифровка сущности наследственных заболеваний, поиск новых средств лечения нефропатий и предупреждения их прогрессирования – то, что начато в XX веке. Однако экспериментальные данные показывают, что в последнее время среди нефропатий все большее место занимают заболевания, связанные с дизэмбриогенезом почек. Появилось новое определение заболеваний, связанных с генетическими изменениями первичных цилий (ворсинок). Цилиопатии в настоящее время изучаются в эксперименте на животных, но уже ясно, что нефронофтиз и другие болезни с кистозом почек у человека являются цилиопатиями. Меняется подход к диагностике и лечению многих нефрологических болезней у детей. Это заметно, прежде всего, в связи с развитием геномики и протеомики, что ведет к новым возможностям терапии. Не только поставлен вопрос о возможности регрессии нефросклероза, но экспериментально доказана эта возможность. Можно ожидать, что в недалеком будущем будет преодолена фатальность многих нефрологических болезней.

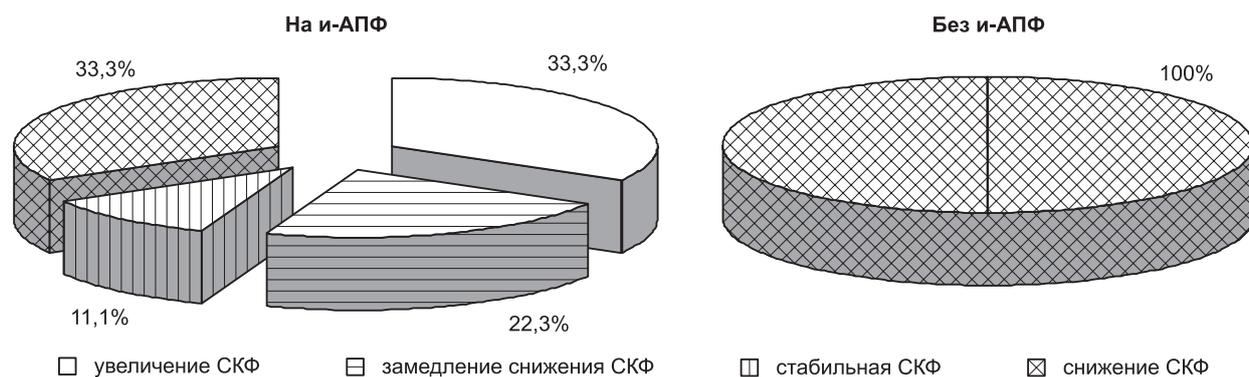


Рис. 3. Изменения скорости клубочковой фильтрации у детей с прогрессирующим течением наследственного нефрита через 2 года от начала наблюдения

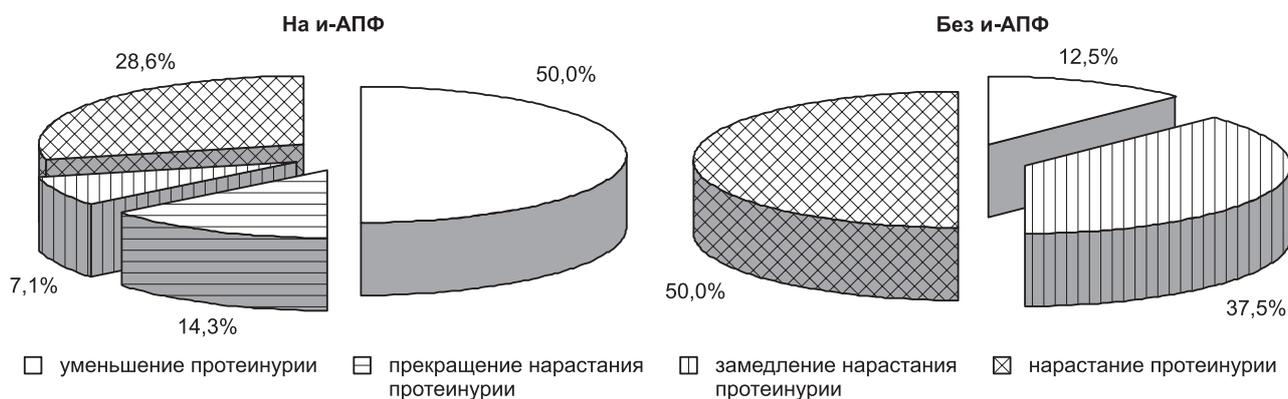


Рис. 4. Изменения уровня протеинурии у детей с наследственным нефритом через 2 года от начала наблюдения

Автор статьи заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Ахметова З.А. Развитие почечной патологии у детей с первых месяцев жизни и особенности кариотипа больных с нефропатиями из региона с повышенным уровнем тяжелых металлов: Автореферат дис. ... канд. мед. н. М.: 2001. 22 с.
2. Вельтищев Ю.Е., Длин В.В. Развитие иммунной системы. Иммунная недостаточность у детей / Лекция. М.: 2005. 77 с.
3. Детская нефрология: Руководство для врачей. 3-е перераб. и доп. изд. / Под ред. М.С. Игнатовой. М.: МИА, 2011. 692 с.
4. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Детская нефрология: Руководство для врачей. 2-е изд. Л.: Медицина, 1989. 455 с.
5. Игнатова М.С., Длин В.В., Никишина Т.А. и др. Вирусная инфекция Эпштейна-Барр у больной с гормонорезистентным нефротическим синдромом: этиологический фактор или фактор прогрессирования гломерулонефрита // Нефрология и диализ. 2005. Т. 5. № 1. С. 70–72.
6. Игнатова М.С., Конькова Н.Е., Курбанова Х.И. Клинические проявления прогрессирования наследственного нефрита в детском возрасте и возможности ренопротективного действия ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента // Рос. вест. перин. и педиатрии. 2007. Т. 52. № 1. С. 31–36.
7. Игнатова М.С., Коровина Н.А. Диагностика и лечение нефропатий у детей. М., 2007. 332 с.
8. Игнатова М.С., Лебеденкова М.В., Длин В.В., Турпитко О.Ю. Хронические болезни почек в детском возрасте // Нефрология и диализ. 2009. Т. 11.

№ 4. С. 315–320.

9. Игнатова М.С., Цаликова Ф.Д. Наследственный нефрит (синдром Альпорта). Нефрология: Руководство для врачей / Под редакцией И.Е. Тареевой. М.: Медицина, 2000. С. 340–345.
10. Игнатова М.С., Шатохина О.В. Диагностика и лечение нефротического синдрома у детей. М.: МИА, 2009. 287 с.
11. Кирилина С.А. Характеристика нарушений клеточной биоэнергетики и возможности их коррекции янтавитом при поликистозной болезни и болезни де-Тони-Дебре-Фанкони у детей: Автореферат дис. ... канд. мед. н. 2005. 28 с.
12. Кутырина И.М. Поликистоз почек. Нефрология / Под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина, 2000. С. 437–443.
13. Мухин Н.А., Тареева И.Е., Шилов Е.М., Козловская Л.В. Диагностика и лечение болезней почек. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 383 с.
14. Османов И.М. Роль тяжелых металлов в формировании заболеваний органов мочевой системы // Рос. вестн. перин. и педиатр. 1996. №1 С. 36–40.
15. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста / 2-е изд. СПб., 2008. 599 с.
16. Папаян А.В., Стяжкина И.С. Неонатальная нефрология. Спутник врача. СПб.: Питер, 2002. 434 с.
17. Приходина Л.С., Длин В.В., Игнатова М.С. Риск прогрессирования стероидрезистентного нефротического синдрома у детей, ассоциированный с малой массой тела при рождении // Нефрология и диализ. 2010. Т. 12. № 1. С. 39–44.
18. Савенкова Н.Д., Папаян А.В., Левашвили Ж.Г. Тубулопатии в практике педиатра. СПб.: Левша, 2006. 144 с.
19. Хроническая почечная недостаточность у детей / Под ред. Игнатовой М.С. (СССР) и Гросмана

П.(ГДР). М.: Медицина, 1986. 224 с.

20. *Antignac C.* Molecular basis of steroid-resistant nephrotic syndrome // *Nefrologia*. 2005. Vol. 25. Suppl 2. P. 25–28.

21. *Badano J.L., Mitsuma N., Beale P., Katsan S.* The ciliopathies: An Emerging Class of Human Genetic Disorders // *Annu. Rev. Genomics, Human Genet.* 2006. Vol. 7. P. 125–148.

22. *Bellomo R., Ronco C., Kellum J. et al.* Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group // *Crit Care*. 2004. Vol. 8. P. 204–212.

23. *Bleyer A.Y.* Improving the recognition of hereditary interstitial kidney disease // *J Am Soc Nephrol*. 2009. Vol. 20 (1). P. 11–13.

24. *Blowey D.L., Warady B.A.* Outcome of infants born to women with chronic renal diseases // *Adv Chronic Kidney Dis*. 2007. Vol. 14 (2). P. 199–205.

25. *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.

26. *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.

27. *Burrow C.R.* Regulatory molecule in kidney development // *Pediatr Nephrol*. 2000. Vol. 14, № 3. P. 240–254.

28. *Chatziantoniou Ch., Dussaule J.-Cl.* Is kidney injury a reversible process? // *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2008. Vol. 17. P. 76–81.

29. *Coppo R., Amore A.* New perspectives in treatment of glomerulonephritis // *Nephrol Dial Transplant*. 2004. Vol. 19 (3). P. 256–265.

30. *Delavaud C., Bocquier F., Chilliard Y. et al.* Plasma leptin in ruminants: effect of nutritional status and body on plasma leptin concentration assessed by a specific RIA in sheep // *J Endocrinol*. 2000. Vol. 165. P. 519–226.

31. *Deltas C.* Thin basement membrane nephropathy: genetic predisposition to more severe disease // *Pediatr Nephrol*. 2009. Vol. 24 (4). P. 877–879.

32. *Edelstein Cl.* Therapeutic interventions for autosomal dominant polycystic kidney disease // *Nephrol New Issues*. 2008. Vol. 22 (3). P. 25–26.

33. *Edigo J.* Vasoactive hormones and renal sclerosis // *Kidney Int*. 1996. Vol. 49. P. 578–597.

34. *Eley I., Yates L.M., Goodship J.A.* Cilia and disease // *Curr Opin Genet Dev*. 2005. Vol. 15. P. 308–314.

35. *Fischetti V.A.* Bacteriophage lytic enzymes: novel anti-infectives // *Trends Microbiol*. 2005. Vol. 13 (10). P. 491–496.

36. *Foxman B.* Epidemiology of urinary tract infection: incidence, morbidity and economical // *Am J Med*. 2002. Vol. 113 (Suppl. 1A). P. 5–13.

37. *Golav B., Satlin L., Wilson P.* Pathways of apoptosis in human autosomal recessive and autosomal dominant polycystic kidney diseases // *Pediatr Nephrol*. 2008. Vol. 23. P. 1473–1482.

38. *Goldenberg A., Ngoe L., Thouret M.-Ch. et al.* Respiratory chain deficiency presenting as congenital nephrotic syndrome // *Pediatr Nephrol*. 2005. Vol. 20. P. 465–469.

39. *Goldstein S.L., Devarajan P.* Progression from acute kidney injury to chronic kidney disease: a pediatric perspective // *Adv Chronic Kidney Dis*. 2008. Vol. 15 (3). P. 278–283.

40. *Gregory M.C.* Clinical features of thin basement membrane nephropathy // *Semin Nephrol*. 2005. Vol. 25 (3). P. 140–145.

41. *Gubler M.C.* Diagnosis of Alport syndrome without biopsy? // *Pediatr Nephrol*. 2007. Vol. 22. P.

621–625.

42. *Hahn H.* Genetics of kidney development: pathogenesis of renal anomalies // *Korean J Pediatr*. 2010. Vol. 53 (7). P. 729–734.

43. *Hildebrandt F., Attanasio M., Otto E.* Nephronophthisis: disease mechanisms of a ciliopathy // *J Am Soc Neph*. 2009. Vol. 20 (1). P. 23–25.

44. *Ignatova M., Prikhodina L., Golitsina E. et al.* Association of thin basement membrane nephropathy (TBMN) with glomerulonephritis in children // *Pediatr Nephrol*. 2006. Vol. 21: 1611. P. 357.

45. *Jain S., Soares A., McGuire J. et al.* Expression profiles of congenital renal dysplasia reveal new insights into renal development and disease // *Pediatr Nephrol*. 2007. Vol. 22. P. 962–974.

46. *Kaatz G.W.* Inhibition of bacterial pumps: a new strategy to combat increasing antimicrobial agent resistance // *Expert Opin Emerg Drugs*. 2002. Vol. 7 (2). P. 223–233.

47. *Klingel R., Dipold W.* Expression of differential antigen and growth-related genes in normal kidney, polycystic kidney disease and renal cell carcinoma // *Am J Kidney Dis*. 1992. Vol. 19. P. 22–30.

48. *Lewis M.A.* Demography of renal diseases in childhood // *Semin Fetal Neonatol Med*. 2008. Vol. 13 (3). P. 118–124.

49. *Lifton R., Gharavi A., Geller D.* Molecular Mechanisms of human hypertension // *Cell*. 2001. Vol. 104. P. 545–556.

50. *Luttrupp K., Stenvinkel P., Carrero JJ. et al.* Understanding the role of genetic polymorphisms in children renal diseases // *Pediatr Nephrol*. 2008. Vol. 23 (11). P. 1941–1949.

51. *Martinez M., Medine R., Pelaez Ch. et al.* Embryology and genetics of primary vesicoureteral reflux and associated renal dysplasia // *Arch Esp Urol*. 2008. Vol. 61 (2). P. 99–111.

52. *Menlove L., Kirscher N., Nguen N et al.* Linkage between Alport syndrome – like hereditary nephritis and X-linked PFLPS // *Cytogenet. a Cell. Genet*. 1985. Vol. 40. N 4. P. 697–698.

53. *Niaudet P., Salomon R.* Nephronophthisis // *Nephrol Ther*. 2006. Vol. 2 (4). P. 200–206.

54. *Oner A., Salomon R.* Kidney ontogenesis // *ESPN Handbook*. 2002. P. 33–36.

55. *Pohl M., Bhatnagar V., Mendoza A. et al.* Toward an etiological classification of developmental disorders of the kidney and upper urinary tract // *Kidney Int*. 2002. Vol. 61. P. 10–19.

56. *Prikhodina L., Zaklyazminskaya E., Poltavets N. et al.* Genetic markers for progression of steroid-resistant nephrotic syndrome in childhood. III World Congress of Nephrology, Syngapur, 26–30.06.2005 // *Nephrology*. 2005. Vol. 10. A246.

57. *Rana K., Tonna S., Wang Y. et al.* Nine novel COL4A3 and COL4A4 mutations and polymorphisms identified in inherited membrane diseases // *Pediatr Nephrol*. 2007. Vol. 22. P. 652–657.

58. *Riera M., Burtay S., Fontes M.* Transcriptome analysis of a rat PKD model: Importance of genes involved in extracellular matrix metabolism // *Kidney Int*. 2006. Vol. 69 (9). P. 1558–1563.

59. *Rossetti S., Kubly V., Conuqar M.B. et al.* Incompletely penetrant PKD1 alleles suggest a role for gene dosage in cyst initiation in polycystic kidney disease // *Kidney Int*. 2009. Vol. 75 (8). P. 848–855.

60. *Salgado C.M., Jardim P.C., Tales F.B., Niner MC.* Influence of low birth weight on microalbuminuria and blood pressure of school children // *Clin Nephrol*. 2009. Vol. 71 (4). P. 367–374.

61. *Schreuder M.F., Nauta J.* Prenatal programming of nephron number and blood pressure // *Kidney Int*. 2007. Vol. 72. P. 265–268.

62. *Shankland S.J., Pippin J.W., Reiser J. et al.* Podocytes in culture: past, present and future // *Kidney Int*. 2007. Vol. 72. P. 26–36.

63. *Umlawska W., Prusek-dudkiewicz A.* Short stature of children suffering from certain chronic diseases

// Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw. 2007. Vol. 13 (3). P. 135–138.

64. Veltishev Y., Ignatova M., Ananenko A. et al. Hereditary nephritis and hypoplastic dysplastic nephropathy: hydroxylysine glycoside excretion and glomerular basement membranes // Int. J Pediatric Nephrology. 1983. Vol. 4. № 3. P. 149–154.

65. Verburg B.D., Geelhoed J.M., Steegers E.A. et al. Fetal kidney volume and its association with growth and blood flow in fetal life // Kidney Int. 2007. Vol. 72. P. 754–761.

66. Wagenlehner F., Naber K.G. Antibiotics and resistance of uropathogens // EAU Update Series. 2004. Vol. 2. P. 125–135.

67. Wang X., Gattone V., Harris P., Torres V. Effectiveness of vasopressin V2 receptor antagonists OPC-31260 and OPC-41061 on polycystic kidney disease in the PCK rat // J Am Soc Nephrol. 2005. Vol. 16. P. 846–851.

68. Weber S., Moriniery V., Knupper T et al. Prevalence of mutation in renal developmental genes in children with renal hypodysplasia: results of ESCAPE study // J Am Soc Nephrol. 2006. Vol. 17 (10). P. 2864–2870.

69. Williams P.S., Kurtak L.O., Perkins A.C. et al. Hypertension and impaired renal function accompany

juvenile obesity: The effect of prenatal diet // Kidney Int. 2007. Vol. 72. P. 279–289.

70. Wolf G., Neilson E. Angiotensin II as a renal growth factor // J Am Soc Nephrology. 1993. Vol. 3. P. 1531–1540.

71. Wong C.S., Pierce C.B., Cole S.R. et al. Association of proteinuria with race, cause of chronic kidney disease and glomerular filtration rate in chronic kidney diseases in children study // Clin J Am Soc Nephrol. 2009. Vol. 4 (4). P. 812–819.

72. Woolf A.S., Yuan H.T. Angiopoietin growth factors and the receptor tyrosin kinases vascular development // Pediatr Nephrol. 2001. Vol. 16. № 2. P. 177–184.

73. Zeisberg M., Khurana M., Rao V.H. et al. Stage-specific action of matrix metalloproteinases influences progressive hereditary kidney disease // PLoS Med. 2006. Vol. 3. P. 100–105.

74. Zurbrig P., Deeramer S., Dakna M. et al. The human urinary proteome reveals high similarity between kidney aging and chronic renal disease // Proteomics. 2009. Vol. 9 (8). P. 2108–2117.

Дата получения статьи: 2.02.2011
Дата принятия к печати: 25.03.2011