

НЕФРОЛОГИЯ



NEPHROLOGY

АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ АНОМАЛИЙ ПОЧЕК
И МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Genetic basis abnormalities of kidney and urinary tract

НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ:
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Nephrotic syndrome in children and adults: Genetic Aspects

ПРОБЛЕМЫ ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕССА

Problems of prenatal stress

НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ:
КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Nephrotic syndrome in children: Clinical Aspects

ГЛОМЕРУЛОКИСТОЗ ПОЧЕК В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ
Glomerulocystic kidney in childhood

IgA-ВАСКУЛИТ ШЕНЛЕЙНА-ГЕНОХА У ДЕТЕЙ
IgA-Vasculitis Henoch-Schoenlein in children

BARTTER И GITELMAN СИНДРОМЫ У ДЕТЕЙ
BARTTER and GITELMAN syndrome in children

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ТРОМБОФИЛИИ У ДЕТЕЙ С ГУС
Polimorphism of trombophilia genes in children with HUS

3

2020 TOM 24
VOL. 24

НЕФРОЛОГИЯ

NEPHROLOGY

(Saint-Petersburg)

Журнал «Нефрология» входит в «Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук (редакция 01.12.2018 года)». Журнал включен в базу данных лучших научных журналов России Russian Science Citation Index (RSCI) на платформе Web of Science. Журнал индексируется в международной базе данных EBSCO.

Подробная информация о журнале, включая цели и задачи, состав редколлегии и редсовета, политику редакции, представлена на сайте журнала: <https://journal.nephrolog.ru/jour/about>

«Nephrology (Saint-Petersburg)» medical journal is included in the list of russian peer-reviewed scientific journals in which the chief scientific results of doctoral and post doctoral (PhD, DMedSci) dissertations should be published (01.12.2018 year). The journal is included in the database Russian Science Citation Index (RSCI) on the platform Web of Science, consisting best scientific journals of Russia. The Journal is indexed by EBSCO database.

Detailed information about the Journal including Aims&Scope, Editorial Board, Policies etc. is present at the Journal's site: <https://journal.nephrolog.ru/jour/about>

RUSSIAN FEDERATION ASSOCIATION OF NEPHROLOGIST
PAVLOV FIRST SAINT-PETERSBURG STATE MEDICAL UNIVERSITY
SPC "Nephron"

NEPHROLOGY

(Saint-Petersburg)

SCIENTIFIC PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

ESTABLISHED IN NOVEMBER 1996

"NEPHROLOGY (SAINT-PETERSBURG)" " MEDICAL JOURNAL IS INCLUDED IN THE
LIST OF RUSSIAN PEER-REVIEWED SCIENTIFIC JOURNALS IN WHICH THE CHIEF
SCIENTIFIC RESULTS OF DOCTORAL DISSERTATIONS SHOULD BE PUBLISHED
(01.12.2018 YEAR)

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. A.V. SMIRNOV, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg, Russia)

VICE EDITORS

Prof. E.M. SHILOV, MD, PhD, DMedSci (Moscow, Russia)

Prof. V.A. DOBRONRAVOV, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg, Russia)

Prof. A.Sh. RUMYANTSEV, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg, Russia)

Executive Editor Prof. N.D. Savenkova, MD, PhD, DMedSci

EDITORIAL BOARD

Prof. S.Ph. Bagnenko, MD, PhD, DMedSci, member of the RAS (St-Petersburg, Russia)

Prof. M.M. Batyushin, MD, PhD, DMedSci (Rostov-on-Don, Russia)

Prof. I.N. Bobkova, MD, PhD, DMedSci (Moscow, Russia)

Prof. A.V. Vatazin, MD, PhD, DMedSci (Moscow, Russia)

Prof. A.G. Gadaev, MD, PhD, DMedSci (Tashkent, Uzbekistan)

Prof. A.I. Gozhenko, MD, PhD, DMedSci (Odesa, Ukraine)

Prof. V.M. Ermolenko, MD, PhD, DMedSci (Moscow, Russia)

Prof. Ya.F. Zverev, MD, PhD, DMedSci (Barnaul, Russia)

Prof. D.D. Ivanov, MD, PhD, DMedSci (Kyiv, Ukraine)

Prof. I.G. Kayukov, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg, Russia)

Prof. A.V. Nabokov, PhD (Hanover-Muenden, Germany)

Prof. S. Naranchimeg, MD, PhD, DMedSci (Ulan-Bator, Mongolia)

Prof. N.D. Savenkova, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg, Russia)

Prof. M.E. Statsenko, MD, PhD, DMedSci (Volgograd, Russia)

Prof. A.V. Sukalo, MD, PhD, DMedSci, Academician of NAS of Belarus (Minsk, Byelorussia)

Prof. A.A. Totolyan, MD, PhD, DMedSci, member of the RAS (St-Petersburg, Russia)

Prof. U. Tsolmon, MD, PhD, DMedSci (Ulan-Bator, Mongolia)

Prof. A.N. Shishkin, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg, Russia)

Prof. A.M. Shutov, MD, PhD, DMedSci (Ulyanovsk, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

M.S. Khrabrova, PhD, associate professor (St-Petersburg, Russia)

EXECUTIVE MANAGING EDITOR

A.V. Karunnaya (St-Petersburg, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Prof. S.Kh. Al-Shukri, MD, PhD, DSC (St-Petersburg), Prof. O.Yu. Barysheva MD, PhD, DMedSci (Petrozavodsk, Russia); Prof. T.V. Zhdanova, MD, PhD, DMedSci (Ekaterinburg, Russia); Prof. A.J. Karabaeva, MD, PhD, DMedSci (Alma-Ata, Kazakhstan); Prof. V. Kleim, MD, PhD (Hanover-Muenden, Germany); Prof. O.B. Kuzmin, MD, PhD, DMedSci (Orenburg, Russia); Prof. S.V. Lapin, PhD, scientific staff (St. Petersburg, Russia); Prof. B.G. Lukichev, MD, PhD, DMedSci (St. Petersburg, Russia); Prof. O.A. Nagibovich, MD, PhD, DMedSci (St. Petersburg, Russia); Prof. Yu.V. Natchin, PhD, DBioSci, member of the RAS (St. Petersburg, Russia); Associate prof. D.N. Pascalev, MD, PhD (Varna, Bulgaria); Prof. N.N. Smirnova, MD, PhD, DMedSci (St. Petersburg, Russia); Prof. D. Tsakiris, MD, PhD, DMedSci (Thessaloniki, Greece); Prof. VN.Tkachuk, MD, PhD, DMedSci (St. Petersburg, Russia); Prof. N.A. Tomilina, MD, PhD, DMedSci (Moscow, Russia); Prof. V.L. Emanuel, MD, PhD, DMedSci (St. Petersburg, Russia)

DIRECTOR OF ENLIGHTENING NON-COMMERCIAL INDEPENDENT
ORGANIZATION "NEPHROLOGY"

Prof. A.G. KUCHER, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg)

Journal "Nephrology" is published since 2005 year by independent non-profit organisation "Nephrology", which was founded in First Pavlov State Medical University by Scientific and Production Association "Nephron" and North-West Nephrology and Dialysis Association in publishing office "Levsha".

«PUBLISHER
«LEVSHA. ST.PETERSBURG»

Volume 24 • № 3 • 2020

ST.PETERSBURG • 2020

НЕФРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В НОЯБРЕ 1996 года

ЖУРНАЛ ВХОДИТ В «ПЕРЕЧЕНЬ РОССИЙСКИХ РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ НАУЧНЫХ
ЖУРНАЛОВ, В КОТОРЫХ ДОЛЖНЫ БЫТЬ ОПУБЛИКОВАНЫ ОСНОВНЫЕ
НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИЙ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
ДОКТОРА И КАНДИДАТА НАУК (РЕДАКЦИЯ 01.12.2018 ГОДА)».

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

доктор медицинских наук профессор А.В. СМЕРНОВ (Санкт-Петербург)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

доктор медицинских наук профессор Е.М. ШИЛОВ (Москва),
доктор медицинских наук профессор В.А. ДОБРОНРАВОВ (Санкт-Петербург),
доктор медицинских наук профессор А.Ш. РУМЯНЦЕВ (Санкт-Петербург)

Выпускающий редактор номера

доктор медицинских наук профессор Н.Д. Савенкова

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

С.Ф. Багненко (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор, академик РАН; М.М. Батюшин (Ростов-на-Дону, Россия) – доктор медицинских наук профессор (ответственный редактор выпуска журнала работ специалистов Юга России); И.Н. Бобкова (Москва, Россия) – доктор медицинских наук профессор; А.В. Ватазин (Москва, Россия) – доктор медицинских наук профессор; А.Г. Гадаев (Ташкент, Узбекистан) – доктор медицинских наук профессор; А.И. Гоженко (Одесса, Украина) – доктор медицинских наук профессор; В.М. Ермоленко (Москва, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Я.Ф. Зверев (Барнаул, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Д.Д. Иванов (Киев, Украина) – доктор медицинских наук профессор; И.Г. Каюков (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; А.В. Набоков (Ганновер-Мюнден, Германия) – доктор медицинских наук профессор; С. Наранчимэг (Улан-Батор, Монголия) – доктор медицинских наук профессор; Н.Д. Савенкова (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор (ответственный редактор выпуска журнала специалистов по педиатрической нефрологии); М.Е. Стаценко (Волгоград, Россия) – доктор медицинских наук профессор (Волгоград); А.В. Сукало (Минск, Белоруссия) – доктор медицинских наук профессор, академик НАН Беларуси; А.А. Тотолян (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор, академик РАН; У. Тсолмон (Улан-Батор, Монголия) – доктор медицинских наук профессор; А.Н. Шишкин (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; А.М. Шутков (Ульяновск, Россия) – доктор медицинских наук профессор

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

М.С. Храброва (Санкт-Петербург, Россия) – кандидат медицинских наук доцент

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

А.В. Карунная (Санкт-Петербург, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

С.Х. Аль-Шукри (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; О.Ю. Барышева (Петрозаводск, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Т.В. Жданова (Екатеринбург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; А.Ж. Карабаева (Алма-Ата, Казахстан) – доктор медицинских наук профессор; Ф. Клим (Ганновер-Мюнден, Германия) – доктор медицинских наук профессор; О.Б. Кузьмин (Оренбург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; С.В. Лапин (Санкт-Петербург, Россия) – кандидат медицинских наук старший научный сотрудник; Б.Г. Лукичев (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; О.А. Нагибович (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Ю.В. Наточин (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор, академик РАН; Д.Н. Паскалев (Варна, Болгария) – доктор медицинских наук профессор; Н.Н. Смирнова (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Д. Тзакис (Фессалоники, Греция) – доктор медицинских наук профессор; В.Н. Ткачук (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Н.А. Томилина (Москва, Россия) – доктор медицинских наук профессор; В.Л. Эмануэль (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор

Директор просветительской автономной некоммерческой организации
«Нефрология» А.Г. КУЧЕР, доктор медицинских наук профессор
(Санкт-Петербург, Россия)

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ*Дорогие коллеги!*

Наш журнал выходит 6 раз в год.

1. «Роспечать»:

- для индивидуальных подписчиков и организаций: на полугодие индекс – 45860;
- для индивидуальных подписчиков и организаций: годовой индекс – 47959.

2. «Почта России»:

- для индивидуальных подписчиков и организаций: на полугодие индекс – ПЗ973.

3. «Пресса России»:

- для индивидуальных подписчиков и организаций: на полугодие индекс – 43280.

Рекламодателям

Редакция оставляет за собой право не размещать рекламные материалы (модуль и информационные материалы), если они не соответствуют научной и медицинской направленности журнала.

В этом случае рекламодателю будут направлены разъяснения и замечания, после устранения которых рекламный материал будет повторно рассмотрен Редакцией.

**По вопросам размещения рекламы обращаться по тел.: +7-921-392-34-34
или e-mail: orishack@nephron.ru Оришак Денис Константинович**

Корректор Л.Н. Агапова
Переводчик К. Горбачёва
Художественное оформление обложки **А.И. Приймак**
Компьютерная верстка Н.В. Горожий

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору
за соблюдением законодательства в сфере
массовых коммуникаций и охране культурного наследия.
Свидетельство ПИ № ФС77-21632 от 22.08.2005.
Сдан в набор 20.03.2020. Подписан в печать 30.04.2020.
Формат бумаги 60х90 1/8. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Печ. л. 17,5. Тираж 650 экз.
Цена свободная.

Адрес редакции: 197101, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, дом 17,
ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, корпус 54, редакция журнала «Нефрология»
Телефон: (812) 338-69-01; факс (812) 338-69-15
E-mail: journal@nephrolog.ru; интернет-сайт: <http://journal.nephrolog.ru>

Издатель: ООО «Издательство «Левша. Санкт-Петербург».
197376, Санкт-Петербург, Аптекарский пр., д. 6,
тел./факс: (812) 234-54-36, 234-13-00. E-mail: levsha@levshaprint.ru

Типография: ООО «Издательство «Левша. Санкт-Петербург».
197376, Санкт-Петербург, Аптекарский пр., д. 6,
тел./факс: (812) 234-54-36, 234-13-00. E-mail: levsha@levshaprint.ru

18+

© НЕФРОЛОГИЯ, 2020

Никакая часть настоящего издания ни в каких целях не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме и какими бы то ни было средствами, будь то электронные или механические, включая фотокопирование и запись на магнитный носитель, если на то нет письменного разрешения редакции. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. Редакция не несет ответственности за рекомендации по диагностике и лечению, данные авторами.

УЧЕБНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ПЛАН НА 2020 ГОД
КАФЕДРА НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА ФПО ФГБОУ ВО ПСПбГМУ
им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ

№ п/п	Название цикла	Вид обучения	Специальности	Дата проведения цикла (начало–окончание)	Количество слушателей (план)	Продолжительность обучения
1	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	ПК	Терапия	13.01.20–08.02.20	14	144 часа
2	«Клиническая нефрология и диализ»	ПК	Нефрология	13.01.20–07.03.20	10	216 часов
3	«Нефрология»	ПП	«Анестезиология–реаниматология», «Детская хирургия», «Детская урология–андрология», «Общая врачебная практика (семейная медицина)», «Педиатрия», «Терапия», «Урология», «Хирургия»	13.01.20–18.04.20	5	504 часа
4	«Острые состояния в нефрологии»	НМО	Нефрология. Общая врачебная практика (семейная медицина). Терапия	03.02.20–07.02.20	Нефрологи – 15. Терапевты и врачи общей врачебной практики (семейная медицина) – 15	36 часов
5	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	ПК	Терапия	09.03.20–04.04.20	14	144 часа
6	«Клиническая нефрология и диализ»	ПК	Нефрология	09.03.20–02.05.20	10	216 часов
7	«Нефрология»	ПП	«Анестезиология–реаниматология», «Детская хирургия», «Детская урология–андрология», «Общая врачебная практика (семейная медицина)», «Педиатрия», «Терапия», «Урология», «Хирургия»	09.03.20–13.06.20	5	504 часа
8	«Сестринское дело в нефрологии и диализе»	ПК	Медицинские сестры нефрологических и диализных отделений	11.05.20–06.06.20	10	144 часа
9	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	ПК	Терапия	07.09.20–03.10.20	14	144 часа
10	«Клиническая нефрология и диализ»	ПК	Нефрология	07.09.20–31.10.20	10	216 часов
11	«Нефрология»	ПП	«Анестезиология–реаниматология», «Детская хирургия», «Детская урология–андрология», «Общая врачебная практика (семейная медицина)», «Педиатрия», «Терапия», «Урология», «Хирургия»	07.09.20–12.12.20	5	504 часа
12	«Особенности ведения нефрологических больных с различной соматической патологией»	НМО	Нефрология. Лечебное дело. Общая врачебная практика (семейная медицина). Терапия	28.09.20–03.10.20	Нефрологи – 15. Терапевты, врачи по специальности «Лечебное дело», врачи общей врачебной практики (семейная медицина) – 15	36 часов
13	«Сестринское дело в нефрологии и диализе»	ПК	Медицинские сестры нефрологических и диализных отделений	30.11.20–26.12.20	10	144 часа

Зав.кафедрой – проф. А.М. Есаян

Правила записи на все циклы кафедры нефрологии и диализа ФПО с 2018 года изменены.

Всю информацию Вы можете узнать на странице кафедры на сайте <http://1spbgtmu.ru>. В разделе информация для курсантов, планирующих прохождение обучения на кафедре нефрологии и диализа ФПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова – основная информация.

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ*Дорогие коллеги!*

Наш журнал выходит 6 раз в год.

Как и раньше, Вы можете оформить подписку на журнал в почтовых отделениях по следующим каталогам:

1. «Роспечать»:

- для индивидуальных подписчиков и организаций: на полугодие индекс – 45860;
- для индивидуальных подписчиков и организаций: годовой индекс – 47959.

2. «Почта России»:

- для индивидуальных подписчиков и организаций: на полугодие индекс – П3973.

3. «Пресса России»:

- для индивидуальных подписчиков и организаций: на полугодие индекс – 43280.

Для получения доступа к электронной версии журнала, а также всем материалам, размещенным на сайте <http://journal.nephrolog.ru/>, Вам необходимо выслать скан/фото Вашей квитанции о подписке на наш e-mail: journal@nephrolog.ru. После чего в течение 10 рабочих дней (Пн–Пт) в ответном письме Вы получите логин и пароль для доступа ко всем материалам сайта. Срок действия логина и пароля соответствует периоду Вашей подписки.

Электронная подписка на печатную версию журнала «Нефрология» доступна на сайтах «Почты России» <https://podpiska.pochta.ru/> и «Прессы России» <https://www.akc.ru/>, куда Вы можете перейти по указанным ссылкам с официального сайта журнала <http://journal.nephrolog.ru/> либо ввести указанные данные в адресную строку браузера.

I. Порядок оформления подписки на сайте «Почта России» <https://podpiska.pochta.ru/>:

1. В поисковой строке набрать запрос «нефрология», выбрать журнал «Нефрология».
2. В открывшейся ссылке выбрать срок подписки, например, 1-е полугодие 2018 г. При этом должна стать активной кнопка «Корзина».
3. Заполнить графы: место доставки, адрес, ФИО. После чего перейти в «Корзину».
4. Если Вы не зарегистрированы, сайт предложит регистрацию, подразумевающую введение данных контактов, включая мобильный телефон (куда потом придет код подтверждения) и адрес электронной почты (куда придет ссылка для активации регистрации). После регистрации вновь необходимо зайти в «Корзину» и выбрать способ оплаты – банковская карта (Visa/MasterCard). Ввести данные своей банковской карты и подтвердить оплату. После чего в течение нескольких минут Вы получите на электронную почту уведомление о подписке и ее номер.

5. Для получения доступа к электронной версии журнала и всем материалам, размещенным на сайте <http://journal.nephrolog.ru/>, Вам необходимо переслать письмо с данными о Вашей подписке на наш e-mail: journal@nephrolog.ru. В течение 10 рабочих дней (Пн–Пт) в ответном письме Вы получите логин и пароль для доступа ко всем материалам сайта. Срок действия логина и пароля соответствует периоду Вашей подписки.

II. Порядок оформления подписки на сайте «Пресса России» <https://www.akc.ru/>:

1. В поисковой строке набрать запрос «нефрология», выбрать журнал «Нефрология».
2. Перейти на карточку издания. Желтым цветом будут выделены все доступные для подписки месяцы. Чтобы удалить ненужные Вам месяцы подписки из заказа, необходимо кликнуть по ним.
3. Выбрать способ доставки (почта/курьер в Москве). Нажать кнопку «Подписаться». Заказ будет перемещен в «Корзину».
4. Перейти в «Корзину», нажать «Оформить подписку». Ниже появится поле, в котором необходимо указать Ваш e-mail. На него Вы получите письмо о подтверждении регистрации на сайте.
5. Если Вы ранее были зарегистрированы на сайте, Вам предложат ввести пароль.
6. После регистрации/авторизации вновь необходимо войти в «Корзину», нажать «Оформить подписку». Затем в специальном поле ввести адрес, выбрать способ оплаты (банк – квитанция/счет, банковская карта – Visa/MasterCard, платежная система Web Money). Нажать «Оформить заказ». После оплаты Вы получите по e-mail уведомление о подписке и ее номер.

7. Для получения доступа к электронной версии журнала и всем материалам, размещенным на сайте <http://journal.nephrolog.ru/>, Вам необходимо переслать письмо с данными о Вашей подписке на наш e-mail: journal@nephrolog.ru. В течение 10 рабочих дней (Пн–Пт) в ответном письме Вы получите логин и пароль для доступа ко всем материалам сайта. Срок действия логина и пароля соответствует периоду Вашей подписки.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

СУКАЛО А.В., КИЛЬЧЕВСКИЙ А.В., МАЗУР О.Ч.,
ШЕВЧУК И.В., МИХАЛЕНКО Е.П., БАЙКО С.В.
Молекулярно-генетические основы врождённых
аномалий почек и мочевых путей

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

САВЕНКОВА Н.Д.
Наследственный нефротический синдром
у педиатрических и взрослых пациентов

ВЯЛКОВА А.А., ФРОЛОВ Б.А., САВЕЛЬЕВА Е.В.,
ЧЕСНОКОВА С.А.
Пренатальный стресс и его роль в патологии
детского возраста: исторические аспекты и
современное состояние вопроса (обзор литературы)

ЛЕВИАШВИЛИ Ж.Г., САВЕНКОВА Н.Д.
Клинико-генетические характеристики Bartter и
Gitelman синдромов у детей

АНДРЕЕВА Э.Ф., САВЕНКОВА Н.Д.
Клинико-генетические особенности гломерулокистоза
почек в детском возрасте

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Клинические исследования

СУКАЛО А.В., КОЗЫРО И.А.
Особенности течения нефрита, ассоциированного
с IgA-васкулитом Шенлейна–Геноха у детей

НЫРКОВА П.А., САВЕНКОВА Н.Д.
Сравнительное исследование эффективности
цитостатической терапии первого выбора
ингибиторами кальцинейрина и ингибиторами
синтеза нуклеотидов гормоночувствительного,
гормонозависимого и со стероидной токсичностью
нефротического синдрома у детей

ЖДАНОВА О.А., НАСТАУШЕВА Т.Л., БАТИЩЕВА Г.А.,
САВЧЕНКО А.П., СТЕНЬШИНСКАЯ Е.В.,
ЗВЯГИНА Т.Г.
Физическое развитие и идиопатический
нефротический синдром у детей

LEADING ARTICLE

9 SUKALO A.V., KILCHEVSKY A.V., MAZUR O.C.,
SHEUCHUK I.V., MIKHALENKO A.P., BAIKO S.V.
Genetic aspects of congenital anomalies of the kidney
and urinary tract

REVIEWS AND LECTURES

15 SAVENKOVA N.D.
The hereditary nephrotic syndrome in children
and adults

28 VYALKOVA A.A., FROLOV B.A., SAVELYEVA E.V.,
CHESNOKOVA S.A.
Prenatal stress and its role in children's pathology:
historical aspects and the current status of the question
(review of literature)

42 LEVIASHVILI J.G., SAVENKOVA N.D.
Clinico-genetic specifications of Bartter and
Gitelman syndrome in children

54 ANDREEVA E.F., SAVENKOVA N.D.
Clinical and genetic features of glomerulocystic
kidney in childhood

ORIGINAL ARTICLES
Clinical investigations

64 SUKALO A.V., KAZYRA I.A.
Characteristics of the course of nephritis associated
with IgA-vasculitis Henoch-Schoenlein in children

72 NYRKOVA P.A., SAVENKOVA N.D.
Comparison of first choice cytostatic therapy with
calcineurin inhibitors and nucleotides synthesis
inhibitors in children with steroid-sensitive,
steroid-dependent nephrotic syndrome
with steroid toxicity

79 ZHDANOVA O.A., NASTAUSHEVA T.L.,
BATISCHEVA G.A., SAVCHENKO A.P.,
STENSHINSKAYA E.V., ZVAGINA T.G.
Physical development and idiopathic nephrotic
syndrome in children

ПАНКОВ Е.А., ПАПАЯН К.А., КАПУСТИН С.И., САВЕНКОВА Н.Д. Особенности распределения полиморфных вариантов генов, ассоциированных с тромбофилией и артериальной гипертензией у детей с гемолитико-уремическим синдромом	90	PANKOV E.A., PAPAYAN K.A., KAPUSTIN S.I., SAVENKOVA N.D. Feature of distribution of polymorphic options of genes associated with thrombophilia and arterial hypertension in children with hemolytic-uremic syndrome
ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ		PROGRAM ON CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY
Круглый стол Ассоциации нефрологов	95	Nephrology association round table
ПАРАСТАЕВА М.М., БЕРЕСНЕВА О.Н. И.П. Павлов в жизни и русском искусстве XX века. (К 170-летию со дня рождения)	97	PARASTAEVA M.M., BERESNEVA O.N. I.P. Pavlov in life and russian art of the XX century. (To the 170-th anniversary)
ЮБИЛЕИ		ANNIVERSARIES
К юбилею профессора Сергея Олеговича Мазуренко	107	To the anniversary of the professor Sergey Olegovich Mazurenko
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	114	GUIDELINES FOR AUTHORS

Глубокоуважаемые читатели!

В статье Добронравов В.А., Мужецкая Т.О., Лин Д.И., Кочоян З.Ш. «Иммуноглобулин А-нефропатия в российской популяции: клинико-морфологическая презентация и отдаленный прогноз», опубликованной в журнале «Нефрология» 2019 г. №6, была допущена опечатка в названии таблицы №3. Правильное название таблицы – «Распространенность гистологических изменений» («Prevalence of histological alterations»).

© А.В. Сукало, А.В. Кильчевский, О.Ч. Мазур, И.В. Шевчук, Е.П. Михаленко, С.В. Байко, 2020
УДК 616.61 + 616.62]-007-053.1

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-9-14

*А.В. Сукало¹, А.В. Кильчевский², О.Ч. Мазур², И.В. Шевчук³,
Е.П. Михаленко², С.В. Байко^{1*}*

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ВРОЖДЕННЫХ АНОМАЛИЙ ПОЧЕК И МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

¹Белорусский государственный медицинский университет, 1-я кафедра детских болезней, г. Минск, Беларусь; ²Институт генетики и цитологии Национальной академии Наук Беларуси, лаборатория экологической генетики и биотехнологии, г. Минск, Беларусь; ³2-я городская детская клиническая больница г. Минска, отделение анестезиологии и реанимации, г. Минск, Беларусь

РЕФЕРАТ

Врожденные аномалии почек и мочевых путей (ВАМП) составляют в среднем 25 % от общего числа всех генетических пороков, диагностируемых внутриутробно, и включают в себя как отдельные пороки развития почек или мочевых путей, так и их сочетания. Одной из важных проблем педиатрической нефрологии является ранняя диагностика врожденных аномалий почек и мочевой системы, поскольку несвоевременно выявленные патологии приводят к снижению почечных функций. Причиной таких нарушений могут являться генетические факторы, факторы окружающей среды, воздействующие на организм женщины до или во время беременности. Генетический фактор вносит существенный вклад в формирование врожденных аномалий почек и мочевых путей на основании доказанной роли мутаций в более чем в 200 генах, связанных с развитием данных аномалий. Поскольку классическими методами молекулярной диагностики в 90 % случаев обнаружить наличие мутаций не удается, существует необходимость применения новых технологий генетического тестирования для выявления мутаций генов, обуславливающих данную группу заболеваний. Секвенирование нового поколения позволяет обнаружить редкие генетические варианты и протестировать одновременно большое число генов на наличие в них клинически значимых мутаций в короткие сроки. Кроме того, использование секвенирования нового поколения расширяет возможности по поиску новых генов-кандидатов ВАМП. Существуют этнические различия по спектру генов, вовлеченных в развитие врожденных аномалий мочевых путей и почек. На сегодняшний день наиболее перспективной является стратегия, основанная на исследовании полного экзона пациентов из конкретного региона и последующей разработки диагностической панели.

Ключевые слова: врожденные аномалии почек и мочевых путей (ВАМП), мутации генов, секвенирование нового поколения

*A.V. Sukalo¹, A.V. Kilchevsky², O.C. Mazur², I.V. Shevchuk³, A.P. Mikhalenko²,
S.V. Baiko^{1*}*

GENETIC ASPECTS OF CONGENITAL ANOMALIES OF THE KIDNEY AND URINARY TRACT

¹Belarusian State Medical University, 1st Department of pediatrics, Minsk, Belarus; ²The Institute of Genetics and Cytology of the Belarusian National Academy of Sciences, Laboratory of Environmental Genetics and Biotechnology, Minsk, Belarus; ³2nd City Children's Clinical Hospital, Intensive Care Unit, Minsk, Belarus

ABSTRACT

Congenital anomalies of kidney and urinary tract (CAKUT) constitute an average of 25 % of the total number of all genetic anomalies diagnosed in utero and include both individual anomalies of kidney or urinary tract and a combination of such. One of the important problems of pediatric nephrology is the early diagnosis of congenital anomalies of kidney and urinary tract, since untimely detected pathologies lead to a decrease in renal function. The cause of such violations can be genetic factors, environmental factors affecting the woman's body before or during pregnancy. Genetic factor contributes significantly to the formation of CAKUT based on the proven role of mutations in more than 200 genes associated with the development of these anomalies. Since the classical methods of molecular diagnostics do not allow in 90 % of cases to determine occurring mutations, there is a need to apply new genetic testing technologies to identify mutations of genes associated with this group of diseases. Next generation sequencing allows to detect rare genetic variants and concurrently test a large number of genes within a short period of time for the presence of clinically important mutations in them. In addition, the use of next-generation sequencing expands the search for new candidate genes of CAKUT. There are ethnic differences regarding genes involved in

*Байко С.В. 220016, Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83. Белорусский государственный медицинский университет, 1-я кафедра детских болезней, доцент. Тел.: +375(17)250-37-61; E-mail: baiko@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5860-856X

* S.V. Baiko 220016, Belarus, Minsk, Dzerzhinskogo av. 83, Belarusian State Medical University, 1st Department of Pediatrics. Phone: +375(17)250-37-61; E-mail: baiko@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5860-856X

the development of congenital anomalies of kidney and urinary tract. The most promising present-day strategy is based on the study of the specific region of patient's whole exome and the subsequent development of a diagnostic panel.

Keywords: congenital anomalies of kidney and urinary tract (CAKUT), gene mutations, next generation sequencing

Для цитирования: Сукало А.В., Кильчевский А.В., Мазур О.С., Шевчук И.В., Михаленко Е.П., Байко С.В. Молекулярно-генетические основы врождённых аномалий почек и мочевых путей. *Нефрология* 2020;24(3):9-14. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-9-14

For citation: Sukalo A.V., Kilchevsky A.V., Mazur O.S., Shevchuk I.V., Mikhalevka A.P., Baiko S.V. Genetic aspects of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(3):9-14. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-9-14

Снижение заболеваемости, смертности, ранней инвалидизации у детей является одной из важнейших задач современной медицины. Генетические факторы в совокупности с фенотипическими проявлениями играют ключевую роль в формировании ребенка начиная с этапов планирования беременности, во время беременности и непосредственно на этапах развития и роста ребенка. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, вклад генетических факторов в формирование здоровья человека составляет 15–20%. Безусловно, имеет место актуальность снижения рисков заболеваний на любом этапе жизни человека, однако следует отметить особую важность периода детства, в котором закладываются основы здоровья и долголетия.

Врожденные аномалии развития почек и мочевых путей / congenital anomalies of the kidney and urinary tract (ВАМП / САКУТ) составляют в среднем 25% от общего числа всех генетических пороков, диагностируемых внутриутробно. Частота развития ВАМП составляет 2–6 случаев на 1000 новорожденных [1–3].

ВАМП включает в себя как изолированные аномалии развития почек и мочевых путей, так и их комбинации (табл. 1).

Структурные аномалии почек могут возникать в результате нарушений в процессе нефрогенеза. Причиной таких нарушений могут являться генетические факторы, факторы окружающей среды, воздействующие на организм женщины до или во время беременности [3].

Одной из важных проблем педиатрической нефрологии является ранняя диагностика САКУТ, поскольку несвоевременно выявленные врожденные аномалии почек и мочевой системы приводят к снижению почечных функций. Так, в этиологической структуре хронической болезни почек на САКУТ приходится 48–59% случаев. Среди причин развития терминальной стадии почечной недостаточности, требующей проведения диализа и трансплантации почки, доля пациентов с САКУТ составляет 34–45% [3–5].

На данный момент необходим комплексный скрининг клинических данных новорожденных и анамнеза беременности их матерей с целью выявления групп риска по развитию САКУТ и дальнейшего проведения прицельной ультразвуковой и генетической диагностики. Критериями при формировании группы риска могут быть низкая масса тела при рождении (менее 2500 г), макросомия (более 4000 г), недоношенность (срок гестации менее 37 нед), маловодие, клинически узкий таз и нарушения предлежания плода, возрастная беременность (старше 35 лет), гестационный сахарный диабет, гестационная артериальная гипертензия и протеинурия, внутричерепное кровоизлияние или инфекция плода, гипербилирубинемия [6].

В эксперименте на мышах низкобелковая диета во время беременности повышала риск развития САКУТ (чаще удвоение собирательной системы) почти в 4 раза по сравнению со сбалансированной белковой диетой (22% против 6%). На фоне

Таблица 1 / Table 1

Структура ВАМП (САКУТ) [1–3]
Structure of congenital anomalies of the kidney and urinary tract [1–3]

Патология почки	Патология мочевых путей
Агенезия	Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР)
Гипоплазия	Экстрофия мочевого пузыря
Аплазия	Эктопия устья мочеточника
Дисплазия	Уретероцеле
Кистозная	Удвоение мочеточников
Аномалии взаиморасположения почек (подково-, галето-, S-, L-образная)	Мегауретер
Дистопия	Стеноз прилоханочного отдела мочеточника
	Стеноз лоханочно-мочеточникового сегмента
	Удвоение собирательной системы
	Клапаны задней уретры
	Синдром «сливового живота»

такой диеты определялось снижение экспрессии метанефрических генов *SLIT2/ROBO2* и *SPRY1* и увеличение *RET*, притом, что активность р-АКТ увеличивалась на фоне аномального апоптоза тканей зачатка мочеточника [7, 8].

На сегодняшний день не вызывает сомнения, что генетический фактор вносит существенный вклад в формирование врожденных аномалий мочевых путей и почек. По результатам многоцентрового исследования, проведенного в 13 регионах Китая в 2014–2018 гг. и включавшего 1001 ребенка с заболеваниями почек, генетическую основу почечной патологии удалось установить в 42,1% случаев. У 27 (17%) из 127 пациентов с САКУТ также определена генетическая этиология заболевания. Наиболее частыми генами, детерминирующими развитие врожденных аномалий развития почек и мочевых путей, были *PAX2*, *ROBO2*, *TNXB* [9]. J. Harnambat и др. в своих исследованиях указывают на то, что в 10–16% случаев САКУТ имеет генетическое происхождение. Показано, что частота патологий выше в тех семьях, где у родственников имеются случаи аномалий органов мочевой системы [4]. Необходимо отметить, что в большинстве случаев семейных форм у ближайших родственников заболевание протекает бессимптомно [10]. Кроме того, более 500 генетических синдромов, описанных на сегодня, включают аномалии мочевых путей и почек [11, 12]. Поэтому изучение данного вопроса является актуальным в настоящее время и продолжается в странах СНГ, Западной Европы и США.

На протяжении последнего десятилетия были попытки выявить специфические гены, мутация которых приводит к развитию ВАМП [12]. На данный момент доказана роль мутаций в более 200 генах в развитии САКУТ [12–14].

В табл. 2 приведены ключевые гены, детерминирующие развитие изолированного САКУТ, а также генетических синдромов, включающих аномалии мочевых путей и почек [13].

Наибольшие успехи достигнуты в молекулярно-генетической диагностике наследственного поликистоза почек, до 90% случаев которого обусловлено наличием мутаций в генах *PKD1* и *PKD2*, кодирующих белки полицистин 1 и полицистин 2.

К основным причинам развития САКУТ относят одновременное наличие мутаций генов *PAX2* и *EMX2*, располагающихся на 10q-хромосоме. Установлено, что при сочетанных мутациях данных генов у человека происходит полная деструкция хромосомы 10 [15]. Кроме того, одним из возможных механизмов, объясняющих влияния гена

PAX2 на развитие органов мочевой системы, является функциональное взаимодействие исследуемого гена с такими транскрипционными факторами, как *GDNT*, *RET*, *SHH*, *WNT4*, *FG*, которые влияют на нефрогенез [16, 17].

Одним из тяжелых проявлений САКУТ является пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР), который во многих случаях оказывается основным проявлением врожденной аномалии почек и мочевыводящих путей [18]. По предварительной оценке, распространенность ПМР достигает 10% у младенцев и детей младшего возраста [19]. Проспективные исследования показали, что малые степени ПМР обычно спонтанно регрессируют в детстве [20]. Этот факт усложняет прослеживания ПМР в семьях, и в совокупности все вышеперечисленные аспекты затрудняют интерпретацию результатов генетических исследований на начальных стадиях ПМР. Тем не менее, были проведены многочисленные генетические исследования и описаны различные локусы, связанные с развитием первичного ПМР [21]. Самое крупное опубликованное исследование на сегодняшний день использует параметрическую связь при анализе 1062 пациентов из 460 семей как основную модель для изучения одного участка хромосомы 10q26 [22]. Другие исследования выявили связь мутаций в гене *ROBO2* с первичным ПМР [23, 24]. В диагностике генетических синдромов, одним из проявлений которых является ПМР, показана вовлеченность гена *TNXB*, который кодирует внеклеточный матричный белок и экспрессируется в мочевыводящих путях [25]. Носители гетерозиготных вариантов гена *TNXB* были найдены при обследовании семьи с частыми случаями ПМР [26].

Врожденный гидронефроз обуславливается пороками развития мочеточника и может быть связан с нарушением уровня фактора *teashirt-3*, кодируемого геном *TSHZ3*. Этот ген обычно экспрессируется в мезенхимальных клетках в верхней части эмбрионального мочеточника, которые дифференцируются в гладкомышечные клетки. Гомозиготные мутантные по гену *TSHZ3* мыши имеют неразвитые мышцы и неспособные к перистальтике мочеточники [27]. Люди с гетерозиготными делециями *TSHZ3* могут родиться с деформированными мочеточниками и страдать от аутизма, так как данный ген также управляет функциональной дифференцировкой кортикальных нейронов мозга [28].

Несмотря на получение новых данных о генах, связанных с развитием аномалий мочевой системы и определяемых только лишь классическими

Таблица 2 / Table 2

Ключевые гены, детерминирующие развитие САКУТ [13]**Key genes that determine the development of САКУТ [13]**

Ген	Почечный фенотип	Экстрапочечный фенотип
А. Доминантное наследование САКУТ		
<i>BMP4</i>	Почечная гипопластическая дисплазия	«Заячья губа», микроофтальмия
<i>EYA1</i>	Мультикистозная дисплазия почек, почечная аплазия	Глухота, аномалии уха, бронхиальные кисты
<i>GATA3</i>	Почечная дисплазия	Гипопаратиреоидизм, аномалии сердца, иммунодефицит, глухота
<i>HNF1B</i>	Гипопластическая дисплазия почек, единственная почка, подковообразная почка	Сахарный диабет, гиперурикемия, гипомagneзиемия, повышенные печеночные ферменты
<i>KAL1</i>	Агенезия почки	Микропенис, двусторонний крипторхизм, аносмия
<i>PAX2</i>	ПМР, почечная гипоплазия	Колобома зрительного нерва, глухота
<i>RET</i>	Почечная агенезия	Врожденный синдром центральной гиповентиляции, медуллярный рак щитовидной железы, множественная эндокринная неоплазия IIA и IIB, феохромоцитома
<i>ROBO2</i>	ПМР, дефекты пузырно-мочеточникового соединения	Нет
<i>SALL1</i>	Гипопластическая дисплазия почек, агенезия почек	Аномалии конечностей, глаз, заднего прохода
<i>SIX1</i>	Гипопластическая дисплазия почек, ПМР	Глухота, дефекты уха, бронхиальные кисты
<i>SIX2</i>	Гипопластическая дисплазия почек	Нет
<i>SIX5</i>	Гипопластическая дисплазия почек, ПМР	Глухота, дефекты уха, бронхиальные кисты
<i>SOX17</i>	ПМР, обструкция на уровне пузырно-мочеточникового сегмента	Нет
<i>TNXB</i>	ПМР	Гипермобильность суставов
<i>UPK3A</i>	Почечная адисплазия	Дефекты лица и конечностей
<i>WNT4</i>	Гипопластическая дисплазия почек	Гиперандрогенизм, дисплазия надпочечников и легких
<i>CHD1L</i>	Гипопластическая дисплазия почек, ПМР, обструкция на уровне пузырно-мочеточникового сегмента	Нет
<i>DSTYK</i>	Гипопластическая дисплазия почек, обструкция на уровне пузырно-мочеточникового сегмента	Эпилепсия
<i>MUC1</i>	Медуллярная кистозная болезнь почек тип 1	Нет
<i>UMOD</i>	Медуллярная кистозная болезнь почек тип 2	Гиперурикемия
В. Рецессивное наследование САКУТ		
<i>ACE</i>	Отсутствие или неполная дифференцировка проксимальных канальцев	Легочная гипоплазия, аномалии черепа
<i>AGT</i>	Схоже с <i>ACE</i>	Схоже с <i>ACE</i>
<i>AGTR1</i>	Схоже с <i>ACE</i>	Схоже с <i>ACE</i>
<i>REN</i>	Схоже с <i>ACE</i>	Схоже с <i>ACE</i>
<i>FGF20</i>	Двусторонняя агенезия почек	Нет
<i>TRAP1</i>	ПМР, агенезия почек	VACTERL синдром
<i>FRAS1</i>	Агенезия почек	Криптофтальм, пороки развития носа и глотки, умственная отсталость, синдактилия
<i>FREM2</i>	Агенезия почек	Криптофтальм, пороки развития носа и глотки, умственная отсталость, синдактилия

молекулярными методами, в 90% случаев САКУТ наличие патологических мутаций выявить не удастся. В то же время, знание конкретных генетических нарушений, их тип наследования крайне важен при выборе лечения и тактики наблюдения у таких пациентов. Существует необходимость применения новых технологий для выявления генетического статуса пациентов с врожденными аномалиями мочевых путей и почек. Секвенирование нового поколения (NGS) позволяет обнаружить

редкие генетические варианты и протестировать одновременно большое число генов на наличие в них клинически значимых мутаций в короткие сроки в отличие от традиционных молекулярно-генетических методов. Технологии NGS являются не только эффективным методом поиска новых и редких соматических мутаций, но и экономически эффективным методом ДНК-диагностики [14]. Уже сегодня использование панели для гено-типирования 330 генов у 204 неродственных па-

циентов с САКУТ позволило выявить мутации у 18 % пациентов [28].

Кроме того, секвенирование нового поколения позволяет одновременно проанализировать молекулярные нарушения значительного количества генов одного пациента и обнаружить новые гены-кандидаты ВАМП [10, 27]. В 2012 году впервые был проведен таргетированный поиск гомозиготных мутаций, являющихся причиной САКУТ методом WES (Whole-Exome Sequencing) в 232 семьях с данной патологией [28]. В 14 % (32 из 232) семей были выявлены мутации в 22 различных генах, вызывающих изолированный или синдромальный САКУТ, или фенкопии САКУТ. 16 из этих мутаций – новые мутации, ранее не описанные в литературе. У пациентов с изолированным САКУТ были обнаружены мутации в 13 генах (пять рецессивных: *FRAS1*, *TRAP1*, *FREM2*, *ETV4*, *HPSE2* и восемь доминантных: *SALL1*, *SRGAP1*, *ROBO2*, *TBX18*, *HNF1B*, *NR1P1*, *GATA3*, *GREB1L*) из 40 генов, известных как вызывающие изолированные САКУТ. Кроме того, обнаружили шесть моногенных причин синдромального САКУТ у пациентов с соответствующим синдромным фенотипом ВАМП (три рецессивных: *FAT4*, *CTU2*, *TRPS1* и три доминантных: *ACTG1*, *KMT2D*, *KAT6B*) [29].

Установлено, что существуют этнические различия по спектру генов, вовлеченных в развитие врожденных аномалий мочевых путей и почек. На сегодняшний день наиболее перспективной является стратегия: исследование полного экзона пациентов и на основе полученных данных разработка диагностической панели.

Таким образом, требуются дальнейшие клинические, молекулярно-генетические исследования у детей с врожденными аномалиями почек и мочевых путей для более глубокого понимания основы этих заболеваний.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES\

- Yerkes E, Nishimura H, Miyazaki Y et al. Role of angiotensin in the congenital anomalies of the kidney and urinary tract in the mouse and the human. *Kidney Int* 1998;54(67):75–77. doi: 10.1046/j.1523-1755.1998.06715.x
- Yosypiv I. Congenital anomalies of kidney and urinary tract: Genetic disorder? *Int J Nephrology* 2012;2012:909–913. doi: 10.1155/2012/909083
- Кутырло ИЭ, Савенкова НД. САКУТ-синдром у детей. *Нефрология* 2017;21(3):18–24. doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-18-24
- Kutyrla IE, Savenkova ND. CAKUT-syndrome in children. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(3):18–24. (In Russ.)
- Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney diseases in children. *Pediatr Nephrol* 2012;27(3):363–373. doi: 10.1007/s00467-011-1939-1
- Байко СВ, Сукало АВ. Заместительная почечная терапия (ЗПТ) у детей в Республике Беларусь 2007–2016 гг. Анализ антропометрических данных пациентов на диализе и после трансплантации почки (Отчет по данным национального детского регистра ЗПТ). *Нефрология и диализ* 2018;20(1):25–40. doi: 10.28996/1680-4422-2018-1-25-40
- Baiko SV, Sukalo AV. Renal replacement therapy (RRT) for children in Belarus 2007–2016. Analysis of anthropometric data of patients on dialysis and after kidney transplantation (Report of National Pediatric RRT Registry). *Nephrology and Dialysis* 2018;20(1):25–40. (In Russ.)
- Gong Y, Zhang Y, Shen Q et al. Early detection of congenital anomalies of the kidney and urinary tract: cross-sectional results of a community-based screening and referral study in China. *BMJ OPEN* 2018;8(5):e020634. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020634
- Yu M, Tan L, Chen J et al. Intrauterine low-protein diet disturbs metanephric gene expression and induces urinary tract developmental abnormalities in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2019;513(3):732–739. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.04.057
- Yu M, Tan L, Li Y et al. Intrauterine low-protein diet aggravates developmental abnormalities of the urinary system via the Akt/Creb3 pathway in Robo2 mutant. *Am J of Physiol Renal Physiol* 2020;318(1):43–52. doi: 10.1152/ajprenal.00405.2019
- Rao J, Liu X, Mao J et al. Genetic spectrum of renal disease for 1001 Chinese children based on a multicenter registration system. *Clinical genetics* 2019;96(5):402–410. doi: 10.1111/cge.13606/v2/review1
- Renkema KY, Winyard PJ, Skovorodkin IN et al. Novel perspectives for investigating congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(12):3843–3851. doi: 10.1093/ndt/gfr655
- Danziger P, Berman DR, Luckritz K et al. Severe congenital anomalies of the kidney and urinary tract: epidemiology can inform ethical decision-making. *Journal of Perinatology* 2016;36(11):954–959. doi: 10.1038/jp.2016.107
- Amelie T, van der Ven, Vivante A, Hildebrandt F. Novel Insights into the Pathogenesis of Monogenic Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. *Am Soc Nephrol* 2018;29(1):36–50. doi: 10.1681/asn.2017050561
- Гарманова ТН. Генетические причины врожденных заболеваний почек и верхних мочевыводящих путей. Обзор литературы. *Экспер и клин урология* 2016;2:118–124
- Garmanova TN. Genetic causes of congenital diseases of the upper urinary tract. Literature review. *Experimental and clinical urology (Moscow)* 2016;2:118–124. (In Russ.)
- Bekheirnia MR, Bekheirnia N, Bainbridge MN et al. Whole-exome sequencing in the molecular diagnosis of individuals with congenital anomalies of the kidney and urinary tract and identification of a new causative gene. *Genet Med* 2017;19(4):412–420. doi: 10.1038/gim.2016.131
- Boualia K, Gaitan J, Murawski I et al. Vesicoureteral reflux and other urinary tract malformations in mice compound heterozygous for Pax2 and Emx2. *PLoS One* 2011;6(6):e21529. doi: 10.1371/journal.pone.0021529
- Васильев АО, Говоров АВ, Пушкарь ДЮ. Эмбриональные аспекты врожденных аномалий почек и мочевых путей (САКУТ-синдром). *Вестник урологии* 2015;2:47–60
- Vasilyev AO, Govorov AV, Pushkar DY. Embryological aspects of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Urology Herald (Moscow)* 2015;(2):47–60. (In Russ.)
- Hou X, Chen X, Wang Y. The role of Pax2 in regulation of kidney development and kidney disease. *Yi Chuan* 2011;33(9):931–938. doi: 10.3724/sp.j.1005.2011.00931
- Renkema K, Verhaar M, Knoers N. Diabetes-Induced Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT): Nurture and Nature at Work? *Am J of Kidney diseases* 2015;6:644–646. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.02.320
- Williams G, Fletcher JT, Alexander SI, Craig JC. Vesicoureteral reflux. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:847–862. doi: 10.1681/ASN.2007020245
- Smellie J, Barratt TM, Chantler C et al. Medical versus

surgical treatment in children with severe bilateral vesicoureteric reflux and bilateral nephropathy: a randomised trial. *Lancet* 2001;357:1329–1333. doi: 10.1016/s0140-6736(00)04520-7

21. Darlow JM, Dobson MG, Darlay R et al. A new genome scan for primary nonsyndromic vesicoureteric reflux emphasizes high genetic heterogeneity and shows linkage and association with various genes already implicated in urinary tract development. *MolGenet Genomic Med* 2014;2:7–29. doi: 10.1002/mgg3.22

22. Darlow JM, Darlay R, Dobson MG et al. Genome-wide linkage and association study implicates the 10q26 region as a major genetic contributor to primary nonsyndromic vesicoureteric reflux. *Sci Rep* 2017;7(1):14595. doi: 10.1038/s41598-017-15062-9

23. Lu W, van Eerde AM, Fan X et al. Disruption of ROBO2 is associated with congenital anomalies of kidney and urinary tract and confers risk of vesicoureteric reflux. *Am J Hum Genet* 2007;80:616–632. doi: 10.1086/512735

24. Bertoli-Avella AM, Conte ML, Punzo F et al. ROBO2 gene variants are associated with familial vesicoureteral reflux. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:825–831. doi: 10.1681/ASN.2007060692

25. Woolf AS, Lopes FM, Ranjzad P, Roberts NA. Congenital Disorders of the Human Urinary Tract: Recent Insights From Genetic and Molecular Studies. *Front Pediatr* 2019;11(7):2296–2360. doi: 10.3389/fped.2019.00136

26. Elahi S, Homstad A, Vaidya H et al. Rare variants in tenascin genes in a cohort of children with primary vesicoureteric reflux. *Pediatr Nephrol* 2016;31:247–253. doi: 10.1007/s00467-015-3203-6

27. Saisawat P, Tasic V, Vega-Warner V et al. Identification of two novel CAKUT-causing genes by massively parallel exon resequencing of candidate genes in patients with unilateral renal agenesis. *Kidney Int* 2012;81(2):196–200. doi: 10.1038/ki.2011.315

28. Heidet L, Morinière V, Henry C et al. Targeted Exome Sequencing Identifies PBX1 as Involved in Monogenic Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(10):2901–2914. doi: 10.1681/asn.2017010043

29. van der Ven AT, Connaughton DM, Iyell H et al. Whole-Exome Sequencing Identifies Causative Mutations in Families with Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. *J Am Soc Nephrol* 2018;29(9):2348–2361. doi: 10.1681/ASN.2017121265

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

Проф., академик Сукало Александр Васильевич, д-р мед. наук

220116, Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83. Белорусский государственный медицинский университет, 1-я кафедра детских болезней, заведующий кафедрой. Тел.: +375(17)369-57-61; E-mail: kafedra.pediatric@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3453-1630

Проф., академик Кильчевский Александр Владимирович, д-р биол. наук

220072, Беларусь, г. Минск, ул. Академическая, д. 27. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, лаборатория экологической генетики и биотехнологии, заместитель председателя Президиума НАН Беларуси. Тел.: +375(17)284-19-46; E-mail: kilchev@presidium.bas-net.by. ORCID: 0000-0002-0175-9786

Мазур Оксана Чеславовна

220072, Беларусь, г. Минск, ул. Академическая, д. 27. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, лаборатория экологической генетики и биотехнологии, научный сотрудник. Тел.: +375(17)284-19-18; E-mail: terezia@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6093-4548

Шевчук Иван Валерьевич

220020, Беларусь, г. Минск, ул. Нарочанская, д. 17. 2-я городская детская клиническая больница г. Минска, отделение анестезиологии и реанимации, врач-анестезиолог-реаниматолог. Тел.: +375(17)369-51-62; E-mail: shevchuk2004@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4176-7358

Михаленко Елена Петровна, канд. биол. наук

220072, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Академическая, д. 27. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, лаборатория экологической генетики и биотехнологии, ведущий научный сотрудник. Тел.: +375(17)284-19-18; E-mail: mihalenko75@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4543-2862

Доц. Байко Сергей Валерьевич, д-р мед. наук

220016, Беларусь, Минск, пр. Дзержинского, д. 83. Белорусский государственный медицинский университет, 1-я кафедра детских болезней, доцент. Тел.: +375(17)250-37-61; E-mail: baiko@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5860-856X

About the authors:

Prof., Academic Alexander V. Sukalo, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 220116, Belarus, Minsk, av. Dzerzhynskogo 83. Belarussian State Medical University, 1st Department of Pediatrics, Chief. Phone: +375(17)369-57-61; E-mail: kafedra.pediatric@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3453-1630

Prof., Academic Alexander V. Kilchevsky, PhD

Affiliations: 220072, Belarus, Minsk, Akademicheskaya st., 27. The Institute of Genetics and Cytology of the Belarusian National Academy of Sciences, Laboratory of Environmental Genetics and Biotechnology. Phone: +375(17)284-19-46; E-mail: kilchev@presidium.bas-net.by. ORCID: 0000-0002-0175-9786

Oksana C. Mazur

Affiliations: 220072, Belarus, Minsk, Akademicheskaya st., 27. The Institute of Genetics and Cytology of the Belarusian National Academy of Sciences, Laboratory of Environmental Genetics and Biotechnology. Phone: +375(17)284-19-18; E-mail: terezia@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6093-4548

Ivan V. Shevchuk

Affiliations: 220020, Belarus, Minsk, Narochanskaya st., 17. 2nd City Children's Clinical Hospital, Intensive Care Unit. Phone: +375(17)369-51-62; E-mail: shevchuk2004@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4176-7358

Alena P. Mikhlenka, PhD

Affiliations: 220072, Belarus, Minsk, Akademicheskaya st., 27. The Institute of Genetics and Cytology of the Belarusian National Academy of Sciences, Laboratory of Environmental Genetics and Biotechnology. Phone: +375(17)284-19-18; E-mail: mihalenko75@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4543-2862

Associate Professor Sergey V. Baiko, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 220016, Belarus, Minsk, Dzerzhinskogo av., 83. Belarussian State Medical University, 1st Department of Pediatrics. Phone: +375(17)250-37-61; E-mail: baiko@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5860-856X

Поступила в редакцию: 10.02.2020

Принята в печать: 19.03.2020

Article received: 10.02.2020

Accepted for publication: 19.03.2020

© Н.Д. Савенкова, 2020
УДК 616.61-008.6-056.7-053.2-053.8

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-15-27

*Н.Д. Савенкова**

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ПЕДИАТРИЧЕСКИХ И ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

Кафедра факультетской педиатрии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Данные литературы свидетельствуют: в результате достижений медицинской генетики установлен патогенез стероидорезистентного изолированного и синдромального нефротического синдрома у педиатрических и взрослых пациентов. Клинико-генетические особенности наследственного изолированного или синдромального нефротического синдрома у педиатрических и взрослых пациентов обусловлены мутациями генов, кодирующих основные компоненты гломерулярной базальной мембраны, щелевой диафрагмы, структурные и функциональные белки подоцита. Устанавливают клинические проявления при наследственном нефротическом синдроме у педиатрических и взрослых пациентов в возрасте от 0 до 70 лет, прогрессирование в терминальную почечную недостаточность от 5 мес до 75–80 лет в зависимости от генетических и клинико-морфологических особенностей. Молекулярно-генетическое исследование при стероидорезистентном изолированном и синдромальном нефротическом синдроме, проведенное до начала цитостатической терапии и биопсии почки у педиатрических и взрослых пациентов, имеет важное клиническое значение для принятия решений о целесообразности биопсии почки и иммуносупрессивной терапии, оценки скорости прогрессирования в терминальную почечную недостаточность, выбора иммуносупрессивной терапии перед трансплантацией почки. Стоящая перед отечественной нефрологией проблема ранней диагностики наследственного изолированного и синдромального нефротического синдрома у педиатрических и взрослых пациентов должна быть решена путем внедрения в нефрологическую практику молекулярно-генетического тестирования.

Ключевые слова: наследственный изолированный и синдромальный нефротический синдром, стероидочувствительный и стероидорезистентный нефротический синдром, генетическое исследование, дети и взрослые

*N.D. Savenkova**

THE HEREDITARY NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN AND ADULTS

Department of Faculty Pediatrics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

ABSTRACT

Literature data indicate that as a result of achievements in medical genetics, the pathogenesis of the development of hormone-resistant isolated and syndromal nephrotic syndrome in pediatric and adult patients has been established. Clinical and genetic features of hereditary isolated or syndromal nephrotic syndrome in pediatric and adult patients are caused by mutations of genes encoding the main components of the glomerular basal membrane, slit diaphragm, structural and functional proteins of the podocyte. Clinical manifestations of hereditary nephrotic syndrome in pediatric and adult patients aged 0 to 70 years, progression to terminal renal failure from 5 months to 75–80 years, depending on genetic and clinical and morphological features, are established. Molecular Genetic testing in steroid-resistant isolated and syndromal nephrotic syndrome conducted before the start of cytostatic therapy and kidney biopsy in pediatric and adult patients is of important clinical significance for making decisions about the feasibility of kidney biopsy and immunosuppressive therapy evaluating the rate of progression to terminal renal failure, and choosing immunosuppressive therapy before kidney transplantation. The problem of early diagnosis of hereditary isolated and syndromal nephrotic syndrome in paediatric and adult patients facing domestic nephrology should be solved by the introduction of molecular genetic testing in nephrological practice.

Keywords: hereditary isolated and syndromal nephrotic syndrome, steroid-resistant and steroid-sensitive nephrotic syndrome, genetic research, children and adults

Для цитирования: Савенкова Н.Д. Наследственный нефротический синдром у педиатрических и взрослых пациентов. *Нефрология* 2020;24(3):15-27. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-15-27

For citation: Savenkova N.D. The hereditary nephrotic syndrome in children and adults. *Nephrology* (Saint-Petersburg) 2020;24(3):15-27. (In Russ.) doi:10.36485/1561-6274-2020-24-3-15-27

*Савенкова Н.Д. 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: +7(812)416-52-86; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9415-4785

*N.D. Savenkova, 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya st. 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Department of Faculty Pediatrics. Phone: +7(812)416-52-86; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9415-4785

Наследственный нефротический синдром (НС) является общей проблемой педиатрии, нефрологии, генетики. В результате генетических исследований, проведенных в конце XX и начале XXI века, приведено доказательство наследственной природы в большинстве случаев гормонорезистентного НС у педиатрических и взрослых пациентов.

Целью обзора являются обобщение имеющихся в литературе сведений о клинико-генетических особенностях наследственного НС, расширение представления педиатров и нефрологов о течении, исходе наследственного НС у пациентов детского и взрослого возраста.

В научной и клинической педиатрической нефрологии наступила эпоха медицинской генетики. На основании изучения мутаций генов и реализации полученной информации от гена – к клиническому признаку описаны клинико-генетические особенности наследственного изолированного и синдромального НС у детей, обусловленного мутациями генов, кодирующих основные компоненты клубочкового фильтра: гломерулярной базальной мембраны (ГБМ), щелевой диафрагмы, структурные и функциональные белки подоцита [1–5].

Большинство публикаций последних лет посвящены изучению генотип-фенотип корреляциям при моногенном НС, обусловленном присутствием мутаций в одном гене, у педиатрических пациентов. В результате выявления мутации генов, кодирующих основные компоненты внеклеточного матрикса ГБМ и щелевой диафрагмы, структурных и функциональных белков подоцитарных клеток, получена фундаментальная информация о патогенезе стероидорезистентного НС у детей. Выявлена вариабельность клинического фенотипа при моногенном НС у детей [1–6].

Реже предметом специального обсуждения являлся наследственный НС у взрослых пациентов [1, 5, 7, 8].

О. Boyer, К. Tory, Е. Machuca and С. Antignac (2016) [1] с учетом данных литературы и результатов собственных исследований характеризуют особенности аутосомно-рецессивного и аутосомно-доминантного изолированного и синдромального наследственного НС с типичной гистологией, мутацией гена, возраста к началу клинических проявлений и исходу в хроническую болезнь почек (ХБП) у детей и взрослых. S. Weber (2016) [5] представляет генетические нарушения при гормонорезистентном НС с ран-

ним и поздним началом у пациентов в детском и взрослом возрасте. Оценка генов Менделевского НС для доказательства аллелей риска или олигогенности, которые объясняют наследуемость, была проведена The Nephrotic Syndrome Study Network (NEPTUNE) у 300 пациентов с моногенным НС, из них 98 детей [7]. О. Boyer, G. Dorval, A. Servais (2017) [8] в обзоре литературы показали особенности подоцитопатий у взрослых пациентов.

Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)/Менделевское наследование у человека. An online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders/электронный каталог генов и генетических заболеваний – общедоступная база, имеет открытый доступ, широко востребован учеными и практикующими нефрологами потому, что представляет информацию о генах, ответственных за развитие наследственного изолированного и синдромального НС, и характеристику фенотипа. Гены и фенотип обозначены по номерам [4].

В педиатрической нефрологии принято определять НС у детей как симптомокомплекс, включающий протеинурию $1 \text{ г/м}^2/\text{сут}$ или $40 \text{ мг/м}^2/\text{ч}$ (у взрослых пациентов 3 г/сут), гипоальбуминемию $\leq 25 \text{ г/л}$, гиперлипидемию, отеки периферические, полостные и степени анасарки. В педиатрической нефрологии по ответу на стероидную терапию принято выделять НС гормоночувствительный (нормализация анализов мочи и наступление ремиссии в течение 8 нед стандартной преднизолонотерапии в дозе $60 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ или 2 мг/кг/сут), гормонорезистентный (отсутствуют нормализация анализов мочи и ремиссия в течение 8 нед стандартной переднизолонотерапии в дозе $60 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ или 2 мг/кг/сут).

НС встречается с частотой 2–7 на 100 000 детей первого года жизни и 16 на 100 000 детей до 16 лет [1–3, 5].

Наследственный НС у детей проявляется изолированным симптомокомплексом при первичном заболевании собственно почек или синдромальным НС в структуре редкого наследственного заболевания с поражением других органов и систем [1–10]. Эпидемиология и патогенез наследственного НС у детей и взрослых активно изучаются. По данным литературы, клинические проявления при наследственном НС манифестируют у пациентов как в детском, так и взрослом возрасте [1–8]. У детей и взрослых пациентов с наследственным НС, как правило, устанавливают стероидную резистентность, реже стероидную чувствительность [1–6, 8].

Изолированный и синдромальный НС у детей первого года классифицируют как врожденный НС, манифестирующий с момента рождения до 3 мес жизни, и инфантильный НС, проявляющийся с 4 мес до 12 мес [2].

Стероидную резистентность у детей первого года жизни с изолированным НС диагностируют в 66% случаев, мутационный скрининг выявляет мутации генов NPHS1, NPHS2, WT1, LAMB2, PLCE1, LMX1B, TRPC6, ACTN4, ADCK4, COQ2, COQ6, COQ10 [1–6, 10]. Мутационный скрининг при ВНС у детей в более 75% случаев выявляет мутации в одном из 5 генов: NPHS1, NPHS2, WT1, LAMB2, PLCE1 [1–6, 10, 11].

По данным A. Trautmann et al., PodoNet регистра [10], у 1655 детей манифестировал стероидорезистентный НС в первые 5 лет жизни в 64%, ВНС в 6%. Мутационный скрининг, проведенный у 1167 детей, выявил в 23,6% мутации генов NPHS2 (138), WT1(48), NPHS1(41).

Частота стероидной резистентности и мутационного скрининга у взрослых пациентов с моногенным НС изучается. Обзор литературы, представленный O. Boyer, G. Dorval, A. Servais (2017) [8], сосредоточен на генотип–фенотип корреляциях при моногенных подоцитопатиях у взрослых пациентов. Авторы подчеркивают, что список генов, мутировавших при наследственных подоцитопатиях, постоянно пополняется и на сегодняшний день насчитывает более 40 генов [8].

R. Preston, H. Stuart, R. Lennon (2019) приводят частоту мутаций подоцит-ассоциированных протеинов в 30% стероидорезистентного НС у детей [3]. По данным литературы, более 50 моногенных мутаций ответственны за развитие строидорезистентного НС у детей и взрослых [1–8].

По данным литературы, возраст пациентов к моменту первых клинических проявлений наследственного НС составляет от 0 до 70 лет, к моменту прогрессирования наследственного НС в терминальную ПН – от 5 мес до 75–80 лет [1–6, 8]. Стероидорезистентный наследственный НС характеризуется медленным или быстрым прогрессированием в терминальную почечную недостаточность (ПН) у пациентов в детском или взрослом возрасте [1–6, 8, 10]. Скорость прогрессирования в терминальную ПН у детей и взрослых зависит от генетических и клинко-морфологических особенностей наследственного изолированного или синдромального НС [1–6, 8].

Аутосомно-рецессивный и аутосомно-доминантный стероидорезистентный и стероид-

дочувствительный изолированный нефротический синдром

Нефротический синдром (NPHS1) вследствие мутаций гена NPHS1 (MIM 256300)

Ген NPHS1 (MIM 602716), локализованный на хромосоме 19q13.12, кодирует нефрин-главный компонент щелевой диафрагмы клубочкового фильтра [1–6, 10, 11]. H. Jalanko, C. Holmberg (2016) отмечают, что известно более 250 мутаций гена NPHS1 [2]. Диагностируют НС у детей от 0 до 10 лет, чаще у новорожденных с отеками степени анасарки, протеинурией и гематурией. Устанавливают при гистологическом исследовании почечных биоптатов ФСГС или минимальные изменения, при электронной микроскопии с иммуногистохимическим исследованием отсутствие экспрессии нефрина в щелевой диафрагме и четкой визуализации филаментов диафрагмы [1–3, 5–10].

Гестоз беременных, преждевременные роды, высокий уровень альфа-фетопротеина в материнской крови и амниотической жидкости, при рождении ребенка большая отечная плацента (25–50% массы тела новорожденного), окрашенные меконием околоплодные воды, протеинурия, отеки являются характерными особенностями врожденного НС финского типа вследствие мутации гена NPHS1 [1, 2, 6, 10, 11]. Мутация гена NPHS1 является наиболее частой среди педиатрических пациентов с НС [1–3, 5, 6, 10, 11]. Помимо частых вариантов мутации гена NPHS1 с манифестацией ВНС и ИНС, дебют аутосомно-рецессивного НС у детей встречается до 10 лет [1–3, 5, 6, 10, 11]. Возраст детей к моменту прогрессирования НС в терминальную ПН составляет от 5–7 мес до 15 лет [1–3, 6].

Нефротический синдром (NPHS2) вследствие мутаций гена NPHS2 (MIM 600995)

Ген NPHS2 (PDCN MIM 604766), картированный на хромосоме 1q25.2, кодирует подоцин-интегральный мембранный белок, участвующий в структурной организации щелевой диафрагмы, соединяет компоненты щелевой диафрагмы и цитоскелета ножек подоцита [1–6]. Дебют изолированного НС, обусловленного мутациями гена PDCN, возникает у детей с рождения до 10 лет [1–6]. Мутации гена PDCN обнаруживают у детей при врожденном НС, проявляющимся с момента рождения до 3 месяцев жизни, и инфантильном НС, возникающем с 4 до 12 мес. Морфологические изменения классифицируют как минимальные изменения, ФСГС [1–6, 8]. Мутации гена PDCN вызывают аутосомно-рецессивную форму семейно-

го НС с ФСГС [1–6, 8]. Известны случаи стероидчувствительного варианта НС с минимальными изменениями [1–3]. У детей с НС, обусловленным мутациями гена NPHS2, отмечают частичную или полную чувствительность к терапии преднизолоном или циклоспорином [1–5, 8]. Возраст детей и взрослых пациентов со стероидрезистентным НС вследствие мутации гена NPHS2 (PDCN) к моменту развития терминальной ПН составляет от 2 до 50 лет [1–3, 8].

Нефротический синдром (NPHS3) вследствие мутаций гена PLCE1 (MIM 610725)

Ген PLCE1 (MIM 1608414) картирован на хромосоме 10q23.33, кодирующий phospholipase C epsilon 1/фосфолипазу C epsilon 1, экспрессируемую в подоцитах [1–6, 12]. В результате мутации гена PLCE1 экспрессия подоцина и нефрина в щелевой диафрагме уменьшается [1–6, 12]. Тип наследования НС аутосомно-рецессивный. Возраст детей к началу клинических проявлений изолированного НС вследствие мутации гена PLCE1 от 0 до 8 лет [1–6, 10, 12]. Морфологические изменения при ВНС и ИНС характеризуют как диффузный мезангиальный склероз (ДМС) или ФСГС [1–6, 10]. При ВНС с ДМС альфа-фетопроtein не повышается в материнской крови и амниотической жидкости, плацента при рождении ребенка не отекает [1–6, 12]. Наследственный НС с ДМС или ФСГС, обусловленный мутацией гена PLCE1, у детей характеризуется частичной чувствительностью к иммуносупрессивной терапии с сохранной функцией почек или гормонорезистентностью [1–6, 12]. При гормонорезистентном НС развитие терминальной ПН констатируют у детей в возрасте от 5 мес до 12 лет [1].

Нефротический синдром вследствие мутаций гена CRB2 (MIM 609720)

Ген CRB2, картированный на хромосоме 9q33.3, кодирует протеин Crumbs homolog protein 2, экспрессируемый в щелевой диафрагме [1–4, 13]. Изолированный НС с аутосомно-рецессивным типом наследования манифестирует у новорожденных, грудных и детей дошкольного возраста, морфологически классифицируемый как ФСГС, резистентный к преднизолонотерапии, прогрессирует в ХБП [1–6, 13].

Нефротический синдром вследствие мутаций гена CD2AP (MIM 607832)

Аутосомно-рецессивный и аутосомно-доминантный НС, обусловленный мутациями гена CD2AP (MIM 604241), картированного на хромосоме 6p12.3, кодирующего CD-2 associated protein/C2-ассоциированный протеин, возникает у

грудных детей и взрослых пациентов [1–5, 14, 15]. CD-2 ассоциированный протеин экспрессирован в щелевой диафрагме, необходим для соединения нефрина с цитоскелетом подоцита [1–5, 14, 15]. При микроскопии почечных биоптатов пациентов с НС обнаруживают ФСГС, при электронной микроскопии выявляют потерю целостности ножек подоцитов и структуры щелевой диафрагмы [1–5, 14]. Вследствие мутации гена нарушается структура и функция щелевой диафрагмы, что приводит к развитию у детей гормонорезистентного НС с ФСГС, прогрессирующего в терминальную уремию [1–5]. У взрослых пациентов диагностируют с поздним началом НС с ФСГС, прогрессирующий в ХБП [5].

Нефротический синдром (NPHS5) вследствие мутаций гена LAMB2 (MIM 614199)

Ген LAMB2 (MIM 150325), кодирующий Laminin $\beta 2$ / ламинин $\beta 2$, картирован на хромосоме 3p21.31 [1–4]. Мутации гена LAMB2 обуславливают развитие аутосомно-рецессивного изолированного ВНС или ИНС с ФСГС или ДМС [1–5]. Изолированный ВНС прогрессирует в терминальную ПН у детей в возрасте от 0 до 6 лет [1–6].

Нефротический синдром вследствие мутаций гена FAT1 (MIM 600976)

НС, обусловленный мутацией гена FAT1 (MIM 600976), имеет аутосомно-рецессивный тип наследования [1–4, 16]. Ген FAT1, картированный на хромосоме 4q35.2, кодирует протеин FAT atypical cadherin1/FAT1- атипичный кадгерин, экспрессируемый в щелевой диафрагме [1–4, 16]. В результате мутации гена FAT1 нарушается структура и функция щелевой диафрагмы, у детей манифестирует гормонорезистентный НС с морфологической картиной ФСГС [1, 3, 16].

Нефротический синдром вследствие мутаций гена PAX2 (MIM 616002, 120330)

Как известно, мутации PAX2 гена выявляют у пациентов с Sakai и Renal-Coloboma синдромами [1–4, 17]. PAX2 ген (MIM 167409), кодирующий Paired box protein 2/, картирован на хромосоме 10q24.31 [1–4]. O. Boyer et al. (2016, 2017) [1, 8], R.Preston et al. (2019) [3] указывают на развитие протеинурии или изолированного стероидорезистентного НС с ФСГС, обусловленного аутосомно-доминантной мутацией PAX2 гена, у пациентов в возрасте от 7 до 68 лет. M. Barua et al. (2014) [17] описали мутацию PAX2 гена у взрослых пациентов с изолированным НС с ФСГС. A. Vivante et al. (2019) выявили мутации PAX2 гена (5,2%) у детей в 57 семьях с аутосомно-доминантным стероидорезистентным НС с ФСГС [18]. Возраст

пациентов к моменту прогрессирования стероидорезистентного НС с ФСГС в терминальную ПН составляет 30–58 лет [1].

Нефротический синдром (NPHS12) вследствие мутаций гена NUP93 (MIM 615573)

NUP93 ген (MIM 614351) картирован на хромосоме 16q13[4]. Гомозиготные и гетерозиготные мутации NUP93 гена обуславливают развитие стероидорезистентного НС у детей. M. Bezdicka et al. (2018) [19] у детей выявили мутации генов NPHS2 (15%), WT (9,5%), NUP93 (5,4%), обуславливающих развитие стероидорезистентного НС. У детей со стероидорезистентным НС с ФСГС, обусловленным мутацией гена NUP93, отмечено прогрессирование в ХБП в возрасте до 7 лет [1].

Нефротический синдром (NPHS9) вследствие мутаций гена COQ8B (MIM 615573)

Мутация гена ADCK4 (COQ8B, MIM 615567), картированного на хромосоме 19.q13.2, вовлеченного в биосинтез коэнзима Q 10, была идентифицирована в семьях с аутосомно-рецессивным изолированным стероидорезистентным НС с ФСГС или ДМС, манифестирующим в неонатальном, грудном и взрослом возрасте [8, 18]. CoQ 10 является компонентом дыхательной цепи митохондрий, участвует в энергетическом метаболизме подоцитарных клеток [1–5].

В публикации M. Atmaca et al. (2017) [20] представлены новые данные о выявлении у подростков с протеинурией, не достигающей степени НС, неизвестной этиологии ХБП или терминальной ПН мутации гена ADCK4. Терапия препаратами коэнзима Q 10 дает эффект снижения протеинурии [20]. Как считает S. Weber (2016) [5], митохондриальные нарушения биосинтеза коферментов Q 10 несут в себе потенциал фармакологического лечения, приводящего к снижению протеинурии при гормонорезистентном НС.

F. Wang et al. (2017) [21] выявили мутацию гена ADCK4 у 120 детей от 0 до 17 лет со стероидорезистентным НС в 6,67% случаев. Мутации гена ADCK4 (гена COQ8B, MIM 615567) описаны у детей, подростков и взрослых пациентов с изолированным НС без экстраренальных проявлений (таких как мышечная гипотония, неврологические расстройства, тугоухость) с прогрессированием через несколько лет в терминальную ПН [1, 5, 8].

Нефротический синдром вследствие мутации гена LMX1B (MIM 161200)

Мутации гена LMX1B были выявлены у пациентов с изолированным НС с FSGS в родословных с аутосомно-доминантным типом наследования, протекающего без клинических признаков

Nail – Patella синдрома [1, 22, 23]. НС с ФСГС вследствие мутации гена LMX1B резистентен к стероидной терапии у педиатрических и взрослых пациентов [1, 8, 12, 22, 23].

Y. Harita et al. (2017) [22], N.K. Andeen et al. (2018) [23] описали мутацию гена LMX1B у пациентов детского и взрослого возраста с наследственным гормонорезистентным НС с ФСГС, не имевших экстраренальных признаков артро-остео-онихо-дисплазии (Nail – Patella синдрома), с прогрессированием в ХБП в 3 поколениях семьи. Возраст пациентов к моменту манифестации изолированного НС с ФСГС, обусловленного мутацией LMX1B, составляет 5–70 лет, прогрессирования в ХБП 28–70 лет [1, 8, 22, 23].

Нефротический синдром вследствие мутаций гена MYO1E (MIM 601479)

Аутосомно-рецессивный НС вследствие мутаций гена MYO1E (MIM 614131), картированного на хромосоме 15q 22.22, кодирующего миозин 1E, манифестирует у детей в грудном и дошкольном возрасте [1–4]. Миозин 1E участвует в организации актинового цитоскелета подоцитов [2]. Морфологические изменения гормонорезистентного НС с мутацией гена MYO1E характеризуются как ФСГС. НС вследствие мутации гена MYO1E прогрессирует в терминальную ПН у детей в возрасте 6–13 лет [1–3].

Нефротический синдром вследствие мутаций гена ARHGAP24 (MIM 610586)

Ген ARHGAP24 (MIM 610586), картированный на хромосоме 4q21.2-q21.3, кодирует Rho-GTPase-activating protein 24/ Rho-GTPase активирующий протеин 24, локализованный в подоцитах [1–4]. Мутация гена ARHGAP24 у педиатрических и взрослых пациентов приводит к развитию с аутосомно-доминантным типом наследования гормонорезистентного НС с ФСГС. Прогрессирование в терминальную ПН устанавливают у пациентов в возрасте от 12 до 29 лет [1].

Нефротический синдром (NPHS4) вследствие мутаций гена WT1 (MIM 256370)

Мутации гена WT1 (MIM-607102) – супрессора опухоли Вильмса, картированного на хромосоме 11p13, кодирующего wilms tumor protein/ wilms tumor протеин, у детей приводят к развитию изолированных ВНС или ИНС с аутосомно-рецессивным типом наследования [1–5]. НС вследствие мутации гена WT1 проявляется у новорожденных и грудных детей изолированным симптомокомплексом с морфологической картиной ДМС [1–5]. По ответу на терапию предположительно изолированный НС вследствие мутации

гена WT1 у детей является гормонорезистентным. Прогрессирует стероидорезистентный НС в терминальную ПН у детей в раннем и школьном возрасте [1–3, 5].

Нефротический синдром (NPHS5) вследствие мутаций гена LAMB2 (MIM 614199)

Ген LAMB2 (MIM 150325), картированный на хромосоме 3p21.31, кодирует Laminin $\beta 2$ subunit/ субстанцию $\beta 2$ ламинина – компонента ГБМ [1–4]. Мутационный скрининг у детей выявляет мутации гена LAMB2, который обуславливает развитие аутосомно-рецессивного НС с ДМС без признаков патологии органов зрения [1–8]. Клиническая манифестация стероидорезистентного НС отмечена у детей в возрасте от 0 до 6 лет с прогрессированием в ХБП до 20 лет [1, 3, 8].

Нефротический синдром (NPHS6) вследствие мутаций гена PTPRO (MIM 614196)

Гена PTPRO (MIM 600579), картированный на хромосоме 12p12.3, кодирует Protein–tyrosine phosphatase-RO/ тирозин фосфатаза-RO протеин [1, 3, 4]. В результате мутации гена у детей в возрасте от 5 до 14 лет возникает с аутосомно-рецессивным типом наследования, стероидорезистентный НС с ФСГС или с минимальными изменениями [1, 3, 4].

Нефротический синдром вследствие мутаций гена ACTN4 (MIM 603278)

Аутосомно-доминантный НС вследствие мутации гена ACTN4 (MIM 604638), картированного на хромосоме 19q13.2 и кодирующего α -Actinin-4/ α -актин-4, манифестирует у пациентов в возрасте от 3 до 54 лет [1–4, 8]. Как известно, α -Actinin-4 экспрессирован в подоцитах.

О. Boyer et al. (2016, 2017) [1, 8] полагают, что мутации гена ACTN4 оказывают эффект сродства α -актина-4 к актину и / или индукции образования агрегатов актина вокруг ядра с последующим ухудшением подвижности подоцитов. Мутация гена ACTN4 приводит к развитию подоцитопатии с ФСГС, клинически характеризующейся протеинурией или НС, стероидной резистентностью и исходом в терминальную ПН у детей и взрослых в возрасте 3–59 лет [1, 8]. Подоцитопатия с протеинурией и НС вследствие мутации гена ACTN4 с манифестацией у взрослых пациентов прогрессирует в терминальную ПН до 60-летнего возраста [8].

Нефротический синдром вследствие мутаций гена TRPC6 (MIM 603965)

Мутации гена TRPC6 (MIM 603652), локализованного на хромосоме 11q22.1, кодирующего Transient receptor potential channel C6/ переходный рецептор потенциального канала C6, приводят к

развитию стероидорезистентного НС с ФСГС с аутосомно-доминантным типом наследования у детей и взрослых пациентов [1–4]. Устанавливают начальные проявления протеинурии и НС с ФСГС и артериальной гипертензией у детей в возрасте от 0 до 18 лет с прогрессированием в терминальную ПН в возрасте 2–75 лет [1, 5, 8]. При мутации гена TRPC6, кодирующего Transient Receptor Potential 6, показана роль нарушений кальциевого сигнального пути в развитии аутосомно-доминантной подоцитопатии с НС [8]. TRPC6 экспрессируется в щелевой диафрагме и подоцитах, где он взаимодействует с подоцином и нефрином [1, 8]. У взрослых пациентов в 20–40 лет манифестируют протеинурия и НС с ФСГС с прогрессированием в терминальную ПН до 75 лет [8].

Нефротический синдром вследствие мутаций гена INF2 (MIM 617575)

Гетерозиготные мутации в гене INF2 (MIM 603729), кодирующем инвертированный formin/ формин 2, являются причиной развития аутосомно-доминантной подоцитопатии с НС и ФСГС у детей и взрослых пациентов [1–4, 8]. Аутосомно-доминантные подоцитопатии имеют неполную пенетрантность и переменную экспрессивность. Формины – белки, играющие важную роль в remodelировании актинового цитоскелета подоцитов. Возраст пациентов к манифестации протеинурии и НС составляет от 5 до 70 лет, исхода в терминальную ПН до 72 лет [1, 8].

Нефротический синдром вследствие мутаций гена ANLN (MIM 617032)

В результате мутации гена ANLN (MIM 616027), локализованного на хромосоме 7p14.2, кодирующего F-actin binding protein Anillin/F-актин связывающий протеин аниллин, экспрессированный в подоцитах, обуславливает развитие с аутосомно-доминантным типом наследования стероидорезистентного НС с ФСГС у детей и взрослых пациентов [1, 2, 8]. Возникает НС у детей и взрослых пациентов в возрасте от 9 до 69 лет [1, 8]. Возраст пациентов с гормонорезистентным НС к исходу в терминальную ПН составляет от 35 до 75 лет [1].

Нефротический синдром вследствие мутаций гена SYNPO (MIM 608155)

Мутация гена SYNPO, картированного на хромосоме 5q33.1, кодирующего Synaptopodin/ синаптоподин, экспрессированный в подоцитах, обуславливает развитие аутосомно-доминантного стероидорезистентного НС с ФСГС у детей и взрослых пациентов, прогрессирующего в ХБП [1–3, 8].

Нефротический синдром (NPHS20) вследствие мутации гена TBC1D8B (MIM 301028)

Стероидорезистентный НС с Х-сцепленным рецессивным типом наследования обусловлен гомозиготной и гетерозиготной мутацией гена TBC1D8B (MIM 301027), картированного на хромосоме Xq22.3 [4, 24]. G. Dorval et al. (2019) описали в одной семье у троих детей врожденный НС с ФСГС, обусловленный мутацией гена TBC1D8B [24]. У детей первого года возникают протеинурия или НС, гормонорезистентный с прогрессированием в терминальную ПН.

Стероидочувствительный моногенный нефротический синдром вследствие мутаций генов EMP2, EXT1, KANK1, KANK2, NPHS1, PLCE1

Выявлены мутации генов EMP2, EXT1, KANK1, KANK2, NPHS1, PLCE1, которые ответственны за развитие как стероидорезистентного, так и стероидочувствительного моногенного у детей НС [1–4, 25, 26]. А.М. Карп, R. Gbadegesin (2017) [25] обобщили имеющиеся сведения о наследственном стероидочувствительном НС, обусловленном мутацией 7 генов.

Аутосомно-рецессивный стероидочувствительный НС (NPHS10) вследствие мутации гена EMP2

Мутации гена EMP2 (MIM 602234), картированного на хромосоме 16p13.13, кодирующего epithelial protein type2/эпителиальный протеин 2 типа, обуславливают развитие аутосомно-рецессивного стероидочувствительного НС у детей [1, 3, 4, 25, 26]. Би-аллельные мутации гена EMP2, кодирующего протеин 2 типа, локализованного в ножках подоцитов и эндотелиальных клетках клубочка, являются причиной развития стероидочувствительного НС [26].

G. Dorval, O. Gribouval, V. Martinez-Barquero et al. (2018) [26] в 59 семьях установили аутосомно-рецессивное (n = 33) и аутосомно-доминантное (n = 26) наследование. Ген EMP2 был секвенирован в семьях с потенциальным аутосомно-рецессивным наследованием. Авторы идентифицировали би-аллельную мутацию в гене EMP2. Два варианта HLA-DQA1 были генотипированы во всей когорте. Специфические вариации в HLA-DQA1 показали высокий риск развития НС [26]. Авторы полагают, что полученные результаты подчеркивают клиническую и генетическую гетерогенность семейного гормоночувствительного НС, его иммунное происхождение у всех пациентов независимо от начальной чувствительности к стероидам [26].

R. Gbadegesin, A. Adeyeemo, N. Webb et al. (2015) [27] описали 2 вариации HLA-DQA1 гена (rs 1129740 and rs 1071630) и высокую частоту аллелей у пациентов со стероидочувствительным НС. Обобщены результаты исследования вариаций в HLA-DQA1 гене при семейном НС [27].

X. Jia, T. Horinouchi, Y. Hitomi et al; Research Consortium on Genetics of Childhood Idiopathic Nephrotic Syndrome in Japan (2018) [28] в рамках масштабного исследования показали ассоциацию HLA-DR/DQ локуса с гормоночувствительным НС у педиатрических пациентов.

Результаты представленных исследований [25–28] указывают на иммуногенетические особенности развития стероидочувствительного НС у детей и на роль HLA-DQ и HLA-DR/DQ в обеспечении генетической информацией иммунного ответа. В прошлом веке многочисленными исследованиями были выявлены ассоциации антигенов системы HLA и гормоночувствительного НС у детей, заболевших в раннем и дошкольном возрасте, имеющих клинические проявления аллергии и сенсибилизацию к аллергенам.

Аутосомно-рецессивный гормоночувствительный НС вследствие мутации гена NPHS1

Ген NPHS1 (MIM 602716), локализованный на хромосоме 19q13.1, кодирует нефрин – главный компонент щелевой диафрагмы клубочкового фильтра [1–5]. В результате мутации гена NPHS1 манифестируют аутосомно-рецессивный стероидорезистентный ВНС (с дилатацией проксимальных канальцев, мезангиальным склерозом по результатам морфологического исследования биоптатов) и стероидочувствительный НС с минимальными изменениями [1, 2].

Ген EXT1 (MIM 608177), локализованный на хромосоме 8 q24.11, кодирующий протеин ГБМ, обуславливает развитие аутосомно-рецессивного и аутосомно-доминантного (фенотип MIM 215300-AR, MIM 133700-AD) гормоночувствительного НС у детей [25].

Гомозиготные мутации генов KANK1, KANK2 (OMIM 614610), кодирующих ankirin repeat-containing protein, который локализован в подоцитарных клетках, были идентифицированы в 2 семьях с аутосомно-рецессивным стероидочувствительным и стероидорезистентным НС [25].

Ген PLCE1 (MIM 608414), картированный на хромосоме 10q23.33, кодирующий фосфолипазу C epsilon 1, экспрессируемую в подоцитах, ответствен за развитие аутосомно-рецессивной (MIM 610725) подоцитопатии с НС с частичной или полной чувствительностью к преднизолонотера-

пии [1–5, 10, 25]. Возраст детей к началу клинических проявлений изолированного НС вследствие мутации гена *PLCE1* составляет от 0 до 8 лет [1].

В литературе опубликованы данные о частичном ответе на стероиды и терапию ингибитором кальцинейрина–циклоспорином у пациентов со специфическими мутациями генов *WT1*, *NPHS2*, *PLCE1*. В таких случаях советуют продолжение у детей терапии до достижения клинического улучшения или ремиссии НС [1–3, 5, 8, 25, 26].

По результатам клинико-генетического исследования S. Landini et al. (2020) [29], из 111 пациентов с НС диагностированы 64 стероидрезистентных и 47 стероидочувствительных. У пациентов с НС, имеющих чувствительность к терапии стероидами, не обнаружено ни одного патогенного варианта генов. Из 64 у 19 (30%) стероидрезистентных пациентов выявлены патогенные варианты в генах, обуславливающих развитие подоцитопатии [29].

Данные литературы демонстрируют важность начальной преднизолонотерапии при НС у детей и взрослых пациентов для определения стероидной чувствительности, информативность генетического тестирования с целью установления наследственного НС при стероидной резистентности [29, 30].

Наследственный синдромальный нефротический синдром

Стероидрезистентный НС у детей с синдромальными проявлениями обусловлен мутациями в генах *WT1*, *LMX1B*, *SMARCAL1*, *WDR73*, кодирующих ядерные белки; в генах *LAMB2*, *ITGA3*, *ITGB4*, кодирующих белки ГБМ и компоненты адгезии; в гене *MYH9*, кодирующего тяжелые цепи немышечного миозина IIA [1–5, 8].

Нефротический синдром при Denys–Drash синдроме вследствие мутация гена *WT1* (MIM 194080)

Ген *WT1*, кодирующий Wilms tumor protein1, обуславливает синдромальный НС с ДМС [1]. Мутация гена *WT1*, локализованного на хромосоме 11p13, приводит к развитию НС, эмбриональной нефробластомы, псевдогермафродитизма [1–7]. P. Denys et al. (1967) [31] и A. Drash et al. (1970) [32] описали симптомокомплекс, включающий НС с ДМС и эмбриональную нефробластому, псевдогермафродитизм. В литературе широко используется название Denys–Drash syndrome [1–5, 31–36]. Denys–Drash синдром клинически характеризуется протеинурией, ВНС или ИНС, нередко с гематурией. Устанавливают манифестацию стероидрезистентного НС при синдроме Denys–

Drash у детей в возрасте 0–10 лет, прогрессирование в терминальную ПН возрасте 0–15 лет [1–5, 31–35]. Проводить биопсию почки детям с диагностической целью не рекомендуют потому, что существует опасность контаминации прилежающих здоровых тканей, диссеминации и формирования метастатических очагов [1–3, 35].

Врожденный и инфантильный нефротический синдром при синдроме Frasier (MIM-614199)

При синдроме Frasier выявлена мутация гена *WT1* [1–5]. Аутосомно-рецессивный синдром Frasier характеризуется сочетанием мужского псевдогермафродитизма, гонадобластомы и стероидрезистентного НС с ФСГС, с манифестацией у пациентов в возрасте от 7 мес до 34 лет, медленно прогрессирующего в терминальную ПН в возрасте от 5 до 35 лет [1–5, 34–36]. Синдром Frasier характеризуется протеинурией или НС с морфологической картиной ФСГС [1–5]. Течение заболевания с медленным формированием ХБП [1–5].

Врожденный нефротический синдром (NPHS5) при Pierson синдроме (MIM 609049)

Синдром Pierson с аутосомно-рецессивным типом наследования обусловлен мутацией гена *LAMB2* (614199), картированного на хромосоме 3p21.31, кодирующего Laminin $\beta 2$ subunit-компонент ГБМ, сетчатки, базального листка внутриглазных мышц и нейромускулярного синапса глаз [1–5, 37–39]. Синдром Pierson характеризуется почечными и глазными аномалиями (микрокория, задний лентиконус, катаракта, поражение склеры и сетчатки), мышечной гипотонией и патологией почек. Патология почек манифестирует врожденным НС с ДМС, тубулярной микрокистозной трансформацией с прогрессированием в терминальную ПН [1–5, 37–39]. Гистологическое исследование биоптатов почки у детей с НС выявляет морфологическую картину ДМС [2, 5, 33–37]. Патология почек с протеинурией или НС манифестирует у детей в возрасте от 0 до 6 лет, прогрессирует в ПН пациентов от 0 до 21 года [1].

Нефротический синдром (NPHS8) вследствие мутации гена *ARHGDIA* (MIM 615244)

Ген *ARHGDIA* (MIM 601925), картированный на хромосоме 17q25.3, кодирует Rho-GDP ингибитор альфа [1–5]. Мутации гена приводят к нарушению актинового цитоскелета подоцитов [1–5]. Стероидрезистентный ВНС с ДМС или ФСГС и умственной отсталостью у детей обусловлен аутосомно-рецессивной мутацией гена *ARHGDIA*. У детей в возрасте от 1 мес до

3 лет диагностируют ВНС с ДМС или НС с ФСГС [1–5].

Врожденный и инфантильный НС при синдроме Galloway–Mowat вследствие мутации гена WDR 73 (MIM 251300)

Ассоциация врожденной микроцефалии и НС у 2 sibсов описана в 1968 году, синдром получил название Galloway–Mowat, тип наследования синдрома аутосомно-рецессивный [1–8]. E Colin et al. (2014) при синдроме Galloway–Mowat показали мутацию гена WDR 73, кодирующего W40-repeat-containing protein [1–8, 40]. Синдром включает НС, врожденную микроцефалию, аномалии развития головного мозга, диафрагмальную грыжу, пороки ушных раковин, глаз и черепа [1–5, 35, 40, 41]. При синдроме Galloway–Mowat отмечают манифестацию гормонорезистентного ВНС, ИНС и НС у детей от 5 до 13 лет с морфологической картиной минимальных изменений, ДМС или ФСГС [1–5, 40, 41].

H.S. Hyun et al. (2018) при синдроме Galloway–Mowat обнаружили новую гомозиготную мутацию TP53RK в одной семье у троих sibсов, имеющих сходные фенотипы, включая ВНС, микроцефалию, дисморфию лица, микрогнатию с летальным исходом в неонатальном и грудного возраста [41]. Прогрессирование в терминальную уремию при гормонорезистентном НС с ФСГС, ДМС констатируют у детей грудного и дошкольного возраста [1, 41].

Нефротический синдром при артро-онихо-дисплазии, Nail – Patella (MIM 161200)

Мутация гена LMX1B, картированного на хромосоме 9q34, кодирующего LIM homeodomain transcription factor 1B, обуславливает патологию коллагена и нарушение структуры ГБМ [1, 2, 5]. Описано более 180 гетерозиготных мутаций гена LMX1B [1–5, 42]. Наследственная онихо-остео-дисплазия с аутосомно-доминантным типом наследования характеризуется гипоплазией или аплазией надколенной чашечки (односторонней или двусторонней), гипоплазией и дистрофией ногтей, костными выростами на гребнях подвздошных костей, глазными аномалиями (глаукома), патологией почек [1–5, 42]. Типичными являются диспластические и гипопластические изменения ногтей пальцев, отсутствие ногтей на больших пальцах. Патология почек манифестирует у новорожденных и детей школьного возраста, взрослых пациентов с Nail – Patella синдромом характеризуется асимптоматической гематурией, протеинурией или стероидорезистентным НС [1–5, 35, 42]. При микроскопии почечных биоп-

тов обнаруживают ФСГС [1–5], при электронной микроскопии – отложения коллагена III типа на ГБМ, дезорганизацию подоцитов. Гормонорезистентный НС при Nail – Patella синдроме прогрессирует в терминальную ПН у детей и взрослых пациентов 22–52 лет [1, 5].

Нефротический синдром вследствие мутации гена SMARCAL1 (MIM 242900)

Ген SMARCAL1 (MIM 606622) картирован на хромосоме 2q35, кодирует SW1/SFN матрикс-ассоциированный протеин [1–5, 8]. Диагностируют ВНС и ИНС, НС у детей в возрасте от 2 до 12 лет при Schimke immuno-osseous-dysplasia [1, 5]. Иммуноостная дисплазия Schimke с аутосомно-рецессивным типом наследования характеризуется развитием синдромального НС с ФСГС, спондилоэпифизарной дисплазии и Т-клеточного иммунодефицита, лимфопении, церебральных инфарктов, пигментации кожи [1–5, 8]. Стероидорезистентный НС с ФСГС, возникший у детей со спондило-эпифизарной дисплазией, прогрессирует в ХБП у пациентов в возрасте от 3 до 22 лет [1].

Нефротический синдром вследствие мутации гена SGPL1 (MIM 617575)

В результате гомозиготной и гетерозиготной аутосомно-рецессивной мутации гена SGPL1 (MIM 603729), картированного на хромосоме 10q22/1, кодирующего sphingosine-1-phosphate lyase, манифестирует НС, гормонорезистентный [1–4, 43–46]. Стероидорезистентный НС с ФСГС с синдромальной манифестацией у новорожденных и младенцев, детей раннего возраста характеризуется прогрессированием в терминальную ПН в детском возрасте [1–4, 43–46].

A.R. Jancke et al. (2017) [43] описали у детей ВНС и врожденную кальцификацию надпочечников вследствие мутации гена SGPL1.

S. Lovric et al. (2017) [44] сообщили о синдромальном стероидорезистентном НС, прогрессирующим в терминальную ПН, в ассоциации с ихтиозом и надпочечниковой недостаточностью у детей.

R. Prasad et al. (2017) [45] диагностировали у детей синдромальный НС, характеризующийся стероидорезистентностью и первичной надпочечниковой недостаточностью.

Нефротический синдром с буллезным эпидермолизом и/или ониходистрофией вследствие мутации генов LAMB3, ITGB4, ITGA3, CD151

Стероидорезистентный ВНС или ИНС с аутосомно-рецессивным типом наследования в

ассоциации с буллезным эпидермолизом и/или ониходистрофией, нейросенсорной тугоухостью обусловлен мутациями 4 генов: LAMB3 (MIM 150310), картированного на хромосоме 1q 32.2 и кодирующего $\beta 3$ laminin; ITGA3 (MIM 614748), кодирующего интегрин $\alpha 3$; ITGB4 (MIM 147557), картированного на хромосоме 17q25.1 и кодирующего интегрин $\beta 4$; CD151 (MIM 602243), картированного на хромосоме 11p15.5 и кодирующего тетраспарин TM4 [1–5, 8]. Известно, что $\beta 3$ laminin, интегрин $\alpha 3$, интегрин $\beta 4$ и антиген являются компонентами ГБМ [1–5, 8]. Морфологические изменения при стероидорезистентном НС классифицируют как ФСГС, а при ВНС вследствие мутации гена LAMB3 выявляют ДМС с исходом в терминальную уремию [1–5].

У двоих sibсов с инфантильным НС с гематурией, сохранной функцией почек, нейросенсорной тугоухостью, буллезным эпидермолизом, ониходистрофией кистей и стоп (у девочки расщелина мягкого неба, анкилоглоссия) при молекулярно-генетическом исследовании выявлена гомозиготная мутация гена CB151 [47].

Нефротический синдром вследствие мутации гена MYH9 (MIM 153650)

Мутации в гене MYH9, картированного на хромосоме 22q12 и кодирующего синтез nonmuscle myosin heavy chain / тяжелой цепи немышечного миозина IIА, обуславливают развитие аутосомно-доминантной MYH9-ассоциированной нефропатии с протеинурией или НС с ФСГС и /или гематурией, и макротромбоцитопенией, нейросенсорной тугоухости, катаракты [1–4]. Клинические варианты поражения почек у пациентов с MYH9-ассоциированной макротромбоцитопенией характеризуются протеинурией или НС с ФСГС, идиопатической C1q-нефропатией, диабетической нефропатией [1–4, 48–50]. Патология почек характерна для MYH9-ассоциированных синдромов Эпштейна (Epstein) и Фехтнера (Fechter) [48–50].

Нефротический синдром вследствие мутации гена FOXP3 (MIM 300292)

Ген FOXP3 локализован на Xp11.23, мутация гена обуславливает у детей развитие гормонорезистентного НС, синдромального в ассоциации с иммунодефицитом, полиэндокринопатией (сахарный диабет 1 типа), энтеропатией (диарея), дерматитом [4, 25]. Семейный с X-сцепленным рецессивным типом наследования НС с морфологической картиной минимальных изменений или ФСГС резистентен к стероидной и цитостатической терапии.

Нефротический синдром вследствие мутации гена COL4A (MIM 301050)

Известно, что мутация гена COL4A5 (MIM 303630), картированного на хромосоме Xq22, кодирующего alpha-5 chain of basement membrane collagen type IV, ответственна за развитие X-сцепленного синдрома Alport с типичными проявлениями гематурии и прогрессирующей почечной недостаточности, нейросенсорной тугоухости и патологией глаз [1–5].

P. Zhang et al. (2019) описали синдром Альпорта с НС и ФСГС у 20-летнего пациента с мутацией COL4A5 [51]. Авторы выполнили секвенирование целого экзона с целью идентификации причинно-следственных генетических вариантов, результаты показали, что развитие НС с FSGS вызвано мутацией гена COL4A5 [51]. Мутации гена COL4A5 имеют фенотипическую гетерогенность, генетическое тестирование следует проводить у педиатрических и взрослых пациентов с синдромом Альпорта с НС и ФСГС для оптимизации диагностики и лечения [1–5, 51].

O. Boyer et al. (2016) [1] приводят данные о развитии НС с ФСГС при аутосомно-доминантном наследственном нефрите вследствие мутации генов COL4A3 (MIM 120070) и COL4A4 (MIM 120131) [4], кодирующих alpha-3,4 chain of basement membrane collagen type IV.

Впервые Y. Zhang et al. (2019) [52] в исследовании у троих детей с X-сцепленным синдромом Альпорта с гематурией с выраженной протеинурией выявлены сосуществующие патогенные варианты COL4A5 и COL4A3, у двоих – патогенные варианты COL4A5 и COL4A4, у одного ребенка впервые 3 патогенных варианта в генах COL4A5 (de novo), COL4A3 и COL4A4.

Манифестация НС с ФСГС при синдроме Альпорта отмечена у детей и взрослых от 2 до 70 лет, прогрессирование в терминальную ПН от 12 до 82 лет [1, 3, 5].

В обзоре литературы приведен неполный перечень наследственного изолированного и синдромального НС с гломерулярными изменениями, классифицируемыми как ФСГС, ДМС, минимальные изменения, который чаще стероидорезистентный, реже стероидочувствительный у педиатрических и взрослых пациентов.

O. Boyer et al. (2016, 2017) [1, 8], S. Weber (2016) [5] подчеркивают полиморфизм клинических проявлений дебюта наследственного изолированного, синдромального НС и общий фенотип при оценке почечных биоптатов (ФСГС, ДМС, реже минимальные изменения, при электронной

микроскопии с типичным изменением морфологии подоцитов) у педиатрических и взрослых пациентов. S. Weber (2016) [5] описывает генетические нарушения при гормонорезистентном НС с ранним и поздним началом у пациентов в детском и взрослом возрасте, отмечая при НС с поздним началом у подростков и пациентов взрослого возраста чаще аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью и переменной экспрессией.

R. Preston, H.M. Stuart, R. Lennon (2019) [3] считают, что мутационный скрининг должен быть доступным для пациентов с изолированным стероидорезистентным НС, при синдромальном НС с внепочечными проявлениями, указывающими на редкий генетический синдром, делает целесообразным скрининг связанных с ним генов.

Положительные результаты мутационного скрининга у детей со стероидорезистентным изолированным и синдромальным НС требуют генетического консультирования и тесного сотрудничества педиатра-нефролога, нефролога и генетика. Возникший в детском возрасте наследственный изолированный и синдромальный НС нередко прогрессирует в ХБП у пациентов во взрослом возрасте, поэтому в стратегии ведения пациентов с наследственным НС должна быть сохранена традиционно сложившаяся преемственность оказания специализированной нефрологической помощи детскому и взрослому населению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные литературы свидетельствуют: в результате достижений медицинской генетики установлена этиология гормонорезистентного изолированного и синдромального нефротического синдрома у педиатрических и взрослых пациентов. Клинико-генетические особенности наследственного изолированного или синдромального нефротического синдрома у педиатрических и взрослых пациентов обусловлены мутациями генов, кодирующих основные компоненты гломерулярной базальной мембраны, щелевой диафрагмы, структурные и функциональные белки подоцита. Клинические проявления при наследственном нефротическом синдроме у педиатрических и взрослых пациентов отмечают в возрасте от 0 до 70 лет, прогрессирование в терминальную почечную недостаточность от 5 мес до 75–80 лет в зависимости от генетических и клинико-морфологических особенностей.

Молекулярно-генетическое исследование при гормонорезистентных изолированном и синдро-

мальном нефротическом синдроме до начала цитостатической терапии и выполнения биопсии почки у педиатрических и взрослых пациентов имеет важное клиническое значение для принятия решений о целесообразности проведения биопсии почки и иммуносупрессивной терапии, оценки скорости прогрессирования в терминальную почечную недостаточность, выбора иммуносупрессивной терапии перед проведением трансплантации почки. Стоящая перед отечественной нефрологией проблема ранней диагностики наследственного изолированного и синдромального нефротического синдрома у педиатрических и взрослых пациентов должна быть решена путем внедрения в нефрологическую практику молекулярно-генетического тестирования.

В соответствии с постановлением Правительства Российской Федерации от 10.12.2018 г. №1506 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов», по виду высокотехнологичной медицинской помощи – нефрология гарантировано молекулярно-генетическое исследование [52].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Boyer O, Tory K, Machuca E, Antignac C. Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: Genetic Aspects. *Pediatric Nephrology*. Eds: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL. Springer, 2016;1:805–837. doi: 10.1007/978-3-662-43596-0_23
2. Jalanko H, Holmberg C. Congenital Nephrotic Syndrome. *Pediatric Nephrology*. Eds: ED Avner, WE Harmon, P Niaudet, N Yoshikawa, F Emma, SL Goldstein. Springer, 2016;1:753–769. doi: 10.1007/s00467-007-0633-9
3. Preston R, Stuart HM, Lennon R. Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: why, who, when and how? *Pediatr Nephrol* 2019;34(2):195–210. doi: 10.1007/s00467-017-3838-6
4. Online Mendelian Inheritance in Man OMIM: An online catalog of Human Genes and Genetic Disorders [Electronic resource]. Electronicdata. 2019. Mode of access: <http://www.omim.org/>, free.
5. Weber S. Hereditary Nephrotic Syndrome. *Pediatric Kidney Disease*. Eds: DF Geary and F Schaefer Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016;17. doi: 10.1007/978-3-662-52972-0_17
6. Kari J, Montini G, Bokenhauer D et al. Clinico-patological correlations of congenital and infantile nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2014;29(11):2173–2180. doi: 10.1007/s00467-014-2856-x
7. Grawford BD, Gillies CE, Robertson CC et al. Evaluating Mendelian nephrotic syndrome genes for evidence for risk alleles or oligogenicity that explain heritability. *Pediatr Nephrol* 2017;32(3):467–476. doi: 10.1007/s00467-016-3513-3
8. Boyer O, Dorval G, Servais A. Hereditary Podocytopathies in Adults: The Next Generation. *Kidney Dis (Basel)* 2017;3(2):50–56. doi: 10.1159/000477243
9. Rood IM, Deegens JKJ, Lugtenberg D et al. Nephrotic Syndrome with Mutations in NPHS2: The Role of R229Q and Implications for Genetic Counseling. *Am J Kidney Dis* 2019;73(3):400–403. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.06.034

10. Trautmann A, Bodria M, Ozaltin F et al. Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children: the PodoNet registry cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;7(4):592–600. doi: 10.2215/CJN.06260614. 29
11. Li GM, Cao Q, Shen Q et al. Gene mutation analysis in 12 Chinese children with congenital nephrotic syndrome. *BMC Nephrol* 2018;19:382. doi: 10.1186/s12882-018-1184-y
12. Boyer O, Benoit G, Gribouval O. Mutational analysis the PLCE1 gene in steroid resistant nephrotic syndrome. *J Med Genet* 2010;47(7):445–452. doi: 10.1136/jmg.2009.076166
13. Ebarasi L, Ashraf S, Bierzynska A et al. Defects of CRB2 cause steroid-resistant nephritic syndrome. *Am J Hum Genet* 2015;96(1):153–161. doi:10.1016/j.ajhg.2014.11.014
14. Lowik MM, Groenen PJ, Pronk I et al. Focal segmental glomerulosclerosis in a patient homozygous for CD2 a mutation. *Kidney Int* 2007;72(10):1198–1203. doi: 10.1038/sj.ki.5002469
15. Ogino D, Hashimoto T, Hattori M et al. Analysis of the genes responsible for steroid-resistant nephrotic syndrome and/or focal segmental glomerulosclerosis in Japanese patients by whole exome sequencing analysis. *J Hum Genet* 2016;61(2):137–141. doi: 10.1038/jhg.2015.122
16. Gee HY, Sadowski CE, Aggarwal PK et al. FAT1 mutations cause a glomerulotubular nephropathy. *Nat Commun* 2016;7:10822. doi: 10.1038/ncomms10822
17. Barua M, Stellacci E, Stella L et al. Mutations in PAX2 associate with adult-onset FSGS. *J Am Soc Nephrol* 2014;9:1942–1953. doi: 10.1681/ASN.2013070686
18. Vivante A, Chacham OS, Sharif S et al. Dominant PAX2 mutations may cause steroid-resistant nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2019;34(9):1607–1613. doi: 10.1007/s00467-019-04256-0
19. Bezdiska M, Stolbova S, Seeman T et al. Genetic diagnosis of steroid-resistant nephrotic syndrome in a longitudinal collection of Czech and Slovak patients: a high proportion of causative variants in NUP93. *Pediatr Nephrol* 2018;33(8):1347–1363. doi: 10.1007/s00467-018-3950-2
20. Atmaca M, Gutchan B, Korkmaz E et al. Follow-up results of patients with ADCK4 mutations and the efficacy of CoQ10 treatment. *Pediatr Nephrol* 2017;32:1181–1192. doi: 10.1007/s00467-017-3634-3
21. Wang F, Zhang Y, Mao J et al. Spectrum of mutations in Chinese children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2017;32:1181–1192. doi: 10.1007/s00467-017-3590-y
22. Harita Y, Kitanaka S, Isojima T et al. Spectrum of LMX1B mutations: from Nail-Patella syndrome to isolated nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2017;32(10):1845–1850. doi: 10.1007/s00467-016-3462-x
23. Andeen NK, Schleit J, Blosser CD et al. LMX1B-Associated Nephropathy With Type III Collagen Deposition in the Glomerular and Tubular Basement Membranes. *Am J Kidney Dis* 2018;72(2):296–301. doi:10.1053/j.ajkd.2017.09.023
24. Dorval G, Kuzmuk V, Gribouval O et al. TBC1D8B loss-of-function mutations lead to X-linked nephrotic syndrome via defective trafficking pathways. *Am J Hum Genet* 2019;104(2):348–355. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.12.016
25. Karp AM, Gbadegesin R. Genetics of childhood steroid-sensitive nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2017;32(9):1481–1488. doi: 10.1007/s00467-016-3456-8
26. Dorval G, Gribouval O, Martinez-Barquero V et al. Clinical and genetic heterogeneity in familial steroid-sensitive nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2018;33(3):473–483. doi: 10.1007/s00467-017-3819-9
27. Gbadegesin R, Adeyemo A, Web NJ et al. HLA-DQA1 and PLCG2 are candidate risk loci for childhood-onset steroid-sensitive nephritic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(7):1701–1710. doi: 10.1681/ASN.2014030247
28. Jia X, Horinouchi T, Hitomi Y et al. Strong Association of the HLA-DR/DQ Locus with Childhood Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome in the Japanese Population. *J Am Soc Nephrol* 2018;29(8):2189–2199. doi: 10.1681/ASN.2017080859
29. Landini S, Mazzinghi B, Becherucci F. Reverse Phenotyping after Whole-Exome Sequencing in Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15(1):89–100. doi: 10.2215/CJN.06060519
30. Dogra S, Kaskel F. Steroid-resistant nephrotic syndrome: a persistent challenge for pediatric nephrology. *Pediatr Nephrol* 2017;32(6):965–974. doi: 10.1007/s00467-016-3559-5
31. Denys P, Malvaux P, Van den Berghe H. Association d'un syndrome anatomo-pathologique pseudohermaphroditisme masculin, d'une tumeur de Wilms, d'une néphropathie parenchymateuse et d'une mosaïcisme XX/XY. *Arch Fr Pédiatr* 1967;24:729–731
32. Drash A, Sherman F, Hartmann WH, Blizzard RM. A syndrome of pseudohermaphroditism, Wilms' tumor, hypertension, and degenerative renal disease. *J Pediatr* 1970;76(4):585–593
33. Nishi K, Inoguchi T, Kamei K et al. Detailed clinical manifestations at onset and prognosis of neonatal-onset Denys-Drash syndrome and congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Clin Exp Nephrol* 2019;23(8):1058–1065. doi: 10.1007/s10157-019-01732-7
34. Hennaut E, Lolin K, Adams B et al. Phenotype-genotype heterogeneity in Denys-Drash syndrome and Frasier syndrome: experience in Brussels. *Pediatr Nephrol* 2015;9:1698. doi: 10.1007/s00467-015-3158-7
35. Савенкова НД, Чахалян МИ. Клинико-генетические особенности и стратегия терапии наследственного врожденного и инфантильного нефротического синдрома у детей. *Нефрология* 2019;23(5):17–28. doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-5-17-28
- Savenkova ND, Chakhalian MI. Clinical-genetic features and therapy strategy of hereditary congenital and infantile nephrotic syndrome in children (literature review). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(5):17–28. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-5-17-28
36. Приходина ЛС, Папиж СВ, Столяревич ЕС и др. Инфантильный нефротический синдром: клинико-морфологическая характеристика, генетическая гетерогенность, исходы. Опыт одного центра. *Нефрология и диализ* 2019;21(2):234–242. doi: 10.28996/2618-9801-2019-2-342-242
- Приходина ЛС, Папиж СВ, Столяревич ЕС et al. Infantile nephrotic syndrome: clinical and pathology features, genetic heterogeneity and outcome. A single-center study. *Nephrology and dialysis* 2019;21(2):234–242. (In Russ.) doi: 10.28996/2618-9801-2019-2-342-242
37. Zenker M, Tralau T, Lennert T et al. Congenital nephrosis, mesangial sclerosis, and distinct eye abnormalities with microcoria: an autosomal recessive syndrome. *Am J Med Genet* 2004;130(2):138–145. doi: 10.1002/ajmg.a.30310
38. Wühl E, Kogan J, Zurowska A et al. Neurodevelopmental deficits in Pierson (microcoria-congenital nephrosis) syndrome. *Am J Med Genet* 2007;143(4):311–319. doi: 10.1002/ajmg.a.31564
39. Van De Voorde R, Witte D, Kogan J, Goebel J. Pierson syndrome: a novel cause of congenital nephrotic syndrome. *Pediatrics* 2006;118(2):501–505. doi: 10.1542/peds.2005-3154
40. Colin E, Cong EH, Mollet G et al. Loss-of-function mutations in WDR 73 are responsible for microcephaly and steroid resistant nephrotic syndrome: Galloway-Mowat syndrome. *Am J Hum Genet* 2014;95(6):637–648. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.10.011
41. Hyun HS, Kim SH, Park E et al. A familial case of Galloway-Mowat syndrome due to a novel TP53RK mutation: a case report. *BMC Med Genet* 2018;19(1):131. doi: 10.1186/s12881-018-0649-y
42. Ghomid J, Petit F, Holder-Espinasse M et al. Nail-Patella syndrome: clinical and molecular data in 55 families raising the hypothesis of a genetic heterogeneity. *Eur J Hum Genet* 2016;24(1):44–50. doi: 10.1038/ejhg.2015.77
43. Janecke AR, Xu R, Steichen-Gersdorf E et al. Deficiency of the sphingosine-1-phosphate lyase SGPL1 is associated with congenital nephrotic syndrome and congenital adrenal calcifications. *Hum Mutat* 2017;38(4):365–372. doi: 10.1002/humu.23192
44. Lovric S, Goncalves S, Gee HY et al. Mutations in sphingosine-1-phosphate lyase cause nephrosis with ichthyosis

and adrenal insufficiency. *J Clin Invest* 2017;127:912–928. doi: 10.1172/JCI89626

45. Prasad R, Hadjidemetriou I, Maharaj A et al. Sphingosine-1-phosphate lyase mutations cause primary adrenal insufficiency and steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 2017;127:942–953. doi: 10.1172/JCI90171

46. Carney EF. Genetics: SGPL1 mutations cause a novel SRNS syndrome. *Nat Rev Nephrol* 2017;13(4):191. doi: 10.1038/nrneph.2017.19

47. Savenkova ND, Leviashvili ZhG, Snezhkova E, Karpova T. Nephropathy with proteinuria, hematuria, pretibial epidermolysis bullosa and deafness by mutations CD151 gene in sibs. *Pediatr Nephrol* 2019;34(10):1927. doi: 10.1007/s00467-019-04325-4

48. Сунцова ЕВ, Калинина МП, Аксёнова МЕ и др. Наследственная тромбоцитопения, ассоциированная с мутацией в гене MYH9. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2017;1(16):40–48. doi: 10.24287/1726-1708-2017-16-1-40-48

Suntsova EV, Kalinina MP, Aksenova ME et al. MYH9-related inherited thrombocytopenia. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2017;16(1):40–48. (In Russ.) doi: 10.24287/1726-1708-2017-16-1-40-48

49. Althaus K, Greinacher A. MYH9-related platelet disorders. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2009;35(2):189–203. doi: 10.1055/s-0029-1220327

50. Григорьева ОП, Савенкова НД, Папаян КА и др. MYH9-ассоциированный синдром EPSEIN: макротромбоцитопения, нейросенсорная тугоухость, нефропатия у детей (обзор литературы и клиническое наблюдение). *Нефрология* 2018;22(3):88–94. doi: 10/24884/1561-6274-2018-22-3-88-84

Grigoreva OP, Savenkova ND, Papayan KA et al. MYH9-associated syndrome epstein: macrothrombocytopenia, sensorineural hearing loss, nephropathy in children (according to the literature). *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2018;22(3):88–94. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-3-88-94

51. Zhang P, Zhuo L, Zou Y et al. COL4A5 mutation causes Alport syndrome with focal segmental glomerulosclerosis lesion: Case report and literature review. *Clin Nephrol* 2019;92(2):98–102. doi: 10.5414/CN109737

52. Zhang Y, Ding J, Zhang H et al. Effect of heterozygous

pathogenic COL4A3 or COL4A4 variants on patients with X-linked Alport syndrome. *Mol Genet Genomic Med* 2019;7(5) 647. doi: 10.1002/mgg3.647

53. Постановление Правительства Российской Федерации от 10 декабря 2018 года №1506 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов»

Decree of the Government of the Russian Federation dated December 10, 2018 No. 1506 "On the Program of state guarantees of free provision of medical care to citizens for 2019 and for the planning period 2020 and 2021"

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declare no conflict of interest.**

Сведения об авторе:

Проф. Савенкова Надежда Дмитриевна, д-р мед. наук
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, заведующая кафедрой факультетской педиатрии. Тел.: +7(812)416-52-86; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru

ORCID: 0000-0002-9415-4785

About the author:

Prof. Nadezhda D. Savenkova, MD, PhD, Dr Med Sci
Affiliations: 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya st. 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Head of the Department of Faculty Pediatrics. Phone: +7(812)416-52-86; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru

ORCID: 0000-0002-9415-4785

Поступила в редакцию: 20.01.2020

Принята в печать: 19.03.2020

Article received: 20.01.2020

Accepted for publication: 19.03.2020

© А.А. Вялкова, Б.А. Фролов, Е.В. Савельева, С.А. Чеснокова, 2020
УДК 616-092.19 : 618.2/3.019.941

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-28-41

А.А. Вялкова, Б.А. Фролов, Е.В. Савельева, С.А. Чеснокова*

ПРЕНАТАЛЬНЫЙ СТРЕСС И ЕГО РОЛЬ В ПАТОЛОГИИ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА: ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Кафедра факультетской педиатрии, Оренбургский государственный медицинский университет, г. Оренбург, Россия

РЕФЕРАТ

В статье представлен анализ фундаментальных данных по проблеме стресса и его роли в развитии заболеваний. Научные данные о роли стресса в патологии детского возраста свидетельствуют о чрезвычайной патогенетической значимости стресса. Доказано, что стресс имеет три связанных между собой грани: стресс, как звено в механизме адаптации, стресс, как звено в патогенезе болезней, и адаптация к стрессорным ситуациям, как естественная профилактика стрессорных заболеваний. Научное обоснование основной эволюционно-детерминированной роли стресса, как звена адаптации, свидетельствует о возможности приобретать ту или иную степень резистентности к стрессорным ситуациям. Предотвращение уменьшения чрезмерности стресс-реакции и снижение возможности ее трансформации в звено патогенеза заболеваний ограничивает комплекс механизмов, обозначаемых как стресс-лимитирующая система. Важными являются сведения о развитии и координации стрессовой реакции, которые обеспечиваются сложным комплексом механизмов нейроэндокринной регуляции, объединенных понятием «стресс-реализующая система». Наиболее распространенными формами стресса являются гипоксия плода, метаболические нарушения, токсические воздействия, приводящие к неконтролируемому окислительному стрессу на клеточном и тканевом уровне с развитием осложнений беременности, синдрома задержки внутриутробного развития плода (ЗВУР), стойких изменений и патологических состояний. По мере роста плода потоки кислорода и питательных веществ от матери через плаценту увеличиваются, что сопровождается увеличением риска формирования патологии мозга, сердца, печени и почек с развитием в последующей жизни мультиорганной патологии. Доказано, что окислительный стресс в сочетании со стрессом недостаточного питания в пренатальном периоде увеличивает риск формирования эндокринопатий, заболеваний почек и ряда других хронических заболеваний во взрослом состоянии.

В практическом плане особый интерес представляют отрицательные последствия стресса. Раннее выявление психосоциальных и симпатомиметических факторов, вызывающих стресс, является основой профилактики патологии детского возраста.

Ключевые слова: пренатальный стресс, эндокринопатии, заболевания почек, дети, ранняя диагностика

A.A. Vyalkova, B.A. Frolov, E.V. Savelyeva, S.A. Chesnokova*

PRENATAL STRESS AND ITS ROLE IN CHILDREN'S PATHOLOGY: HISTORICAL ASPECTS AND THE CURRENT STATUS OF THE QUESTION (REVIEW OF LITERATURE)

Department of Faculty Pediatrics, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

ABSTRACT

The article presents an analysis of fundamental data on the problem of stress and its role in the development of stressful diseases. Scientific evidence on the role of stress in childhood pathology indicates the extreme pathogenetic significance of stress. It is proved that stress has three interconnected faces: stress as a link in the adaptation mechanism, stress as a link in the pathogenesis of diseases and adaptation to stressful situations as a natural prevention of stressful diseases. The scientific substantiation of the main evolutionarily determined role of stress as an adaptation link indicates the possibility of acquiring some degree of resistance to stressful situations. Prevention of reducing the excess of stress reactions and reducing the possibility of its transformation into a link in the pathogenesis of diseases limits the complex of mechanisms designated as a stress-limiting system. Important information is the development and coordination of the stress response, which is provided by a complex set of mechanisms of neuroendocrine regulation, united by the concept of "stress-implementing system". The most common forms of stress are fetal hypoxia, metabolic disturbances, and toxic effects leading to uncontrolled oxidative stress at the cellular and tissue levels with the development of pregnancy complications, intrauterine growth retardation syndrome (IUGR), persistent changes and pathological conditions. As the fetus grows, the flow of oxygen and nutrients from the mother through the placenta increases, which is accompanied by an increased risk of the formation of pathologies of the brain, heart, liver and kidneys with the development of a multi-organ pathology

*Вялкова А.А. 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: +7(922)625-88-75; E-mail: k_pediatriy@orgma.ru. ORCID: 0000-0002-6608-7888

* A.A. Vyalkova. 460000, Russia, Orenburg, Sovetskaya st., 6. Orenburg State Medical University, Department of Faculty Pediatrics. Phone: +7(922)625-88-75; E-mail: k_pediatriy@orgma.ru. ORCID: 0000-0002-6608-7888

in the subsequent life. It has been proven that oxidative stress combined with stress of malnutrition in the prenatal period increases the risk of endocrinopathies, kidney diseases, and a number of other chronic diseases in the adult state. In practical terms, the negative effects of stress are of particular interest. Early detection of psychosocial and sympathomimetic factors causing stress is the basis for the prevention of childhood pathology.

Keywords: prenatal stress, endocrinopathies, kidney disease, children, early diagnosis

Для цитирования: Вялкова А.А., Фролов Б.А., Савельева Е.В., Чеснокова С.А. Пренатальный стресс и его роль в патологии детского возраста: исторические аспекты и современное состояние вопроса (обзор литературы). *Нефрология* 2020;24(3):28-41. doi: doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-28-41

For citation: Vyalkova A.A., Frolov B.A., Savelyeva E.V., Chesnokova S.A. Prenatal stress and its role in pathology childhood (review of literature). *Nephrology* (Saint-Petersburg) 2020;24(3)28-41. (In Russ.) doi: doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-28-41

Понятие «стресс», заимствованное из физики (напряжение, давление, сила, прикладываемые к системе), введено в медицину Гансом Селье (1936) и охарактеризовано им как «общий адаптационный синдром» [1]. Тем самым подчеркивалась адаптивная направленность стресса как общей неспецифической психосоматической реакции организма в ответ на любое предъявляемое к нему требование [2]. При этом подразумевалось, что стресс-реакция представляет собой обычный и закономерный ответ не только на прямое повреждающее действие, но и на любые другие стимулы. Формирование и развитие этой реакции подчиняются общим закономерностям приспособительных реакций организма [3, 4], которые проявляются в том, что изменения в органах и системах при стрессорных воздействиях зависят от генетических особенностей организма, его исходного функционального состояния, характера и интенсивности самого воздействия, а также времени, прошедшего после его нанесения. Соответственно последствия стресс-реакции могут быть как положительными, так и отрицательными. Положительная, конструктивная стрессовая реакция, повышающая адаптивные возможности, была обозначена Г. Селье как эустресс, а ослабляющий, чрезмерно сильный и продолжительный стресс, выступающий патологической детерминантой, – как дистресс [5]. В практическом плане наибольший интерес представляют отрицательные последствия стресса. Сосредоточенность на этой стороне проблемы зачастую нивелирует адаптивную сущность стресса, реализуемую в том числе путем приобретения устойчивости и к самому стрессорному воздействию, т.е. путем адаптации к стрессу. Таким образом, «Проблема стресса... имеет три связанных между собой грани: стресс как звено в механизме адаптации, стресс как звено в патогенезе заболеваний и, наконец, адаптация к стрессорным ситуациям и естественная профилактика стрессорных заболеваний» [6].

Факторы, вызывающие стресс, называются

стрессорами. Исходя из особенностей их действия на организм, они могут быть разделены на две группы: психосоциальные и симпатомиметические. Первые из них (речь, письмо, образы, воспоминания, отношения в группах) выступают в роли триггеров стресс-реакции в силу их когнитивной интерпретации, требующей участия неокортекса и лимбической системы как центра эмоциональной интеграции. «Эмоции, как отражение мозгом человека и высших животных какой-либо актуальной потребности и вероятности (возможности) ее удовлетворения» [7] придают окраску когнитивной деятельности, способствуя принятию решения в отношении действующего стрессора на альтернативной основе: восприятие его как угрозы или ее отсутствие. В результате либо формируется посыл, обеспечивающий развитие стрессорной реакции, либо он отсутствует. Ответ на действие второй группы стрессоров (температура, давление, физическая нагрузка, гипоксия, амфетамины) не требует участия неокортекса и лимбической системы, а непосредственно замыкается на регуляторных центрах гипоталамуса, ствола мозга и ретикулярной формации.

Развитие и координация стрессовой реакции обеспечиваются сложным комплексом механизмов нейроэндокринной регуляции [8], объединенных понятием «стресс-реализующая система» [9]. Ее центральное звено включает три основных группы нейронов: 1) нейроны паравентрикулярных ядер (ПВЯ) гипоталамуса, продуцирующие кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ) и участвующие в стимуляции продукции АКТГ аденогипофизом, а тем самым – в активации гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы (ГТАКС); 2) нейроны ПВЯ, продуцирующие аргинин-вазопрессин (АВ); 3) группы нейронов, продуцирующих катехоламины (КА), главным образом, норадреналин (НА), центром которых служит область так называемого синего пятна. Между нонапетидергической системой, продуцирующей АВ и ГТАКС, существует тесное взаимо-

действие в виде колокализации АВ и КРГ в нейросекреторных терминалях, а также стимулирующего действия АВ на синтез КРГ и аффинность КРГ-рецепторов [10]. Предполагается, что АВ влияет и на активность симпатической системы, обеспечивая на центральном уровне реализацию защитного агрессивного поведения. Периферические звенья представлены нейромедиаторами и гормонами симпато-адреналовой системы (САС) и трех основных эндокринных осей, вовлекаемых в стрессовую реакцию: ГГКС (глюкокортикоиды), соматотропной (СТГ, соматомедины) и тиреотропной (T_3 , T_4).

Адаптивный результат стресса носит многовекторный характер. При участии САС он проявляется в стимуляции активности систем жизнеобеспечения (кровообращения, дыхания, гемостаза), которая поддерживается энергомобилизующим и перераспределительным эффектами КА. Первый из них достигается активацией гликогенолиза и гидролиза триацилглицеридов (ТАГ) с возрастанием в циркуляции глюкозы и свободных жирных кислот (СЖК). Второй – за счет увеличения кровотока в органах с повышенной активностью благодаря образованию в них метаболитов (аденозин, NO, простаиноиды) – вазодилаторов. Важным представляется липотропный эффект КА за счет усиления активности липаз и фосфолипаз при участии ионов Ca^{2+} , а также умеренной липопероксидации (ПОЛ), индуцируемой образованием активных форм кислорода (АФК) [11]. Благодаря этому эффекту происходят лабильзация мембран, возрастание их проницаемости, что сказывается на экспрессии рецепторов, активности липидзависимых мембранных белков, включая мембранные насосы, каналы ионной проницаемости и мембрано-связанные ферменты [6, 9]. Существенное адаптивное значение имеет перераспределение в кровотоке костно-мозгового пула сегментоядерных нейтрофилов – важнейшего звена естественного иммунитета. Эта реакция «мобилизации накопленных клеточных резервов» отражает готовность организма к блокированию и ликвидации биологические агрессивного материала, а также к восстановлению структуры и функции ткани в случае ее повреждения. Таким образом, осуществляется принцип мультипараметрического взаимодействия результатов деятельности различных систем для достижения оптимального приспособительного результата [4].

Адаптивные последствия активации ГГКС реализуются благодаря способности глюкокортикоидов (ГК) поддерживать и усиливать функцио-

нальные эффекты КА; обеспечивать гликемию (глюконеогенез); активировать распад белка, способствуя перераспределению пластического материала в функционально активные органы и ткани; ограничивать лабильзацию мембран при встраивании их в липидный бислой. Роль T_3 , T_4 проявляется увеличением общего фона метаболизма и определенного синергизма с КА. Что касается СТГ, то, помимо гликемии и активации анаболических процессов, важной стороной его действия является стимуляция репаративных процессов и иммунной системы, осуществляемая через соматомедины [12].

Трансформация стресс-реакции из общего неспецифического звена адаптации в общее неспецифическое звено патогенеза заболеваний обусловлена ее избыточностью, т.е. повышенной активацией стресс-реализующей системы. Отрицательные последствия такой избыточности опосредуются, прежде всего, усилением липотропного эффекта стресса благодаря формированию «липидной триады» [6], объединяющей чрезмерную активацию липаз и фосфолипаз, детергентное действие избытка СЖК и лизофосфатидов, а также повышенную активацию ПОЛ. Негативные последствия этой триады в соответствии с существующими представлениями [13] обусловлены окислением тиоловых (сульфгидрильных) групп белков, накоплением продуктов липопероксидации (гидроперекисей, альдегидов, кетонов) и уменьшением стабильности липидного бислоя мембран. В свою очередь окисленные белки легко подвергаются деградации под влиянием протеаз, а окисление фосфолипидов увеличивает их подверженность гидролизу фосфолипазой A_2 в результате возрастания сродства к ферменту. Таким образом, формируется определенная последовательность включения механизмов повреждения биомембраны, при которой активация ПОЛ обеспечивает действие фосфолипаз, после чего нарушения в мембранном бислое происходят уже независимо от уровня ПОЛ и даже при его подавлении. Еще один «порочный круг», формирующийся в результате активации липидной триады, связан с возрастанием проницаемости мембран для ионов Ca^{2+} , что приводит к избытку этого катиона в клетке и активации им фосфолипаз, способствующей усугублению дезинтеграции липидного бислоя. В связи с этим выраженный избыток Ca^{2+} в клетке (10^{-6} – 10^{-5} моль) представляет для нее опасность и расценивается как один из ключевых механизмов клеточной гибели [16]. Результатом служат структурные и функциональные нарушения кле-

точных мембран, сопровождающиеся утратой их барьерной и матричной функций. Эти нарушения играют определяющую роль в развитии таких распространенных патологий, как ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, язвенные поражения слизистой оболочки желудка, гиперхолестеринемия, бронхиальная астма и др. К числу отрицательных последствий избыточного стресса следует отнести и его иммуносупрессивный эффект, формирующий вторичный иммунодефицит, создающий угрозу инфекций, аутоиммунной патологии и снижающий противоопухолевую защиту [14, 15]. Анализ механизмов развития стрессовой иммунодепрессии свидетельствует о том, что в значительной степени она обусловлена нарушениями нейроиммунных взаимодействий как на уровне нейронов определенных структур мозга, так и на уровне иммунокомпетентных клеток [16].

Предотвращение/уменьшение чрезмерности стресс-реакции, т.е., по сути, снижение возможности ее трансформации в звено патогенеза заболеваний ограничивает комплекс механизмов, обозначаемых как стресс-лимитирующая система [9]. На центральном уровне эти механизмы представлены тормозными медиаторами: ГАМК, субстанцией P, пептидом дельта сна, серотонином, опиоидными пептидами, уменьшающими активность ГГКС и САС. К этой же группе относятся и мелатонин, обеспечивающий антистрессорную защиту мозга [17], лимитируя выраженность ПОЛ [18] и стимулируя ГАМК-ергические процессы в лимбических структурах и неокортексе. Периферические звенья стресс-лимитирующей системы представлены метаболитами, ограничивающими локальные эффекты стресса. Такое ограничение достигается снижением продукции катехоламинов надпочечниками (опиоидные пептиды), уменьшением высвобождения НА из симпатических терминалей, а также ослаблением его действия в органах-мишенях (простагландин E₂, аденозин) [6, 9, 19]. Важным механизмом периферической стресс-устойчивости служит феномен десенситизации адренергических рецепторов в форме уменьшения их плотности на клеточной мембране путем разобщения рецепторов, их интернализации или понижающей (down) регуляции [20]. Среди внутриклеточных факторов протекции центральное место занимают белки теплового шока (БТШ) – стресс-индуцируемые шапероны с Мм 60, 70 и 90 кДа. Их защитная роль заключается в предотвращении образования «незаконных» связей между реакционноспособными радикалами на поверхности пептидов, препятствии дена-

турации и восстановлении третичной структуры частично поврежденных белков [21], удалении денатурированных белков с помощью аутофагии [22, 23], а также в ограничении механизмов апоптотической гибели клеток [24]. Увеличение продукции БТШ синхронизировано с активацией антиоксидантного респонсивного элемента – ARE (antioxidant responsive element). Наряду с факторами транскрипции Nf-kB, AP-1, p53, ARE относится к числу редокс-чувствительных элементов, но в отличие от последних, отвечающих на внешние сигналы, участвует в поддержании внутриклеточного гомеостаза при апоптоз-индуцирующих, канцерогенных и стрессорных воздействиях [25, 26]. Регионы ARE выявлены в промоторных участках многих генов, продукты которых выполняют или непосредственно защитную роль (гемоксигеназа, тиоредоксин, глутатион-редуктаза), или восполняют уровень расходуемых интермедиатов (цистин-глутамат-транспортная система), или обеспечивают репаративную функцию важнейших макромолекул в клетке в ситуациях с нарушением клеточного редокс-баланса. Именно поэтому контролируемая ARE активность регулирующих генов рассматривается как универсальная система клеточной защиты. Анализ факторов стресс-лимитирующей системы позволил сформулировать концепцию феномена адаптационной стабилизации структур (ФАСС), согласно которой мобилизация и увеличение мощности этих факторов при повторных умеренных стрессорных воздействиях способны обеспечить защиту клеточных структур в условиях повреждающего действия выраженного стресса [27], то есть, по сути, определен механизм адаптации к стрессу, который в силу своей универсальности дает защитный эффект.

Очевидно, что эволюционно-детерминированная роль стресса, как неспецифического звена фенотипической адаптации, не может быть полноценно реализована в пренатальном периоде в связи с незрелостью морфофункциональных систем плода и, в первую очередь, систем нейроэндокринной регуляции. В связи с этим содержание понятия «стресс» применительно к организму плода смещается в плоскость его изначального «физического» содержания как давления на организм. Такое давление может оказываться различными стрессорными факторами (рис. 1) и негативно отражаться на развитии плода – от прерывания беременности до пороков развития.

Наиболее распространенными формами такого стресса являются гипоксия плода – что, в свою



Рисунок 1. Пренатальные стрессорные факторы [12].

Figure 1. Prenatal stress factors [12].

очередь, приводит к неконтролируемому окислительному стрессу на клеточном и тканевом уровне с развитием осложнений беременности, синдрома задержки внутриутробного развития плода (ЗВУРП) – стойких изменений и патологических состояний, связанных с отставанием размеров плода от предполагаемых для данного срока гестации и массы плода при рождении ниже десятого перцентиля для данного срока беременности.

Особого внимания заслуживают стрессогенные реакции во время беременности. Известно, что беременность сама по себе является стрессом для организма женщины, а состояние плода во время внутриутробного развития (от момента зачатия до рождения) зависит от состояния здоровья матери и уровня развития позитивных или негативных эмоций будущей матери во время беременности. Установлена роль психосоциальных стрессоров, как психосоматической реакции, обеспечиваемой нейроэндокринной регуляцией (когнитивная интерпретация на уровне коры головного мозга и лимбической системы (эмоциональная интеграция)). Доказано значение психологического стресса беременных на программирование пищевого поведения.

При этом на фоне выброса катехоламинов отмечается спазм периферических сосудов, в том числе и плацентарных, что приводит к снижению кровообращения в матке и, соответственно,

к недостаточному поступлению кислорода и питательных веществ к плоду. Формируется связка «катехоламины–голод». Повторение стрессовых ситуаций закрепляет эту связь. Формируются предпосылки для усиленного потребления пищи при выбросе катехоламинов, поскольку закреплен рефлекс «катехоламины–голод». Кроме того, на фоне выброса катехоламинов параллельно развивается спазм миометрия, что сопровождается, с одной стороны, гипертонусом матки, а с другой – нарушением плацентарного кровообращения, что в свою очередь, формирует связь «стресс–голод». Более того, вследствие единой системы кровообращения «мать–плацента–плод» психоэмоциональный фон матери, ее отношение к беременности, будущему ребенку будут передаваться плоду за счет поступления «коктейля медиаторов» с кровью [28].

В основе внутриутробного программирования энергетического баланса лежат эпигенетические механизмы. В 1990-х годах сформулировали теорию фетального программирования, суть которой заключается в том, что при воздействии во время беременности неблагоприятных факторов происходит развитие ответных реакций в организме матери и плода (адаптивный ответ). В процессе реализации данных реакций у плода происходит изменение экспрессии генов и активности факторов транскрипции, что приводит к перепро-

граммированию метаболизма в органах и тканях плода; происходят определенные сдвиги в работе эндокринной системы, нарушаются процессы синтеза, секреции, рецепции гормонов и биологически активных веществ, в том числе ростовых факторов. В исходе этих приспособительных реакций в организме плода происходит перераспределение кислорода и питательных веществ в пользу жизненно важных органов – сердца и мозга для выживания организма, что приводит к нарушению развития других органов, которые не имеют такой роли в адаптации малыша к неблагоприятным факторам среды [29]. Адаптация плода происходит несколькими путями, и первым из них является тканевое ремоделирование, т.е. изменяются скорость пролиферации, количество клеток в органе и клеточная дифференцировка [30, 31]. Этот механизм подтверждается экспериментальными данными. Доказано, что у потомства крыс, которые родились от матерей, испытывавших дефицит белка во время беременности (низкобелковая диета, как неблагоприятный фактор воздействия), количество нефронов и масса почек снижены. Отмечено, что процесс апоптоза в них ускорен [30]. Малобелковая диета во время беременности оказывает аналогичный эффект на клетки поджелудочной железы и печени. У потомства крыс, находящихся на диете с ограниченным содержанием белка, выявлены изменения морфологической структуры поджелудочной железы, которые проявляются в виде уменьшения количества и снижения пролиферации β -клеток, усиления их апоптоза, снижения содержания инсулина и нарушения кровоснабжения, в печени уменьшается число печеночных долек, происходит усиленный глюконеогенез, избыточное выделение жирных кислот из адипоцитов, повышается содержание липопротеинов низкой плотности в плазме [29, 30]. Доказано, что при низкобелковой диете, особенно после 30-й недели беременности, происходит нарушение формирования пула стволовых клеток скелетной мускулатуры. Избыточное накопление жировой ткани приводит к инсулинорезистентности, мышечные клетки, испытывающие дефицит питательных веществ внутриутробно, тоже становятся резистентными к инсулину, что может привести в будущем к развитию метаболического синдрома [29, 30].

Вторым механизмом адаптивного ответа является изменение функции нервной, эндокринной, мочевой и других систем [30]. При дефиците нутриентов во время беременности, а также при других стрессовых ситуациях в организме мате-

ри происходит выброс глюкокортикостероидов. В норме 11β -гидроксистероиддегидрогеназа (11β -ГСД) превращает глюкокортикостероиды в неактивные 11 -кетопроизводные, что защищает плод от избытка глюкокортикоидов. При дефиците питания матери происходит уменьшение активности данного фермента, что приводит к усиленному воздействию материнских глюкокортикостероидов на плод. Избыток глюкокортикостероидов приводит к уменьшению пролиферативной активности клеток органов плода, развивается дисфункция эндотелия сосудов, что может привести к развитию васкулярных заболеваний [30]. Третий механизм реализации адаптивного ответа – изменение экспрессии генов, который проявляется несколькими вариантами. Первый из них – транзиторно изменяющаяся экспрессия генов вследствие нарушения активности транскрипционных факторов, промоторов и супрессоров генов. Второй вариант заключается в том, что неблагоприятные факторы вызывают устойчивые изменения экспрессии генов посредством метилирования участков ДНК, т.е. эпигенетической модификации [30]. Данный механизм является универсальным для реализации программы внутриутробного программирования. При этом изменение экспрессии генов посредством эпигенетических преобразований может быть как первопричиной, так и следствием механизмов фетального программирования. Программирование пищевого поведения может происходить внутриутробно. Так, при быстрой прибавке массы тела у детей, рожденных с низкой массой, в дальнейшем выявляется повышенный уровень лептина вне зависимости от объема жировой ткани [30].

Доказано, что дети, родившиеся с малой массой тела вследствие низкокалорийного питания матери во время беременности, после рождения склонны к гиперфагии и быстрой прибавке массы тела. Это обусловлено тем, что орексигенная система закладывается на ранних этапах внутриутробного периода, а в условиях недостаточного питания в будущем гиперфункционирует, что приводит к повышенному аппетиту у малыша на фоне низкой чувствительности к лептину [28, 31].

Предполагается, что нормальный оксидативный стресс работает как эпигенетический фактор, способствующий клеточной дифференциации [28]. По мере роста плода потоки кислорода и питательных веществ от матери через плаценту увеличиваются. Кроме того, гипоксия сопровождается увеличением риска формирования патологии мозга, сердца, печени и почек. Таким образом,

внутриутробная гипоксия через механизм перинатального программирования связана с развитием в последующей жизни мультиорганной патологии [32].

Роль эндокринной патологии матери в патогенезе нарушений внутриутробного и постнатального развития детей

Доказано, что большинство эндокринных и других соматических болезней взрослых связаны с нарушением питания в детском возрасте (нутри- тивный стресс с развитием метаболических и гормональных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний (гипертоническая болезнь), патологии костно-мышечной системы (остеопороз), ЦНС со снижением когнитивных функций.

Концепция DOHaD и явления перинатального импринтинга/программирования:

По данным J.P. Barker, стресс недостаточного питания в пренатальном периоде, проявляющийся в меньшем весе ребенка при рождении, увеличивает риск ряда хронических заболеваний во взрослом состоянии.

Установлено, что лица с малой массой тела (МТ) при рождении или малой массой в возрасте 1 года (которая коррелировала с МТ при рождении) были статистически значимо предрасположены к развитию метаболического синдрома [33].

Связь между низкой МТ при рождении и нарушением углеводного обмена продемонстрирована в ряде исследований у взрослых в Европе, США и Австралии. Распространенность сахарного диабета 2-го типа (СД2) и нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) значительно различалась у тех, кто был рожден с низкой МТ <2,54 кг (40%) и тех, кто имел большую МТ при рождении – >4,31 кг (14%). Нарушения метаболизма глюкозы выявлялись у детей, рожденных с низкой МТ, уже в школьном возрасте. Так, у 7-летних детей с задержкой внутриутробного развития плода (ЗВУР) в ходе глюкозо-толерантного теста (ГТТ) на 30-й минуте был отмечен более высокий уровень глюкозы по сравнению с детьми контрольной группы. Особенно высокий риск развития СД2 и НТГ зафиксирован у тех, кто имел низкую МТ при рождении и ожирение в зрелом возрасте.

Выявлена достоверная связь распространенности СД2 и НТГ с МТ при рождении у детей, рожденных с МТ (<2,54 кг): а) –40% и теми, кто имел МТ при рождении – (>4,31 кг) б) –14%, выявлены достоверные различия частоты СД2 у детей данных групп.

При обследовании однояйцевых близнецов установлено, что СД2 преобладал в парах с низ-

кой МТ при рождении. Нарушения липидного обмена, сопряженные с атерогенным риском, также чаще выявлялись у тех взрослых, которые имели низкую МТ при рождении.

При внутриутробном недостатке питания у ребенка развивается периферическая резистентность к инсулину, позволяющая перераспределить питательные вещества, глюкозу в пользу головного мозга.

Дети, родившиеся с ЗВУР, в препубертатном периоде демонстрируют более высокую ответную реакцию инсулина, чем дети с нормальной массой тела при рождении.

Эндокринные изменения, индуцированные внутриутробной недостаточностью питания, определяют отвлечение ограниченного запаса питательных веществ для поддержания выживания и развития жизненно важных органов, таких как мозг, в ущерб росту. Доказана тесная взаимосвязь между ЗВУР и ранним началом формирования резистентности к инсулину, предрасположенности к СД 1 типа, АГ, гиперлипидемии и сердечно-сосудистым заболеваниям взрослых.

Дети с ЗВУР имеют более высокий риск заболеваний и в зрелом возрасте. Компенсаторный ускоренный рост связан с увеличением доли висцеральной жировой ткани в течение первых 5 лет, что впоследствии практически неизбежно сопровождается формированием инсулинорезистентности (ИР) [33].

У недоношенных детей недостаточно клеток для постнатальной репликации мышечной ткани, догоняющий рост стимулирует образование избыточного количества жировой ткани, обуславливает характер его распределения – более центральный и программирует более низкую мышечную массу тела в раннем детстве и зрелом возрасте, что представляет повышенный риск инсулинорезистентности и метаболических нарушений у этих субъектов.

Нутритивный стресс

Доказаны роль соматического здоровья беременных и наличие у них метаболических нарушений в развитии эндокринопатий у ребенка: у беременных женщин с ожирением отмечается более высокий уровень провоспалительных цитокинов, инсулина и липидов по сравнению с беременными без избыточной массы тела. В ответ на избыточное потребление жиров с пищей отмечается постпрандиальное повышение уровня ЦК, что также ухудшает имеющийся провоспалительный статус.

Наличие хронического воспаления посредством стимуляции апоптоза β -клеток поджелудоч-

ной железы приводит к уменьшению их массы, что приводит к снижению уровня секреции инсулина. Ожирение ассоциировано с ростом числа как адипоцитов, так и провоспалительных макрофагов адипоцитов.

Ожирение индуцирует хронический воспалительный процесс, наблюдаются расстройства секреторной активности жировой ткани, проявляющиеся повышенным уровнем ИЛ-6 и ФНО- α при сниженном уровне адипонектина, что также может способствовать развитию эндотелиальной дисфункции, провоспалительного статуса, инсулинорезистентности и атеросклероза [32].

Дети с ЗВУР демонстрируют перестройку эндокринной системы, имея при рождении низкие концентрации инсулина, IGF1 и высокие концентрации гормона роста. Нормализация этих параметров происходит во время первых 3 мес после рождения. Ткани, испытывающие хроническое истощение инсулина и IGF1 во внутриутробной жизни, внезапно подвергаются увеличению концентрации этих двух гормонов вскоре после рождения, начинают противодействовать их добавочному инсулиноподобному действию, развивая резистентность к инсулину как метаболический механизм защиты организма от гипогликемии. Решающим временем для развития отсроченных последствий является ранний постнатальный период, во время которого догоняющий рост имеют около 80 % детей с ЗВУР.

В настоящее время особое значение имеет проблема сочетанной эндокринной и почечной патологии у детей, что определяется высокой заболеваемостью и распространенностью этой приоритетной патологии детского возраста, дебютом в раннем возрасте, высокой частотой осложнений, ранней инвалидизацией, сокращением продолжительности жизни пациентов [34, 35]. Частота хронической патологии эндокринной системы среди детей всех возрастных групп за последнее десятилетие увеличилась на 22 % [35]: наиболее значимыми являются сахарный диабет, ожирение, заболевания щитовидной железы и сочетание этой патологии с заболеваниями почек [34, 35].

Ухудшаются показатели физического развития. Число детей, имеющих нормальный вес, снизилось среди мальчиков на 16,9%, среди девочек – на 13,9%. Среди детей с отклонениями массы тела преобладают лица с её дефицитом (80 %) [36].

Среди факторов, влияющих на сочетанную патологию почек и эндокринологическое, репродуктивное здоровье детей, преобладает влияние ком-

плекса (80 %) генетических и внешних факторов: условия внутриутробного развития, питание, экологические факторы, социально-экономические факторы (условия и образ жизни семьи, санитарная культура, воспитание, обучение), соматическое здоровье, репродуктивное поведение, качество и доступность медицинской помощи.

В развитии сочетанной патологии почек и эндокринопатий в детском возрасте высока роль стресса. Стресс – фактор перестройки эндокринной системы и развития гормональных изменений (инсулина, СТГ, ИФР-1, ТТГ, ГК), способствующих формированию ряда эндокринных заболеваний (МС, ИР, СД, гиперлипидемии).

Стресс – неспецифическая реакция организма, возникающая при действии различных экстремальных факторов, угрожающих нарушением гомеостаза, и характеризующаяся изменением функции нервной и эндокринной систем, которые являются основными регулирующими системами организма, а нарушение их функции сопровождается изменениями со стороны практически всех органов и систем.

В перинатальном и раннем постнатальном периоде ведущую роль играет симпатомиметический стресс. С возрастом на первое место выходят психосоциальные факторы.

Дефицит гормонов щитовидной железы

Дефицит гормонов щитовидной железы влияет на рождаемость и жизнеспособность потомства, увеличивает риск формирования внутриутробной патологии плода. От уровня тиреоидных гормонов во многом зависит физическое, психомоторное и половое развитие ребенка [37–39]. Известны факторы, влияющие на функцию ЩЖ новорожденных.

Для нормального развития плода, прежде всего на ранних этапах, необходим достаточный уровень тиреоидных гормонов. При этом потребность в гормонах ЩЖ для полноценного эмбриогенеза у беременной женщины увеличивается на 30–50%. В первые недели и месяцы происходят закладка и развитие основных органов и систем плода, для обеспечения оптимальных для этого условий перед наступлением беременности в организме не должно быть йодного дефицита.

Наличие патологии ЩЖ при беременности часто приводит к невынашиванию, угрозе прерывания беременности, раннему токсикозу, преэклампсия развивается у 54,5% беременных, дистресс плода, гипотрофия плода – у 22,7%, возникают аномалии родовой деятельности: дискоординированная родовая деятельность (35,2%), слабость

родовой деятельности, преждевременные роды (18,2%) [40].

У матерей с заболеваниями ЩЖ аномалии развития плода возникают в 18–25%. Чаще всего наблюдаются поражения со стороны центральной нервной (гидроцефалия, микроцефалия, болезнь Дауна, функциональные нарушения) и эндокринной систем (врожденный гипотиреоз, тиреотоксикоз).

Факторами риска в период беременности являются: йодный дефицит; сниженные функциональные резервы – аутоиммунный тиреоидит (АИТ) с сохраненной функциональной способностью ЩЖ, носительство антител к тиреоидной пероксидазе (АТПО). Последствиями могут быть: изолированная гипотироксинемия; гипотиреоз (манифестный или субклинический); зоб (диффузный или узловой); внутриутробный гипотиреоз и/или внутриутробный зоб; в будущем – более низкий коэффициент интеллекта (IQ), чем у детей, рожденных от женщин с сохраненной тиреоидной функцией, отставание в физическом развитии [40], что в последующем затрудняет социальную адаптацию таких детей в обществе [41]. По данным В.И. Рябых (2005 г.), наиболее выраженное влияние на состояние неонатального периода оказывает гипотиреоз матери, приводя к развитию осложнений: низкая масса тела при рождении, асфиксия новорожденного, синдром задержки развития плода, морфологическая незрелость, транзиторные нарушения метаболизма, стигмы эмбриогенеза, малые аномалии и пороки развития, а также неблагоприятно влияющий на состояние здоровья детей 1–2 года жизни, проявляясь высокой соматической заболеваемостью, неврологическими нарушениями.

Установлено, что рождение детей с высокими баллами по шкале Апгар наблюдалось достоверно чаще в группе женщин, получавших йодную профилактику [42, 43].

Частота осложнений (анемия, гестоз, угроза прерывания беременности, водянка, хроническая фетоплацентарная недостаточность, хроническая внутриутробная гипотрофия плода, раннее излитие околоплодных вод) достоверно чаще встречается у женщин, которые не получали препараты йода во время беременности.

Эндокринный стресс и ожирение

Ожирение обусловлено множеством факторов, включая наследственную предрасположенность, пищевое поведение, уровень физической активности, психологические аспекты, культурное и социальное окружение. Главной причиной в боль-

шинстве случаев является дисбаланс между поступлением и расходом энергии.

При ожирении повышается риск различных акушерских осложнений: угрозы невынашивания (32,5%), преждевременных (10,8%) и запоздалых (6,0%) родов, аномалий родовой деятельности (30,1%), родового травматизма (45,7%), а также нарушений функционирования фетоплацентарного комплекса с развитием внутриутробной гипоксии плода (60%) и фетоплацентарной недостаточности (10,8%), кроме этого, у женщин с ожирением заметно чаще рождаются крупные дети (МТ более 4000 г). У детей от матерей с ожирением отмечается более высокая масса тела и плаценты при рождении, повышение уровня инсулина, глюкозы, лептина, интерлейкина–ИЛ-6 и С-реактивного белка в пуповинной крови [44, 45]. При этом продукция ИЛ-6 стимулируется другими цитокинами: ИЛ-1, ИЛ-2, фактором некроза опухоли- α , а также интерфероном- α .

Влияние ожирения на почку

Жировая ткань – это эндокринный орган, секретирующий биологически активные вещества, такие как лептин, адипонектин, факторы роста, провоспалительные пептиды, АГ-2. Ожирение приводит к развитию инсулинорезистентности, гломерулярной гиперперфузии и гиперфльтрации, что способствует появлению гломерулярной патологии и протеинурии.

Установлены клиничко-параклинические особенности нефропатий у детей на фоне висцерального ожирения, характеризующиеся многофакторной природой развития заболевания с нарушением липидного, углеводного обмена, высокого уровня сывороточного лептина, под влиянием комплекса патогенетических наследственных и медико-биологических (воздействие хронической гипоксии) факторов [46]. Доказано, что у пациентов с нефропатиями на фоне висцерального ожирения липидный спектр сыворотки крови характеризуется повышением атерогенности липидов при снижении холестерина липопротеинов высокой плотности [47], увеличением сывороточных триацилглицеринов, общего холестерина, холестерина липопротеидов очень низкой плотности в сочетании гиперлептинемией и нарушением толерантности к глюкозе. Установлено, что у всех пациентов с ХГН, даже при самых благоприятных клиничко-метаболических вариантах его течения, отмечается дефект в системе периферической утилизации низкоплотных липопротеидов.

Повышение сывороточного лептина и нарушение показателей липидного обмена у детей

с нефропатиями на фоне висцерального ожирения ассоциируется с изменениями эхографических показателей структурного состояния почек, внутрипочечной гемодинамики и парциальным снижением почечных функций [46]. Заболевания почек, связанные с ожирением, СД, развиваются при взаимодействии нескольких метаболических и гемодинамических факторов, активирующих общие внутриклеточные сигналы, которые вызывают выработку цитокинов и факторов роста, формирующих почечную недостаточность [48].

Среди основных факторов прогрессирования повреждения почек при ожирении выделяют: инсулинорезистентность (ИР), гиперинсулинемию, дислипидемию, нарушение системной и почечной гемодинамики, ишемию тканей почек, ауто- и паракринное воздействие гормонов жировой ткани [48].

В настоящее время при оценке патофизиологических механизмов поражения почек особое внимание уделяется изучению роли метаболического синдрома (МС). Многие авторы считают, что ключевым патогенетическим звеном поражения почек является выработка жировой тканью биологически активных веществ – адипоцитокинов, что позволяет рассматривать жировую ткань как активный эндокринный орган. Среди адипокинов особое внимание уделяют лептину и адипонектину [49].

Наибольший практический интерес вызывает раннее нарушение углеводного обмена – инсулинорезистентность (ИР), рассматриваемая не просто как метаболический феномен, но как один из ключевых компонентов метаболического синдрома (МС), частота и выраженность которого в популяции людей уже приобрели характер «мировой эпидемии XXI века» [50].

Развитие ИР приводит к целому ряду негативных патофизиологических системных реакций, которые способны инициировать механизмы дестабилизации клеток и тканей внутренних органов, включая почки, вызывая в них анатомо-функциональные нарушения [50].

Инсулинорезистентность приводит к нарушению структуры и функции нервной ткани, индуцирует нейропатию, в основе которой лежит внутренняя симпатическая гиперактивность как результат гиперактивации центральных α -адренорецепторов паравентрикулярных гипоталамических ядер, а затем и органного (тканевого) адренергического нейрорецепторного аппарата [50].

Индуктируемая инсулинорезистентностью нейропатия приводит к развитию системных и мест-

ных (органных и тканевых вазоконстрикторных) реакций, эндотелиальной дисфункции, приводящей к дефициту основного вазодилатора – оксида азота NO (так как 90 % синтеза оксида азота происходит не в эндотелии, а в терминалях нервных окончаний сосудов). Для почек это означает спазмы артериол клубочков, нарушения трофики почки, почечного кровотока, микроциркуляции и клубочковой фильтрации, гипоксию и ишемию почечной паренхимы [513].

Ишемия и гипоксия ткани почек вследствие ИР запускает компенсаторный каскад активации системы «ренин-ангиотензин – альдостерон», которая вносит свой дальнейший вклад в прогрессирование функциональных и микроциркуляторных нарушений в почках [52].

При ожирении развивается воспалительный процесс, связанный с инфильтрацией макрофагов в почках. Инфильтрация макрофагов, в свою очередь, становится источником повышения числа целого ряда медиаторов воспаления, таких как фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин-6, С-реактивный белок, хемоаттрактантный протеин 1 моноцитов и фактор, ингибирующий миграцию макрофагов [55]. Кроме того, висцеральные адипоциты вырабатывают адипокины, такие как адипонектин и лептин, которые играют роль в патофизиологии поражения почек. Кроме адипокинов и медиаторов воспаления, такие вазоактивные пептиды, как ангиотензин II, также способствуют развитию гломерулопатии, ассоциированной с ожирением и СД [48]. Доказано, что у пациентов с ожирением выявлены стабильно низкие уровни адипонектина в циркулирующей крови [54].

При ожирении нарушения внутрипочечной гемодинамики регистрируются до появления клинической симптоматики. По мере прогрессирования тубулярной и(или) гломерулярной эндотелиальной дисфункции выявляется постепенное снижение почечного функционального резерва [47, 55].

ФНО- α , как один из основных индукторов инсулинорезистентности, наиболее активно образуется в адипоцитах висцеральной жировой ткани. Являясь ключевым провоспалительным фактором, он стимулирует активацию ядерного фактора транскрипции с последующим увеличением синтеза ЭТ1 в мезангиальных клетках почек и активацией процессов пролиферации и склероза в почечной ткани. Кроме того, ФНО- α принадлежит ключевая роль в активации продукции PAI1. При нормальной массе тела его синтез происходит преимущественно в гепатоцитах и эндотелиальных клетках, в меньшей степени – в клетках гладкой мускула-

туры и тромбоцитах. Доказано, что при ожирении повышается экспрессия гена PAI1 в жировой ткани сальника, являющегося одним из ведущих источников избытка этого маркера эндотелий-зависимого звена гемостаза в плазме наряду с ЛПНП и ЛПОНП, способствующего тромбообразованию и нарушениям микроциркуляции [56]. Компоненты МС представляют детерминанты хронической болезни почек. В частности, по мере увеличения индекса массы тела риск терминальной почечной недостаточности возрастает более чем в 7 раз.

Гиперлептинемия и дислипидемия являются хорошо известными предикторами развития хронической болезни почек у детей с висцеральным ожирением. С целью скрининга целесообразно дополнительно определять у них уровень альбуминурии, параметры углеводного обмена, СКФ в сочетании с показателями структурного состояния почек, внутривисцеральной гемодинамики.

Результаты многочисленных клинико-экспериментальных и эпидемиологических исследований свидетельствуют о возрастающей роли системных гормонально-метаболических факторов в патогенезе патологии почек. Перспективным направлением патогенетической профилактики и лечения заболеваний почек является междисциплинарный подход, в рамках которого особый интерес представляет один из ключевых компонентов метаболического синдрома – инсулинорезистентность, оказывающая разнонаправленные патофизиологические эффекты, способные приводить к развитию и прогрессированию заболеваний почек. Раннее выявление и коррекция инсулинорезистентности у пациентов с метаболическими нарушениями будет способствовать патогенетической профилактике заболеваний почек и оптимизации их современного лечения, стандартные схемы диагностики и терапии которых пока не учитывают индивидуальные особенности гормонально-метаболического статуса пациента, а потому нередко болезнь носит длительный, рецидивирующий или прогрессирующий характер [47].

На фоне сахарного диабета, прежде всего с I триместра беременности, выявляются особенности в развитии и росте плода, которые к 24–26-й неделе гестации четко разделяются на три типичные картины. Первая – характеризуется задержкой внутриутробного развития плода и заканчивается рождением к сроку гестации маловесного ребенка с нечетко выраженными признаками диабетической фетопатии. Вторая клиническая картина

развивается с 26–28-й недели гестации. Беременность заканчивается рождением детей со средними антропометрическими параметрами без выраженных признаков диабетической фетопатии. В третьем случае, начиная с 26-й недели беременности, плод характеризуется значительным превышением антропометрических популяционных норм, беременность заканчивается рождением детей с макросомией и выраженными признаками диабетической фетопатии [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, последствия воздействия перинатального стресса реализуются как патогенетическое звено формирования патологии детского возраста, но не как звено в механизме приобретения устойчивости к стрессорному воздействию, т.е. адаптации к стрессу, которая происходит в более поздние возрастные периоды детства при созревании ЦНС. Раннее выявление психосоциальных и симпатомиметических факторов, вызывающих стресс (стрессоров), является основой профилактики патологии детского возраста.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Selye H. Syndrome – produced by diverse noxious agents. *Nature* 1936;138(3479):32. doi: 10.1038/138032a0
2. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. Медгиз, М., 1960; 254
Selye G. Essays on the adaptation syndrome. Medgiz, M., 1960;254. (In Russ.)
3. Акмаев ИГ. Нейроиммунные взаимодействия: их роль в дисрегуляторной патологии. *Патол физиол и экспер терапия* 2001;4:3–10
Akmaev IG. Neuroimmune interactions: their role in dysregulatory pathology. *Patol fiziol and expert therapy* 2001;4:3–10. (In Russ.)
4. Судаков КВ. Теория функциональных систем: постулаты и принципы построения организма человека в норме и при патологии. *Патол физиол и экспер терапия* 2007;4:2–11
Sudakov KV. Theory of functional systems: postulates and principles of building the human body in normal and pathological conditions. *Patol fiziol and expert therapy* 2007;4:2–11. (In Russ.)
5. Selye H. *Stress without distress*. Philadelphia, Lippencott 1974. doi: 10.1007/978-1-4684-2238-2_9
6. Меерсон ФЗ. Адаптация, стресс и профилактика. Наука, М., 1981;272
Meerson FZ. *Adaptation, stress and prevention*. Science, M., 1981;272. (In Russ.)
7. Симонов ПВ. Высшие формы деятельности мозга и психология. *Вестник РАМН* 1992;8:3–6
Simonov PV. Higher forms of brain activity and psychology. *Bulletin of RAMN* 1992;8:3–6. (In Russ.)
8. Borges S, Gayer Anderson C, Mandelli V. A systematic review of the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in first episode psychosis. *Psychoneuroendocrinology* 2013;8(5):603–611. doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.12.025
9. Меерсон ФЗ. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. Медицина, М., 1984;272
Meerson FZ. *Pathogenesis and prevention of stress and isch-*

emic damage to the heart. *Medicine*, M., 1984: 272. (In Russ.)

10. Миронова ВИ, Рыбникова ЕА, Ракицкая ВВ. Экспрессия вазопрессина в гипоталамусе активных и пассивных крыс при развитии стрессорной депрессии. *Бюлл экспер биол и мед* 2005;140(12):618–621

Mironova VI, Rybnikova EA, Rakitskaya VB. Expression of vasopressin in the hypothalamus of active and passive rats with the development of stressful depression. *Bull an expert biol and honey* 2005;140(12):618–621. (In Russ.)

11. Ghezzi P, Athersuch TJ, Selley L. Oxidative stress and inflammation induced by environmental and psychological stressors: A Biomarker perspective. *Antioxidants and redox Signaling* 2018; 28 (9):852–872. doi.org/10.1089/ars.2017.7147

12. Фролов БА. Физиология и патология нейроэндокринной регуляции. Медицина, М., 2006:320

Frolov BA. *Physiology and pathology of neuroendocrine regulation*. Medicine, M., 2006:320. (In Russ.)

13. Сазонтова ТГ, Архипенко ЮВ. Значение баланса прооксидантов и антиоксидантов – равнозначных участников метаболизма. *Патол физиол и экспер терапия* 2007;3:2–18

Sazontova TG, Arkhipenko SE. The balance of prooxidants and antioxidants – equal participants in the metabolism. *Patol fiziol and expert therapy* 2007;3:2–18. (In Russ.)

14. Bae YS, Shin EC, Bae YS, Eden WV. Editorial: Stress and Immunity. *Frontiers in Immunology* 2019;10:245. doi.org/10.3389/fimmu.2019.00245

15. Heitor A, Neto P, Pereira RM et al. Editorial: Producing, sensing and responding to cellular stress in immunity. *Frontiers in Immunology* 2019;10:2053. doi.org/10.3389/fimmu.2019.02053

16. Арушанян ЭБ, Бейер ЭВ, Булгакова АС. Сравнительная оценка антистрессорной активности эпифизарного гормона мелатонина и диазепама. *Экспер и клин фармакол* 2007;6:9–12

Arushanyan EB, Beyer EV, Bulgakova AS. Comparative evaluation of the antistress activity of the epiphyseal hormone melatonin and diazepam. *Expert and wedge pharmacol* 2007;6:9–12. (In Russ.)

17. Перцев СС, Пирогова ГВ. ПОЛ в головном мозге и печени крыс при острой стрессовой нагрузке и введении мелатонина. *Бюлл эксперим биологии и медицины* 2004;138(7):19–23

Peppers SS, Pirogov GV. FLOOR in the brain and liver of rats under acute stress and melatonin administration. *Bull experiment Biology and Medicine* 2004;138(7):19–23. (In Russ.)

18. Меерсон ФЗ, Пшенникова МГ. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. Медицина, М., 1988:256

Meerson FZ, Pshennikova MG. *Adaptation to stressful situations and physical activity*. Medicine, M., 1988:256. (In Russ.)

19. Ломанси ДжУ, Алеем Ли Ф, Лифковитц РДж. Клонирование и регуляция генов катехоламиновых рецепторов. Молекулярная эндокринология. Фундаментальные исследования и их отражение в клинике. Под ред. Брюса Д Вайнтрауба (гл. 10). Пер с англ. Медицина, М., 2003:113–129

Lomancey JU, Aley Lee F, Lifkovitz RJ. *Cloning and regulation of catecholamine receptor genes. Molecular endocrinology. Basic research and their reflection in the clinic*. Ed. Bruce D Weintraub (Ch. 10). Translated from English Medicine, M., 2003:113–129. (In Russ.)

20. Таганович АД, Олецкий ЭИ, Котович ИА. Патологическая биохимия. БИНОМ, М., 2013:448 с

Taganovich AD, Oletsky EI, Kotovich IA. *Pathological biochemistry*. BINOM, M., 2013: 448 p. (In Russ.)

21. Doklandny K, Myers OV, Moseley PL. Heat Shock response and autophagy – coorption control. *Autophagy*, 2015;11(2):206–213. doi.org/10.1080/15548627.2015.1009776

22. Penke B, Bogar F, Crul T et al. Heat Shock proteins and autophagy pathways in neuroprotection: from molecular basis to pharmacological interventions. *Int J Med Sci* 2018; 19(1): 325. doi.org/10.3390/ijms19010325

23. Пшенникова МГ, Зеленина ОМ, Круглов СВ и др.

Синтез белков теплового шока (HSP70) в лейкоцитах крови как показатель устойчивости к стрессорным повреждениям. *Бюлл экспер биол и мед* 2006;142(12):614–618

Pshennikova MG, Zelenina OM, Kругlov SV et al. Synthesis of heat shock proteins (HSP70) in blood leukocytes as an indicator of resistance to stress damage. *Bull an expert biol and honey*. 2006;142(12):614–618. (In Russ.)

24. Zhang BP, Zhao J, Li Sh Sh et al. Mangiferin activates Nrf 2 antioxidant response elements signaling without reducing the sensitivity to etoposide of human myeloid leukemia cells in vitro. *Acta pharmacologica sinica* 2014;35: 257–266. doi.org/10.1038/aps.2013.165

25. Raghunath A, Sundarraj K, Nagarajan R et al. Antioxidant response elements: discovery, classes, regulation and potential applications. *Redox Biology* 2018;17: 297–314

26. Меерсон ФЗ, Малышев ИЮ. Феномен адаптационной стабилизации структур и защита сердца. Наука, М., 1993:158 с

Meerson Federal Law, Malyshev IJ. *The phenomenon of adaptive stabilization of structures and heart protection*. Nauka, M., 1993:158 p. (In Russ.)

27. Гарданова ЖР, Салехов СА, Есаулов ВИ и др. Особенности влияния психоэмоционального стресса во время беременности на формирование пищевого поведения у ребенка. *Исследования практика в медицине* 2016;3(1):24–28. doi: 10.17709/2409-2231-2016-3-1-3

Gardanova ZhR, Salekhov SA, Esaulov VI etc. Features of the influence of psychoemotional stress during pregnancy on the formation of eating behavior in a child. *Research practice in medicine* 2016;3(1):24–28. (In Russ.)

28. Квиткова ЛВ, Смакотина СА, Сотникова ЮМ. Истоки ожирения у взрослых: роль антенатального и раннего постнатального периодов. *Эндокринология: новости, мнения, обучение* 2019;8(2):67–73. doi: 10.24411/2304-9529-2019-12008

Kvitkova LV, Smakotina SA, Sotnikova YuM. The origins of adult obesity: the role of antenatal and early postnatal periods. *Endocrinology: news, opinions, training* 2019;8(2):67–73. (In Russ.)

29. Щербачев ВИ, Рябиченко ТИ, Скосырева ГА, Трунов АН. Механизмы внутриутробного программирования ожирения у детей. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2013;58(5):8–14

Shcherbakov VI, Ryabichenko TI, Skosyeva GA, Trunov AN. Mechanisms for intrauterine programming of obesity in children. *Ros vestn perinatal and pediatrician* 2013;58(5):8–14. (In Russ.)

30. Дзгоева ФХ. Питание во внутриутробный период жизни: фетальное программирование метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм* 2015;12(3):10–17. doi: 10.14341/omet2015310-17

Dzgoeva FH. Nutrition in the prenatal period of life: fetal programming of the metabolic syndrome. *Obesity and Metabolism* 2015; 12(3):10–17. (In Russ.) doi: 10.14341/omet2015310-17

31. Нетребенко ОК, Украинцев СЕ, Мельникова ИЮ. Ожирение у детей: новые концепции и направления профилактики. Обзор литературы. *Вопр соврем педиатрии* 2017;16(5):399–405. doi: 10.15690/vsp.v16i5.1804

Netrebenko OK, Ukrainians CE, Melnikov UJ. Obesity in children: new concepts and directions for prevention. Literature review. *Q lie pediatrics* 2017;16(5):399–405. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v16i5.1804

32. Нагаева ЕВ, Ширяева ТЮ. Внутриутробное программирование гормонально-метаболических процессов и синдром задержки внутриутробного развития. *Проблемы эндокринологии* 2010; 56(6):32–40

Nagaeva EV, Shiryayeva TYu Theater. Intrauterine programming of hormonal-metabolic processes and intrauterine growth retardation syndrome. *Problems of endocrinology* 2010;56(6):32–40. (In Russ.)

33. Лебедева ЕН, Вялкова АА, Афонина СН, Чеснокова СА. Дислипидемия как патогенетический фактор формирования хронической болезни почек. *Нефрология* 2019;23(5):56–64. doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-5-56-64

Lebedeva EN, Vyalkova AA, Afonina SN, Chesnokova SA. Dyslipidemia as a pathogenetic factor in the formation of chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(5):56–64.

(In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-5-56-64

34. Алексеев ЛП, Дедов ИИ, Хаитов РМ и др. Иммуногенетика сахарного диабета 1 типа – от фундаментальных исследований к клинике. *Вестник Российской Академии медицинских наук* 2012;1:75–80

Alekseev LP, Grandfathers II, Khaitov RM et al. Immunogenetics of type 1 diabetes mellitus – from basic research to the clinic. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences* 2012;1:75–80. (In Russ.)

35. Дедов ИИ, Петеркова ВА. *Справочник детского эндокринолога*. Littera, 2014;496

Dedov AI, Peterkova VA. *Handbook of pediatric endocrinologist*. Littera, 2014;496. (In Russ.)

36. Иванов ДО. *Руководство по перинатологии. Том 1, 2-е изд, испр и доп*. Информ-Навигатор, СПб., 2019; 936

Ivanov DO. *Guide to perinatology. Part 1, 2nd ed., Rev and add*. Inform-Navigator, St. Petersburg, 2019;936. (In Russ.)

37. Иванов ДО. *Руководство по перинатологии. Том 2, 2-е изд, испр и доп*. Информ-Навигатор, СПб., 2019;15932

Ivanov DO. *Guide to perinatology. Part 2, 2nd ed, Rev and add*. Inform-Navigator, St. Petersburg, 2019;15932. (In Russ.)

38. Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины. Иванов ДО, Мавропуло ТК. *Клинические рекомендации по ведению и терапии новорожденных с заболеваниями щитовидной железы. Проект 2016* <http://www.raspm.ru/index.php/metodicheskie-rekomendatsii>

Russian Association of Perinatal Medicine Specialists. Ivanov DO, Mavropulo TK. *Clinical recommendations for the management and treatment of newborns with thyroid diseases Project 2016*. (In Russ.) <http://www.raspm.ru/index.php/metodicheskie-rekomendatsii>

39. Liu X, Zheng N, Shi YN, Yuan J, Lanying Li. Thyroid hormone induced angiogenesis through the integrin $\alpha\beta3$ /protein kinase D/histone deacetylase 5 signaling pathway. *Journal of Molecular Endocrinology* 2014;52(3):245–254. doi.org/10.1530/jme-13-0252

40. Вдовиченко ЮП, Романенко ТГ, Суханова АА и др. Особенности функционирования щитовидной железы у беременных на фоне йододефицита. *Международный эндокринологический журнал* 2014;60(4):89–94

Vdovichenko YuP, Romanenko TG, Sukhanova AA etc. Features of the functioning of the thyroid gland in pregnant women against the background of iodine deficiency. *International Endocrinological Journal* 2014; 60 (4): 89–94 (In Russ.)

41. Patrick Hanley, Katherine Lord, Andrew J et al. Thyroid Disorders in Children and Adolescents. A Review. *JAMA Pediatrics* 2016;170(10):1008–1019. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.0486

42. Аликинова ЛЗ, Еспенбетова МЖ, Амренова КШ и др. Особенности функции щитовидной железы во время беременности: обзор литературы. *Наука и Здравоохранение* 2015;1:13–21

Alikonova LZ, Espenbetova MF, Amrenova KS et al. Features of thyroid function during pregnancy: literature review. *Science and Health* 2015;1:13–21. (In Russ.)

43. Климов ЛЯ, Атанесян РА, Верисокина НЕ и др. Роль эндокринной патологии матери в патогенезе нарушений внутриутробного и постнатального развития детей: современный взгляд в рамках концепции пищевого программирования (обзор литературы). *Медицинский совет* 2018;17:38–46. doi: 10.21518/2079-701x-2018-17-38-46

Klimov LA, Atanesyan RA, Verisokina NE et al. Role of mother's endocrine pathology in the pathogenesis of intrauterine and postnatal developmental disorders in children: a modern view of the concept of nutritional programming (literature review). *Medical advice* 2018;17: 38–46. (In Russ.)

44. Klimov LYa, Atanesyan RA, Verisokina NE et al. The role of endocrine pathology of the mother in the pathogenesis of disorders of intrauterine and postnatal development of children: A modern view in the framework of the concept of food programming (literature review). *Medical Council* 2018;17:38–46. doi: 10.21518/2079-701x-2018-17-38-46

45. Lockwood C, Yen C-F, Basar M et al. Preeclampsia-related inflammatory cytokines regulate interleukin-6 expression in human decidua cells. *Am J Pathol* 2008;172(6):1571–1579. doi: 10.2353/ajpath.2008.070629

46. Смирнов АВ. Характеристика дислипидемии у больных гломерулонефритом. *Нефрология* 1998;2:76–83

Smirnov AV. Dislipoproteinemia features in patients with glomerulonephritis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 1998;2:76–83. (In Russ.)

47. Вялкова АА, Лебедева ЕН, Афонина СН и др. Заболевания почек и ожирение: молекулярные взаимосвязи и новые подходы к диагностике (обзор литературы). *Нефрология* 2017;21(3):25–38. doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-25-38

Vyalkova AA, Lebedeva EN, Afonina SN et al. Kidney disease and obesity: molecular relationships and new approaches to diagnosis (literature review). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(3):25–38. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-25-38

48. Adamczak M, Wiecek A. The Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *Seminars in Nephrology* 2013;33(1):2–13. doi.org/10.1016/j.semnephrol.2012.12.008

49. Willenborg M, Ghaly H, Hatlapatka K, Rustenbeck I et al. The signalling role of action potential depolarization in insulin secretion. *Biochemical Pharmacology* 2010;80(1):104–112. doi.org/10.1016/j.bcp.2010.03.014

50. Mravec B. Role of catecholamine-induced activation of vagal afferent pathways in regulation of sympathoadrenal system activity: negative feedback loop of stress response. *Endocr Regul* 2011;53(45): 37–41

51. Martin IS, Griending KK. NADPH Oxidases: Progress and Opportunities. *Antioxidants & Redox Signaling* 2014;20(17):2692–2694. doi.org/10.1089/ars.2014.5947

52. Pham H, Utzschneider KM, de Boer IH. Measurement of insulin resistance in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20(6):640–646. doi: 10.1097/MNH.0b013e32834b23c1

53. Enslin M, Steinmann W, Whaley-Connell A. Hypoglycemia: A Possible Link between Insulin Resistance, Metabolic Dyslipidemia, and Heart and Kidney Disease (the Cardiorenal Syndrome). *Cardiorenal Med* 2011;1(1):67–74. doi: 10.1159/000322886

54. Вялкова АА, Зорин ИВ, Седашкина ОА и др. Биомаркеры ренального поражения при патологии органов мочевой системы у детей. *Нефрология* 2012;3:68–75

Vyalkova AA, Zorin IV, Sedashkina OA et al. Biomarkers of renal damage in pathology of the urinary system in children. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2012;(3):68–75. (In Russ.)

55. Henegar J, Bigler S, Henegar L et al. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. *Am J Soc Nephrol* 2001;12:1211–1217

56. Наточин ЮВ. Нефрология и фундаментальная наука. *Нефрология* 2012;16:9–21

Natochin YuV. Nephrology and fundamental science. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2012;16:9–21. (In Russ.)

57. Харитонов ЛА, Папышева ОВ, Катайш ГА и др. Состояние здоровья детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2018;63(3):26–31

Kharitonova LA, Papisheva OV, Kataysh GA et al. The health status of children born to mothers with diabetes. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2018;63(3):26–31. (In Russ.)

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

Проф. Вялкова Альбина Александровна, д-р мед. наук 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. Оренбургский государственный медицинский университет, заведующая кафедрой факультетской педиатрии. Тел.: +7(922)625-88-75; E-mail: k_pediatriy@orgma.ru. ORCID: 0000-0002-6608-7888

Проф. Фролов Борис Александрович, д-р мед. наук
460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. Оренбургский
государственный медицинский университет, заведующий ка-
федрой патологической физиологии. Тел.: +7(905)881-23-42;
E-mail: k_pathphys@orgma.ru. ORCID: 0000-0002-7326-597X

Савельева Елена Вячеславовна, канд. мед. наук
460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. Оренбург-
ский государственный медицинский университет, доцент
кафедры факультетской педиатрии. Тел.: +7(912)355-72-64;
E-mail: seva-610@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2793-9483

Чеснокова Светлана Александровна
460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. Оренбург-
ский государственный медицинский университет, аспирант
кафедры факультетской педиатрии. Тел.: +7(922)885-84-87;
E-mail: d.s.a.dk@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0807-6133

About the authors:

Prof. Albina A. Vyalkova, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 460000, Russia, Orenburg, Sovetskaya st., 6. Oren-
burg State Medical University, Head of Department of faculty
Pediatrics. Phone: +7(922)625-88-75; E-mail: k_pediatriy@org-
ma.ru. ORCID: 0000-0002-6608-7888

Prof. Boris A. Frolov, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 460000, Russia, Orenburg, Sovetskaya st., 6. Oren-
burg State Medical University, Head of Department of pathologi-
cal physiology. Phone: +7(905)881-23-42; E-mail: k_pathphys@
orgma.ru. ORCID: 0000-0002-7326-597X

Elena V. Savelyeva, MD, PhD
Affiliations: 460000, Russia, Orenburg, Sovetskaya st, 6. Oren-
burg State Medical University, associate professor of the depart-
ment of faculty pediatrics. Phone: +7(912)355-72-64; E-mail:
seva-610@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2793-9483

Svetlana A. Chesnokova
Affiliations: 460000, Russia, Orenburg, Sovetskaya st., 6. Oren-
burg State Medical University, full-time graduate student of the
department of faculty pediatrics. Phone: +7(922) 885-84-87; E-
mail: d.s.a.dk@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0807-6133

Поступила в редакцию: 10.01.2020

Принята в печать: 19.03.2020

Article received: 10.01.2020

Accepted for publication: 19.03.2020

© Ж.Г. Левиашвили, Н.Д. Савенкова, 2020
УДК 616.61-06 : 616.453-008.61-053.2

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-42-53

Ж.Г. Левиашвили, Н.Д. Савенкова*

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ BARTTER И GITELMAN СИНДРОМОВ У ДЕТЕЙ

Кафедра факультетской педиатрии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Молекулярно-генетическое исследование привело к открытию новых генов, кодирующих белки, – транспортеры, котранспортеры и обмениватели, участвующие в транспорте натрия, калия и хлора в толстой восходящей части петли Генле и дистальном извитом канальце. В статье представлены современные данные литературы о генетических типах тубулопатии с ведущим синдромом гипокалиемии и алкалоза – Bartter и Gitelman синдромов у детей. Описаны клинико-генетические особенности шести типов Bartter синдрома с аутосомно-рецессивным и X-сцепленным типом наследования, подходы к классификации, диагностика и современные методы лечения. С момента первого описания Bartter синдрома известны 6 клинико-генетических вариантов, среди них антенатальные I, II, IVa, IVb, V типы, которые являются потенциально опасными для жизни заболеваниями. Bartter синдром III типа характеризуется манифестацией гипокалиемического алкалоза у детей в раннем и дошкольном возрасте. Лечение Bartter синдрома у детей включает коррекцию водно-электролитных нарушений, применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) для ингибирования избыточного образования почечного простагландина PgE 2. Gitelman синдром с аутосомно-рецессивным типом наследования манифестирует у детей в школьном возрасте, в дальнейшем у подростков и взрослых наблюдается усиление клинических проявлений (с выраженными гипомагниемическими судорогами верхних и нижних конечностей, артериальной гипертензией), требующих коррекции. В обзоре представлены клинико-генетические особенности редкой, атипичной формы аутосомно-рецессивного Gitelman синдрома с манифестацией в школьном возрасте, которая характеризуется прогрессирующими двусторонними кальцификатами субкортикальных отделов больших полушарий головного мозга, кальцификатами в базальных ганглиях и субкортикальных отделах мозжечка. В отличие от Bartter синдрома, при котором более тяжелые клинические проявления у новорожденных, грудных и детей раннего возраста, Gitelman синдром имеет тенденцию к усилению клинических проявлений у подростков и взрослых. Лечение Gitelman синдрома у детей и подростков включает коррекцию водно-электролитных нарушений, применение препаратов магния и дотацию соли.

Ключевые слова: наследственная тубулопатия, Bartter синдром, Gitelman синдром, гипокалиемия, гипомагниемия, метаболический алкалоз, дети

J.G. Leviashvili, N.D. Savenkova*

CLINICO-GENETIC SPECIFICATIONS OF BARTTER AND GITELMAN SYNDROME IN CHILDREN

Department of Faculty Pediatrics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Molecular genetic research has led to the discovery of new genes encoding proteins – transporters, cotransporters and exchangers involved in the transport of sodium, potassium and chlorine in the thick ascending part of the Henle loop and in the distal convoluted tubule. The article presents modern literature data on the genetic types of tubulopathy with the leading syndrome of hypokalemia and alkalosis – Bartter and Gitelman syndromes in children. The clinical and genetic features of the six types of Bartter syndrome with autosomal recessive and X-linked inheritance, classification approaches, diagnosis, and modern treatment methods are described. Since the first description of Bartter syndrome, 6 clinical genetic options have been known, including antenatal I, II, IVa, IVb, V types, which are potentially life-threatening diseases. Bartter type III syndrome is characterized by the manifestation of hypokalemic alkalosis in children at an early and preschool age. Treatment of Bartter syndrome in children includes the correction of water – electrolyte disturbances, the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) to inhibit the excessive formation of renal prostaglandin PgE 2. Gitelman syndrome with an autosomal recessive type of inheritance manifests itself in children at school age, later on in adolescents and adults there is an increase in clinical manifestations (with severe hypomagnesemic seizures of the upper and lower extremities, arterial hypertension) requiring correction. The review presents the clinical and genetic features of the rare, atypical form of the autosomal recessive Gitelman syndrome with a manifestation in school age, which is characterized by progressive bilateral calcifications of the subcortical

*Левиашвили Ж.Г., 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: +7(812)416-52-66; E-mail: Jannalevi@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5881-0124

*J.G. Leviashvili, 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya st. 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Department of Faculty Pediatrics. Phone: +7(812)416-52-66; E-mail: Jannalevi@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5881-0124

parts of the cerebral hemispheres, calcifications in the basal ganglia and subcortical cerebellum. Unlike Bartter syndrome, with more severe clinical manifestations in newborns, infants and young children, Gitelman syndrome tends to increase clinical manifestations in adolescents and adults. Treatment of Gitelman syndrome in children and adolescents includes the correction of water – electrolyte disturbances, the use of magnesium preparations and salt subsidy.

Keywords: hereditary tubulopathy, Bartter syndrome, Gitelman syndrome, hypokalemia, hypomagnesemia, metabolic alkalosis, children

Для цитирования: Левиашвили Ж.Г., Савенкова Н.Д. Клинико-генетические характеристики Bartter и Gitelman синдрома у детей. *Нефрология* 2020;24(3):42-53. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-42-53

For citation: Leviashvili Zh.G., Savenkova N.D. Clinico-genetic specifications of Bartter and Gitelman syndrome in children. *Nephrology* (Saint-Petersburg) 2020;24(3)42-53. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-42-53

Наследственные тубулопатии с ведущим синдромом гипокалиемического алкалоза: Bartter и Gitelman синдромы – редкие орфанные заболевания, обусловленные мутациями генов, кодирующих белки-транспортёры, котранспортёры и обмениватели, участвующие в реабсорбции K^+ , Na^+ , Cl^- в толстой восходящей части петли Генле (Bartter синдром) и / или в дистальном извитом канальце (Gitelman синдром) [1–4].

Bartter синдром у детей проявляется гипокалиемией, метаболическим алкалозом, гиперренинемией, гиперальдостеронизмом, гиперплазией юкстагломерулярного аппарата (у некоторых гипомagnesемией) [1–7]. Распространенность Bartter синдрома составляет 1 на 1 000 000 населения [1–3].

Gitelman синдром характеризуется метаболическим алкалозом, гипокалиемией, гипомagnesемией, судорогами нижних и верхних конечностей, гипокальциурией, нормальной концентрационной способностью мочи, задержкой роста, началом клинических проявлений у детей школьного возраста [1–3]. Gitelman синдром классифицируют как типичный и редкий атипичный (с кальцификатами больших полушарий головного мозга) [1–9]. Распространенность Gitelman синдрома 1 на 40 000–50 000 [2, 3].

Y. Sardani et al. (2003) объединили случаи частичного или полного Bartter синдрома, выделили врожденный: первичный, генетически обусловленный, и вторичный в структуре других семейных заболеваний почек; приобретенный (индуцированный лекарствами, атипичная соль-теряющая нефропатия) [5].

H.W. Seyberth (2008) представил клинико-генетические особенности тубулопатии с ведущим синдромом гипокалиемии (табл. 1) [7].

H.W. Seyberth et al. (2017) [8] предложили физиологическую классификацию. Согласно физиологическому подходу, выделяют две группы: первая – нарушение в толстой восходящей части

петли Генле и вторая – нарушение в дистальном канальце. Комбинация этих групп позволяет выделить третью группу: комбинированных нарушений толстой восходящей части петли/дистального канальца.

В настоящее время M.T.P. Besouw et al. (2019) опубликована дополненная классификация синдрома Bartter, Gitelman и EAST синдрома в зависимости от генного дефекта и клинических проявлений (табл. 2) [1, 9].

В норме Na^+ и K^+ свободно фильтруются через клубочковый фильтр и затем реабсорбируются в разных отделах канальцев. Приблизительно 99% от общего количества фильтрованного Na^+ реабсорбируется: 70–80% – в проксимальных канальцах, 10–20% – в толстой восходящей части петли Генле, 5–10% – в дистальных извитых канальцах, около 2–5% – в собирательной трубке [10–13].

Транспорт ионов Na^+ в медулярной части толстого восходящего колена петли Генле происходит против электрохимического градиента посредством обменивателя – базолатеральной Na-K-АТФазы (рис. 1) [1, 10–14].

Реабсорбция из просвета канальца Na^+ ; K^+ ; $2Cl^-$ осуществляется котранспортером NKCC2 в толстом восходящем колене петли Генле. Далее в транспорте электролитов участвуют базолатеральный Na/K насос, базолатеральный Cl^- канал (ClCKb) и апикальный K – канал KCNJ1/ROMK (АТФ-зависимый белок K-канала) (см. рис. 1) [14, 15].

Калий (K^+) из межклеточной жидкости поступает в клетку толстой восходящей части петли Генле через базальную плазматическую мембрану посредством обменивателя – базолатеральной Na-K-АТФазы, выделяется K^+ в просвет канальца через апикальную клеточную мембрану посредством апикального K – канала KCNJ1 (см. рис. 1) [1, 11, 13, 15, 16].

Хлор (Cl^-) транспортируется из клетки толстого восходящего колена петли Генле посредством ба-

Таблица 1 / Table 1

Наследственные тубулопатии с гипокалиемией [7]
Hereditary tubulopathies with hypokalemia [7]

Заболевание	Ген влияния	Продукт гена	Клиническое название	Функциональные нарушения
Барттер синдром тип I Bartter syndrome type I	SLC12A1	NKCC2	Аntenатальный Барттер синдром Гиперпростагландин-Е синдром Antenatal Bartter syndrome Hyperprostaglandin -E syndrome	Концентрационная способность, осмоляльность снижены
Барттер синдром тип II Bartter syndrome type II	KCNJ1	ROMK	Аntenатальный Барттер синдром Bartter Syndrome antenatal	Концентрационная способность, осмоляльность снижены
Барттер синдром тип III Bartter syndrome type III	CLCKB	CLC-Kb	Классический Барттер синдром Classic Bartter syndrome	Концентрационная способность, осмоляльность снижены
Барттер синдром тип IV Bartter syndrome type IV	BSND	CLC-Ka CLC-Kb Barttin (B-subunit of CLC-Ka / CLC-Kb)	Аntenатальный Барттер синдром (гиперпростагландин – Е синдром) с нейросенсорной глухотой Antenatal Bartter syndrome (Hyperprostaglandin E syndrome) and sensorineural deafness	Концентрационная способность, осмоляльность снижены
Барттер синдром тип IVb Bartter syndrome type IVb	CLCNKA CLCNKB	CLC-Ka CLC-Kb	Барттер синдром (гиперпростагландин – Е синдром) с нейросенсорной глухотой Antenatal Bartter syndrome (Hyperprostaglandin E syndrome) and sensorineural deafness	Концентрационная способность, осмоляльность снижены
Синдром Барттер тип V Bartter syndrome type V	CASR ген	CaSR	Барттер синдром с гипокальциемией Bartter syndrome with hypocalcemia	Концентрационная способность, осмоляльность снижены
Синдром Гительман Gitelman's syndrome	SLC12A3	NCCT	Гительман синдром Gitelman syndrome	Концентрационная способность в норме или слегка снижена, осмоляльность снижена

Таблица 2 / Table 2

Классификация синдрома Bartter, Gitelman и EAST в зависимости от генного дефекта и клинических проявлений [1,9]
Bartter, Gitelman, and EAST syndrome classification according to gene defect and clinical manifestation [1,9]

Заболевание/ОМIM	Тип наследования	Ген	Белок	Манифестация	Клинические проявления
Bartter синдром тип I 601678	AR	SLC12A1	NKCC2	Аntenатальная	Гипокалиемический, гипохлоремический метаболический алкалоз, нефрокальциноз
Bartter синдром тип II 241200	AR	KCNJ1	KCNJ1	Аntenатальная	Послеродовая преходящая гиперкалиемия, нефрокальциноз, гипокалиемический, гипохлоремический метаболический алкалоз
Bartter синдром тип III 607364	AR	CLCNKB	CLC-Kb	Вариабельная	Гипокалиемический, алкалоз гипохлоремический метаболический, вариабельные проявления
Bartter синдром тип IV 602522	AR	BSND	Barttin	Аntenатальная	Нейросенсорная глухота, тяжелый полигидрамнион, гипокалиемический, гипохлоремический метаболический алкалоз
Bartter синдром тип IVb 613090	AR	CLCNKA и CLCNKB*	CIC-Ka и CIC-Kb	Аntenатальная	Нейросенсорная глухота, тяжелый полигидрамнион, гипокалиемический, гипохлоремический метаболический алкалоз
Bartter синдром тип V 300971	XLR	MAGED2	MAGED2	Аntenатальная	Преходящий синдром Bartter, нефрокальциноз, гипокалиемический, гипохлоремический метаболический алкалоз
Gitelman синдром 263800	AR	SLC12A3	NCCT	Детство	Гипомагниемия, гипокальциурия, гипокалиемический, гипохлоремический метаболический алкалоз
EAST синдром 612780	AR	KCNJ10	Kir4.1	Младенчество	Эпилепсия, атаксия, глухота нейросенсорная, гипокалиемический, гипохлоремический метаболический алкалоз

Примечание. * Одновременные мутации; AR – аутосомно-рецессивный; XLR – X-сцепленный рецессивный; NKCC2 – котранспортер Na-K-2Cl; CLCNKA – почечный хлоридный канал A; CLCNKB – почечный хлоридный канал B; MAGED2 – ассоциированный с меланомой антиген D2; NCCT – Na-Cl котранспортер.

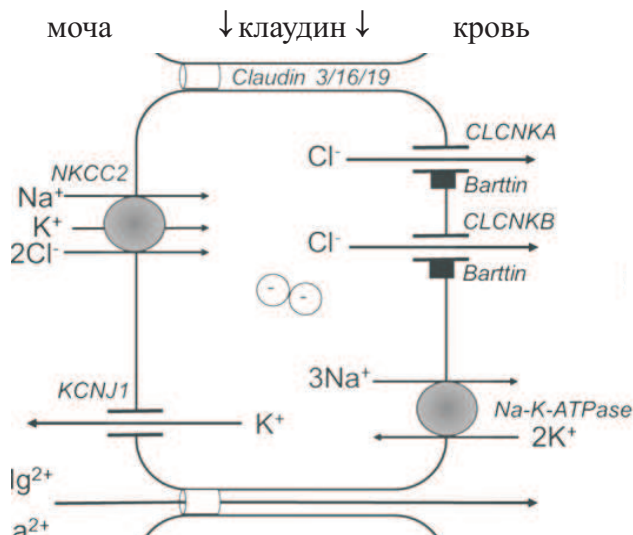


Рис. 1. Транспорт электролитов в толстой части восходящего колена петли Генле [по Besouw M.T.P. et al. (2019)] [1]. NKCC2 транспортер реабсорбирует Na^+ K^+ 2Cl^- из просвета в клетку, блокируется петлевыми диуретиками, наследственная дисфункция вызывает синдром Bartter I типа. Cl^- покидает клетку через базолатеральные транспортеры CLCNKB и CLCNKA, оба канала регулируются субъединицей Barttin. Мутации в CLCNKB вызывают синдром Bartter III типа, а мутации в Barttin вызывают синдром Bartter IVa типа; комбинация дисфункции каналов CLCNKA и CLCNKB вызывает синдром Bartter IVb типа. Na^+ покидает клетку через базолатеральную Na-K-АТФазу, которая активно обменивает 3Na^+ на 2K^+ . K^+ покидает клетку через люминальный канал KCNJ1, мутации, в которых вызывают синдром Bartter II типа. Концентрация K^+ – основная движущая сила параклеточного поглощения Ca^{2+} Mg^{2+} . Гиперкальциурия с нефрокальцинозом и гипермагнирией наблюдается при синдромах Bartter I типа (NKCC2), II типа (KCNJ1) и V типа (MAGE-D2), вариативная при Bartter синдромах III типа (CLCNKB), IVa типа (Barttin) и IVb типа (комбинированный CLCNKA и CLCNKB).

Figure 1. Transport of electrolytes in the thick part of the ascending knee of the Henle loop [Besouw M.T.P., et al. (2019)] [1]. NKCC2 transporter reabsorbs Na^+ K^+ 2Cl^- from the lumen to the cell, blocked by loop diuretics, hereditary dysfunction causes type I Bartter syndrome. Cl^- leaves the cell via the basolateral transporters CLCNKB and CLCNKA, both channels are regulated by the Barttin subunit. Mutations in CLCNKB cause type Bartter III syndrome, and mutations in Barttin cause type Bartter IVa syndrome; combined channel dysfunction of CLCNKA and CLCNKB causes Bartter IVb type syndrome. Na^+ leaves the cell through basolateral Na-K-ATPase, which actively exchanges 3Na^+ for 2K^+ . K^+ leaves the cell through the luminal channel KCNJ1, mutations in which type II Bartter syndrome is caused. K^+ concentration is the main driving force of paracellular absorption of Ca^{2+} Mg^{2+} . Hypercalciuria with nephrocalcinosis and hypermagnuria is observed in type Bartter type I (NKCC2), type II (KCNJ1) and type V (MAGE-D2) syndromes, variable in type Bartter syndromes III (CLCNKB), type IVa (Barttin) and type IVb (combined CLCNKA and CLCNKB).

золатеральных Cl^- каналов – CLCNKB и CLCNKA (см. рис. 1) [1]. Хлоридные каналы гомологичными кодируются двумя генами на хромосоме 1 (с цитогенетической локализацией 1p32.3, 1p36.13), регулируются субъединицей Barttin [1, 15, 17].

Положительный электрический заряд канальцевого просвета обеспечивает пассивную транс-клеточную реабсорбцию Ca^{2+} и Mg^{2+} (см. рис. 1) [1,

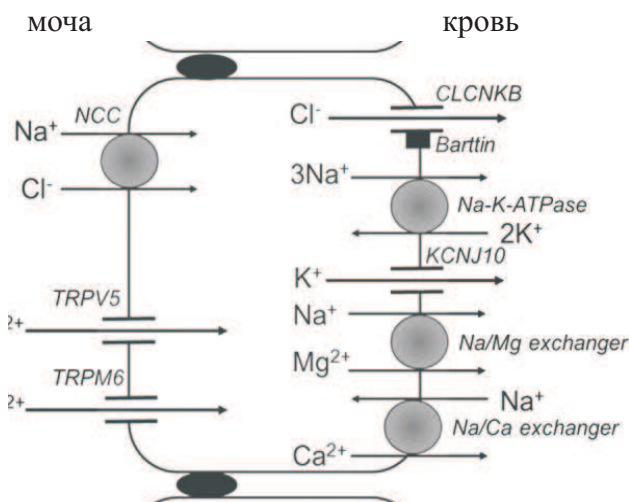


Рис. 2. Транспорт электролитов в дистальном извитом канальце [по Besouw M.T.P. et al. 2019] [1]. NCC транспортер реабсорбирует Na^+ и Cl^- в клетку (блокируется тиазидными диуретиками). Мутации в гене, кодирующем NCC, ответственны за развитие Gitelman синдрома. Cl^- покидает клетку через базолатеральный CLCNKB канал, которому для функционирования необходима субъединица Barttin. Оба белка экспрессируются как в толстой части восходящего колена петли Генле, так и дистальном извитом канальце, и снижение их функции вызывает развитие Bartter синдром (III и IVa типов). Na^+ покидает клетку через базолатеральную Na-K-АТФазу, которая активно обменивает 3Na^+ на 2K^+ . K^+ рециркулируется и откачивается из клетки через базолатеральный калиевый канал KCNJ10, мутации в котором способствуют развитию EAST синдрома. В дистальном извитом канальце Ca^{2+} Mg^{2+} транспортируются в клетку через TRPV5 и TRPM6 каналы соответственно.

Figure 2. Transport of electrolytes in the distal convoluted tubule (Besouw M.T.P., et al. 2019) [1]. The NCC transporter reabsorbs Na^+ and Cl^- into the cell (blocked by thiazide diuretics). Mutations in the gene encoding NCC are responsible for the development of Gitelman syndrome. Cl^- leaves the cell through the basolateral CLCNKB channel, which requires the Barttin subunit to function. Both proteins are expressed both in the thick part of the ascending knee of the Henle loop and in the distal convoluted tubule, and a decrease in their function causes the development of Bartter syndrome (types III and IVa). Na^+ leaves the cell through basolateral Na-K-ATPase, which actively exchanges 3Na^+ for 2K^+ . K^+ is recycled and pumped out of the cell through the basolateral potassium channel KCNJ10, mutations in which contribute to the development of EAST syndrome. In the distal convoluted tubule, Ca^{2+} Mg^{2+} are transported into the cell via the TRPV5 and TRPM6 channels, respectively.

17]. Трансклеточная реабсорбция Ca^{2+} и Mg^{2+} происходит в сегмент нефрона по парацеллюлярному потоку через плотное межклеточное соединение (Claudin), управляемое просвет-позитивным потенциалом (см. рис. 1) [1, 17–19].

В дистальном извитом канальце люминальный котранспортер хлорида натрия NCC реабсорбирует Na^+ и Cl^- из просвета канальца в клетку (блокируется тиазидными диуретиками).

Cl^- покидает клетку через базолатеральный CLCNKB канал, которому для функционирования необходима субъединица Barttin. Белок CLCNKB

и субъединица Barttin экспрессируются как в толстой части восходящего колена петли Генле, так и дистальном извитом канальце (рис. 2).

Na^+ покидает клетку через базолатеральную Na-K-АТФазу, которая активно обменивает 3Na^+ на 2K^+ (см. рис. 2).

K^+ из клетки дистального извитого канальца выходит через базолатеральный калиевый канал KCNJ10 (см. рис. 2).

В дистальном извитом канальце транспорт Ca^{2+} и Mg^{2+} в клетку осуществляется через TRPV5 и TRPM6 каналы соответственно (см. рис. 2).

Bartter синдром у детей

При Bartter синдроме установлен первичный генетический дефект систем транспорта Na^+ , K^+ , Cl^- в толстой части восходящего колена петли Генле [1–13, 16, 20].

Клинические проявления: Bartter синдром впервые описан в 1962 году Frederic Bartter, у пациентов отмечались полиурия (в зависимости от подтипа, наблюдались многоводие и преждевременные роды), гипокалиемический, гипохлоремический метаболический алкалоз, нормальное давление при повышенных уровнях ренина и альдостерона [1–5]. Клинические проявления нарушений транспорта электролитов в толстой части восходящего колена петли Генле: «петлевой» фенотип – сопровождается высоким уровнем ренина и альдостерона, вызывающих гипокалиемический, гипохлоремический метаболический алкалоз, потеря положительного трансэпителиального градиента напряжения в просвете канальца приводит к нарушению поглощения парацеллюлярных катионов, что проявляется гиперкальциурией. Учитывая генерацию интерстициального градиента концентрации в толстой части восходящего колена петли Генле, у пациентов отмечается снижение концентрационной функции мочи – изостенурия, гипостенурия [1, 21, 22].

Нарушение реабсорбции хлорида натрия в медуллярной толстой восходящей части петли Генле обуславливает клинические особенности Bartter синдрома [1–3, 5, 8, 16, 20].

Выделяют шесть типов Bartter синдрома (I, II, III, IV, IVb и V), соответствующих шести генетическим дефектам: NKCC2; KCNJ1/ROMK; CLC-Kb; субъединица Barttin, CLC-Kb и CLC-Ka; MAGED2 [1, 9].

Bartter синдром I и II типов являются антенатальными формами. Антенатальный синдром Bartter I типа (Antenatal Bartter syndrome type I) обусловлен мутацией в гене SLC12A1, картированном на хромосоме 15q15-q21, кодирует лю-

минальный котранспортер $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ NKCC2, (SLC12A1; OMIM 601678) [1, 2, 9].

Антенатальный Bartter II типа обусловлен мутацией в гене KCNJ1, картированном на хромосоме 11q24, кодирует АТФ-зависимый белок в АТФ-чувствительных калиевых каналах (KCNJ1/ROMK; OMIM 241200) [1, 2, 9].

При I и II типах Bartter синдрома у матерей отмечены многоводие, преждевременные роды, у новорожденных – недоношенность, гиперкальциурия и нефрокальциноз [1, 17, 23–25]. По данным литературы у пациентов с Bartter синдромом II типа самый высокий уровень калия в плазме среди всех форм Bartter синдрома. У детей с Bartter синдромом II типа определяется преходящая гиперкалиемия в неонатальном периоде. После неонатального периода активируются другие калиевые каналы, особенно так называемые BK-каналы (активируемый кальцием калиевый канал), компенсирующие в последующем потерю функции KCNJ1 [1].

Синтез почечного простагландина E2 (PGE2) значительно повышен при I, II типах Bartter синдрома с проявлением во внутриутробном периоде или у новорожденных с тяжелым течением заболевания [1–3, 20, 23, 24]. Простагландины являются мощными ингибиторами реабсорбции натрия и ингибируют проницаемость воды в собирательном канале, уменьшая экспрессию аквапорина-2 и рецептора V2, способствуя полиурии [21].

Считается, что повышенная продукция простагландинов у пациентов с Bartter синдромом объясняет желудочно-кишечные симптомы, задержку роста и остеопению [1–3, 20, 23, 24].

Bartter синдром III типа, «классический Bartter синдром» (OMIM 607364) обусловлен мутациями в гене CLCNKB, картированном на хромосоме 1p36, кодирующем базолатеральный хлоридный канал CLC-Kb, который представлен как в толстой части восходящего колена петли Генле, так и дистальном извитом канальце [1, 9, 24]. Дебют заболевания наблюдается чаще в постнатальном периоде. Дети обычно рождаются в срок, в детстве клиника с типичными электролитными нарушениями (гипокалиемия, гипохлоремический метаболический алкалоз). Более тяжелые фенотипы могут включать антенатальные проявления, многоводие, гиперкальциурию и нефрокальциноз, гипомagneмию [1, 9, 16, 20, 24, 26].

Bartter синдром IVa типа (OMIM 602522) вызван мутацией в гене BSND, картированном на хромосоме 1p31, кодирующим белок Barttin – субъединицу базолатеральных хлоридных каналов CLCNKA и CLCNKB [1, 2, 9].

Bartter синдром IVb типа (OMIM 613090) обусловлен одновременными мутациями в генах, картированных на хромосоме 1p36, 1p36.13 и кодирующих CLCNKA, CLCNKB, с фенотипом, сходным с Bartter синдромом IVa типа [1, 2, 9].

При Bartter синдроме IVa, IVb типов отмечают полигидрамнию, преждевременные роды, что позволяет отнести их к «антенатальным Bartter синдромам». У пациентов выявляются гиперкальциурия и нефрокальциноз, гипомагниемия. Подтипы Bartter синдрома IVa, IVb сопровождаются нейросенсорной глухотой, поскольку оба хлоридных канала и их субъединица Barttin экспрессируются во внутреннем ухе (выход Cl обеспечивает деполяризацию волосковых клеток). Глухота возникает только в том случае, если нарушена функция обоих типов хлоридных каналов, по причине выраженного нарушения транспорта хлора [1, 20, 27, 28].

Надо отметить, что при Bartter синдроме III типа транспорт хлоридов через CLCNKA канал не нарушен [1, 26–28]. Все ранее описанные подтипы Bartter синдрома наследуются по аутосомно-рецессивному типу [1, 2, 23, 24].

Недавно описана временная, тяжелая антенатальная форма X-сцепленного Bartter синдрома, обусловленная мутациями в гене, кодирующем MAGE-D2 (антиген D2, ассоциированный с белковой меланомой), картированной на хромосоме Xp11. В базе данных OMIM Bartter синдром V типа закреплен под номером 300971 [1, 9].

MAGE-D2 экспрессируется в толстую часть восходящего колена петли Генле и дистальных сегментах нефрона как в развивающихся, так и во взрослых почках. Ген MAGE-D2 увеличивает экспрессию NKCC2 в толстой части восходящего колена петли Генле и NCC в дистальном извитом канальце. В отсутствие MAGE-D2 оба транспортера связаны в эндоплазматической сети, что приводит к снижению экспрессии NKCC2 и NCC на мембране клеток и развитию временного фенотипа [1, 9]. Функция MAGE-D2 меняется при снижении оксигенации тканей, вследствие снижения кровоснабжения почек, которая происходит физиологически после рождения [1, 9, 29–31]. Заболевание проявляется в антенатальном периоде. Беременность сопровождается тяжелым многоводием, преждевременными родами. У новорожденных диагностируют гиперкальциурию, гипермагниурию, нефрокальциноз. Впоследствии гиперкальциурия, гипермагниурия могут проходить или нормализоваться, хотя нефрокальциноз может сохраняться.

Bartter синдрома V типа (OMIM 300971) наследуется X-сцепленно рецессивно, болеют преимущественно мальчики (редко девочки). В отличие от других форм течение Bartter синдрома V типа преходящее, симптомы исчезают после первых недель жизни. Эта форма считается подтипом Bartter синдрома V типа [1, 30, 31].

Следует отметить, что до открытия мутаций гена MAGED2 аутосомно-доминантная или семейная гипокальциемия с гипокалиемическим, гипохлоремическим метаболическим алкалозом называлась Bartter синдромом V типа, в настоящее время ее характеризуют Bartter-подобной формой семейной гипокальциемии [1, 30, 31].

Заболевание связано с активирующей мутацией в гене, кодирующем базолатеральный кальций-чувствительный рецептор (CaSR). После активации рецептора CaSR снижает активность KCNJ1 канала, NKCC2 котранспортера и Na-K-АТФазы, вызывая фенотип, имитирующий Bartter синдром [1, 9].

Аутосомно-доминантная гипокальциемия проявляется чаще в подростковом или взрослом возрасте. В отличие от пациентов с Bartter синдромом у пациентов с аутосомно-доминантной гипокальциемией обычно наблюдаются симптоматическая гипокальциемия и гиперкальциурия, обуславливающие нефрокальциноз. Активация CaSR снижает активность базолатерального калиевого канала KCNJ10, обеспечивающего рециркуляцию калия над базолатеральной мембраной для поддержания активности Na-K-АТФазы. Эффект активации CaSR в дистальном извитом канальце объясняет гипомагниемия, которая часто наблюдается у пациентов с семейной гипокальциемией [1, 9]. Нefрокальциноз наблюдается при аутосомно-доминантной гипокальциемии с гиперкальциурией, является ключевым симптомом [1].

Наряду с различиями в сроках постановки диагноза и степени тяжести тубулопатии, ее формы различаются по частоте и степени выраженности гиперкальциурии. У пациентов с Bartter синдромом I или II типов гиперкальциурия постоянна, но может быть умеренной или отсутствовать у пациентов с Bartter синдромом III или IVa, IVb типов и у пациентов с Gitelman синдромом [1, 9, 20, 23, 24].

Gitelman синдром у детей

Gitelman синдром вызван гомозиготной или сложной гетерозиготной мутацией гена SLC12A3 на хромосоме 16q13 [1, 24, 33]. При Gitelman синдроме установлен первичный дефект в одном из транспортных механизмов, участвующих в реаб-

сорбции Na^+ и Cl^- в дистальном извитом канальце, которые транспортируются в клетку люминальным котранспортером хлорида натрия (NCC). Активность транспортера в дистальном извитом канальце зависит от активности базолатерального калиевого канала KCNJ10, обеспечивающего рециркуляцию калия через базолатеральную мембрану [1, 16, 19, 24, 32]. В дистальном извитом канальце Ca^{2+} и Mg^{2+} реабсорбируются через транс-клеточный путь (см. рис. 2). Ca^{2+} поступает в клетку через люминальный TRPV5 канал. Он покидает клетку через базолатеральный Na/Ca-обменник, который удаляет Ca из клетки в обмен на Na^+ . Через катионный канал TRPM6 транспорт Mg^{2+} осуществляется посредством базолатерального Na/Mg-обменника (см. рис. 2) [1, 16, 19, 24, 32].

Клинические проявления: Gitelman синдром впервые описан в 1966 году H.J. Gitelman [1, 33]. Gitelman синдром (OMIM 263800) обусловлен мутацией в гене SLC12A3, кодирующий NCC транспортер, который экспрессируется только в дистальном извитом канальце. Gitelman синдром наследуется по аутосомно-рецессивному типу, проявляется чаще в школьном возрасте в виде гипомagneмических судорог, характеризуется гипомagneмией, гипокалиемией, гипохлоремическим метаболическим алкалозом, гипокальциурией, отсутствием нефрокальциноза [23, 24, 34–40]. Gitelman синдром часто может протекать бессимптомно, проявляется мышечной слабостью, усталостью, потребностью в дотации соли, жаждой, никтурией, запорами, судорогами, спазмами в области запястья или приступами судорог, вызванных гипомagneмией [41]. Артериальное давление обычно низкое, особенно у пациентов с тяжелой гипокалиемией и гипомagneмией [41]. Gitelman синдром, характеризуется сочетанием гипермагниурии с гипокальциурией. Гипермагниурия обусловлена снижением экспрессии люминального магниевого канала TRPM6 в клетках дистального извитого канальца. Подавление транспортера люминального магниевого канала TRPM6 связано с мутацией в NCC. Гипокальциурия является следствием повышенной пассивной реабсорбции кальция в толстой части восходящего колена петли Генле [19, 32, 33].

Осложнениями Gitelman синдрома являются хондрокальциноз и склерохориоидальные кальцификации за счет повышения растворимости ионами Mg^{2+} кристаллов пирофосфата кальция, повышенная реабсорбция кальция в почках способствует отложению кальция. Гипомagneмия способствует образованию кристаллов пирофос-

фата кальция в суставах и склерах [1, 20, 24, 41]. У пациентов с Gitelman синдромом отмечается повышенная минеральная плотность кости. Наблюдаются задержка роста, пубертатного развития. Гипокалиемический рабдомиолиз диагностирован у нескольких пациентов с Gitelman синдромом [20, 24, 41].

Seizures, sensorineural deafness, ataxia, mental retardation and electrolyte imbalance (EAST или SeSAME) синдром (OMIM 612780) обусловлен гомозиготной или сложной гетерозиготной мутацией в гене KCNJ10, картированном на хромосоме 1q23, приводящей к потере функции базолатерального калиевого канала KCNJ10 [9, 42, 43]. Клинически Gitelman-подобная тубулопатия проявляется судорогами, нейросенсорной глухотой, атаксией, умственной отсталостью и дисбалансом электролитов, полидипсией, полиурией. Синдром наследуется аутосомно-рецессивно, у пациентов отмечается задержка психомоторного развития – умственная отсталость, алалия, гипотония, тремор, мозжечковая атрофия, гипокалиемия, гипомagneмия, гипокальциурия, повышение ренина, альдостерона в крови, метаболический алкалоз [1, 9].

Представляет сложность диагностика атипичного Gitelman синдрома. Нами описана редкая форма тубулопатии – атипичный Gitelman синдром с церебральными кальцификатами [45]. В зарубежной литературе нам встретились единичные работы, о кальцификации базальных ганглиев у пациентов с Gitelman синдромом [40, 44–46]. A. Beltagi et al. (2015) в своем наблюдении трактовали церебральные кальцификаты при Gitelman синдроме как следствие энцефалопатии при митохондриальной цитопатии [40].

Под нашим наблюдением находятся 4 пациента с Gitelman синдромом, из них у мальчика 17 лет выявлена атипичная форма. Пациент с редкой атипичной формой Gitelman синдрома в ассоциации с церебральными билатеральными кальцификатами в лобных долях, базальных ганглиях, мозжечке. Заболевание проявлялось гипомagneмией, гипермагниурией, гипомagneмическими судорогами, преимущественно нижних конечностей, метаболическим алкалозом, гипокалиемией, гипокальциемией, гипопаратиреозом и снижением интеллекта, нарушением координации с сохранной функцией почек. Дифференциальная диагностика проводилась с болезнью Фара, Gitelman синдромом (OMIM 263800), Bartter синдромом III типа (OMIM 607364), почечной гипомagneмией с гипокальциурией (OMIM № 154020 мутация в

гене FXYD2), почечной гипомagneмией 4 с нормокальциурией (ОМIM №611718, мутация в гене EGF, 131530), почечной гипомagneмией 6 (ОМIM №613882, мутация в гене CNNM2, 607803). Однако при генетическом тестировании характерных для почечной гипомagneмии мутаций генов не установлено [45].

Проведенное в 17 лет у пациента молекулярно-генетическое исследование обнаружило гомозиготную мутацию p.Arg919Cys в гене SLC12A3, кодирующем белок NCCT (тиазидчувствительный Na/Cl котранспортер), характерную для Gitelman синдрома, что позволило верифицировать диагноз [45]. Церебральные кальцификаты обуславливают тяжесть клинических проявлений и определяют прогноз атипичного Gitelman синдрома [40–46]. Как известно, базальные ганглии участвуют в регуляции целенаправленных движений, координации тонуса мышц и произвольных движений. Мозжечковые нарушения равновесия у пациента с двусторонними церебральными кальцификатами выражались в головокружении, расстройстве походки (характерно пошатывание больного), потере плавности движений рук и ног, интенционном треморе, замедлении произвольных движений и речи.

Гипомagneмия индуцирует снижение секреции паратгормона и гипокальциемию. Мышечные подергивания, тремор и мышечная слабость обусловлены непосредственным влиянием магния на нервно-мышечную передачу и сокращение мышц, а также гипокальциемическим эффектом гипомagneмии [45]. У пациента снижены кальций/креатининовый индекс ($U\text{Ca}/Cr$), показатели Mg^{2+} , K^{+} , Ca^{2+} в крови, что соответствует данным литературы [38–40]. Кислотно-основное состояние крови у пациента со сдвигом в сторону метаболического алкалоза с повышением HCO_3^{-} . Избыток оснований в крови является характерным для Gitelman синдрома. Исследование уровня ренина и альдостерона в крови показало нормальные значения, что отмечено другими авторами [45].

Реабсорбция натрия хлорида в дистальных канальцах при Gitelman синдроме обуславливает нормальную концентрационную функцию почек [33, 47]. В отличие от Bartter синдрома при Gitelman синдроме уровень простагландина E2 в крови и его экскреция в норме.

Гипокалиемический алкалоз при Bartter и Gitelman синдроме обусловлен снижением реабсорбции Na^{+} в толстой восходящей части петли Генле и дистальном извитом канальце соответственно, что приводит к увеличению скорости

канальцевого кровотока и увеличению доставки Na^{+} к более дистальному отделу нефрона. В сочетании с активацией системы ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС) стимулируется реабсорбция Na^{+} в чувствительной к альдостерону части нефрона с одновременным увеличением экскреции K^{+} и H^{+} [1, 20, 21].

Несмотря на вторичный гиперальдостеронизм (в результате сокращения объема выделяемого ренина), у пациентов с Bartter и Gitelman синдромом отмечается нормо- или гипотензия. Артериальная гипертензия в детстве встречается редко, однако у некоторых взрослых пациентов с Gitelman синдромом в дальнейшем отмечено развитие артериальной гипертензии [36]. По данным литературы, артериальная гипертензия вызвана хроническим вторичным гиперальдостеронизмом [48–50]. В ряде работ указано, что у пациентов с необъяснимой гипокалиемией и гипертонией определялись мутации в генах, вызывающих Bartter и Gitelman синдром [50].

При Bartter и Gitelman синдроме обнаружены повышенный уровень ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ 2), что приводит к увеличению конверсии ангиотензиногена в вазодилаторный пептид ангиотензин 1–7 [48]. АПФ играет существенную роль в гомеостазе артериального давления, индукции электрических нарушений, ангиотензин 1–7 обладает антиаритмическими свойствами. Это противодействует эффекту АПФ, который превращает ангиотензиноген в вазоконстриктивный пептид ангиотензин II. Повышение АПФ 2 и ангиотензина 1–7 у пациентов с Bartter и Gitelman синдромом со временем способствует развитию гипертонии, так как система АПФ 2 и ангиотензин 1–7 регулируют тонус сосудов, кардиоваскулярную биологию [1, 2, 8, 20, 48].

Опорными пунктами для диагностики Bartter синдрома у детей являются:

полиурия, полидипсия; периодически возникающие рвоты, анорексия, диарея, ведущие к дегидратации; гипокалиемические парезы, гипокальциемические судороги; снижение в крови концентрации K^{+} , Na^{+} , Cl^{-} , Ca^{++} , Mg^{+} ; сдвиг КОС в сторону метаболического алкалоза; увеличение ренина, альдостерона, простагландина E2 в крови; повышение экскреции кальция, калия (более 20 ммоль/сут), натрия, хлора, простагландина E2 с мочой; нормальное или несколько сниженное АД; снижение концентрационной способности почек; функция почек по СКФ сохранная.

Рекомендованы: осмотр окулиста, сурдолога, невропатолога. Показано проведение

молекулярно-генетического исследования с целью установления генетического типа Bartter синдрома у детей.

Пренатальная диагностика включает УЗИ – многоводие, определение альфа-фетопротеина, анализ околоплодной жидкости, концентрации хлорида амниотической жидкости (концентрация хлорида амниотической жидкости в норме составляет 109 мг-экв/л при сроке беременности от 25 нед и 107 мг-экв/л при сроке 37 нед) [1, 2, 20, 24].

Экспертный консенсус KDIGO (2017) [41] сформулировал заявление, направленное на создание первоначальной основы для проведения клинического аудита и улучшения контроля качества медицинской помощи пациентам с Gitelman синдромом, предложил рекомендации по диагностике и лечению [41].

Опорными пунктами для диагностики Gitelman синдрома являются [41]:

гипокалиемия ($<3,5$ ммоль/л), потеря калия (F/Cr индекс $> 2,0$ ммоль /ммоль [> 18 ммоль/г]); метаболический алкалоз; высокие уровни ренина в плазме; гипомagneмия ($<0,7$ ммоль/л [$<1,70$ мг/дл]); фракционная экскреция магния ФЭМg $> 4\%$, гипокальциурия – соотношение Ca/Cr $<0,2$ ммоль/ммоль [$<0,07$ мг/мг]; фракционная экскреция хлорида $> 0,5\%$; низкое или нормальное низкое АД; по УЗИ почек отсутствие нефрокальциноза, нефролитиаза, кист почек.

Показано молекулярно-генетическое тестирование для подтверждения Gitelman синдрома с выявлением двуаллельных инактивирующих мутаций в гене SLC12A3 [41].

Примечание: для диагностики почечных потерь Mg^{2+} определяют суточную и фракционную экскрецию (ФЭМg). Расчет ФЭМg производится по формуле:

$$\text{ФЭМg} = ([MgUr] \times [CrPl] / 0,7 [MgPl] \times [CrUr]) \times 100\%,$$

где MgUr – Mg мочи; CrPl – креатинин плазмы; MgPl – Mg плазмы; CrUr – креатинин мочи. ФЭМg более 4% указывает на почечные потери, ФЭМg менее 2% указывает на экстраренальные потери Mg^{2+} [45].

Терапия Bartter синдрома

Терапия Bartter синдрома предусматривает адекватное потребление жидкости, коррекцию натрия и калия, воды и электролитов, применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Лечение Bartter синдрома направлено на устранение дефицита объема жидкости и электролитных нарушений. Медикаментозная терапия

при дегидратации включает внутривенные капельные инфузии хлорида натрия, хлорида калия. Предпочтительной начальной терапией у пациентов с синдромом Bartter является сочетание НПВП (ингибиторы синтеза простагландинов) и калий сберегающих мочегонных, таких как спиронолактон или амилорид (в дозе до 300 мг/сут и 40 мг/день соответственно).

Индометацин – через рот в дозе 3–6 мг/кг/сут; в более низких дозах 1,5–3 мг/кг/сут и спиронолактон 5 мг/кг/сут, в дозе 1,5–2,7 мг/кг/сут. Осложнениями, возникающими при длительной терапии индометацином, являются гастрит, язвы желудка [1, 20, 24]. На фоне длительного применения отмечены нормализация уровня K, Na в крови, улучшение роста, уменьшение ренина и альдостерона, уменьшение гиперкальциурии у пациентов с Bartter синдромом [1, 24]. Селективный ингибитор циклооксигеназы-2 – refecoxib в начальной дозе 0,6–0,7 мг/кг/сут [20, 24]. Применение менее токсичного препарата из группы ингибиторов ЦОГ-2 рофекоксиба показало снижение полиурии, гиперпростагландинемии, гиперкальциурии и нефрокальциноза [20, 24].

Лечение детей с Bartter синдромом калий сберегающими диуретиками (верошпирон, спиронолактон в дозе от 200 до 300 мг/сут) дает положительный эффект [20, 24]. Препараты калия: панангин, аспаркам, 7,5 % раствор хлорида калия показаны детям с Bartter синдромом.

Авторы рекомендуют назначение ингибиторов ангиотензина – ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), что снижает производство ангиотензина II и альдостерона [2, 20, 24]. Однако острое снижение уровня циркулирующего ангиотензина II на фоне приема ингибиторов АПФ может привести к симптоматической гипотензии у пациентов с Bartter или Gitelman синдромом, что требует использования первоначально низких доз [2, 20, 24].

Существует мнение, что беременным при выраженном многоводии с 31-й недели показано назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) для подавления производства простагландина E и снижения скорости производства амниотической жидкости [20]. Однако назначение НПВП женщинам на 32-й неделе беременности или позже может привести к преждевременному закрытию артериального протока [1]. Лечение женщин с тяжелым многоводием во время III триместра беременности требует периодического дренажа околоплодных вод или, если используются НПВС, повторные ультразвуковые

исследование для оценки развития трехстворчатого клапана [1, 20, 24].

Терапия Gitelman синдрома

Детям показана диета с высоким содержанием соли с коррекцией калия и магния [1, 2, 22, 32]. В отличие от Bartter синдрома, при Gitelman синдроме экскреции PGE₂ в норме, поэтому прием НПВП не оправдан [20, 24]. При гипомagneмией назначают препараты магния. Начальная доза составляет 300 мг/сут (12,24 ммоль) элементарного магния (5 мг/кг у детей, т.е. 0,2 ммоль/кг) в таблетках 2–4 раза в день во время еды. Устранение гипомagneмией способствует нормализации уровня калия у пациентов с Gitelman синдромом. Коррекцию гипокалиемии у детей следует проводить при уровне калия 3,0 ммоль/л и магния 0,6–0,7 ммоль/л (1,46 мг/дл). Доза для препаратов калия ≥ 40 ммоль KCl (1–2 ммоль/кг у детей). При лечении Gitelman синдрома показана дотация магния на протяжении всей жизни пациента. Это дает возможность предупредить развитие симптомов тетании и восполнить дефицит калия и хлора.

Новое в терапии

В настоящее время появились публикации экспериментальных исследований на животных с использованием генной терапии, успешное нацеливание гена NKCC2 с аденовирусным вектором на толстую восходящую часть петли Генле in vivo [1, 2, 51, 52]. Чтобы предотвратить поглощение аденовируса печенью, вектор был непосредственно введен в почечную артерию. Конкретные промоторы разработаны для нацеливания векторов на выбранный им сегмент нефрона. После трансфекции (процесса введения нуклеиновой кислоты в клетки эукариот невирусным методом) экзогенный и эндогенный NKCC2 действительно коэкспрессировался (процесс, в ходе которого наследственная информация от гена преобразуется в РНК или белок) в толстую восходящую часть петли Генле [1–3, 20, 24]. Использование молекулярных шаперонов (шаперон – молекулы живой клетки, восстанавливающие первоначальную конформацию белков, поддерживающие их в таком состоянии, как будто они только что синтезированы на рибосомах, таких как 4-фенилбутират) может улучшить доставку и вставку функционирующих протеинов в клеточную стенку и частично восстановить реабсорбцию хлорида натрия [51, 52].

Прогноз Bartter синдрома у детей серьезный. При отсутствии адекватной терапии летальный исход возможен вследствие гипокалиемии (остановки сердца), обезвоживания, вторичных инфекций. Возможно прогрессирование Bartter синдрома в хроническую

болезнь почек в детском возрасте. В работе A.J. Howie (2020) отмечено развитие фокально-сегментарного гломерулосклероза у пациентов с Bartter синдромом I типа вследствие мутации гена SLC12A1, что в последующем приводит к исходу в ХБП [53, 54]. Электролитные нарушения наиболее выражены при мутациях CLCNKB [55]. Снижение СКФ и нарастающая протеинурия подчеркивают необходимость мониторинга функции почек.

Трансплантация почек выполнена в некоторых клинических случаях у пациентов с Bartter синдромом с исходом в терминальную почечную недостаточность или с осложнениями, связанными с гиповолемией, электролитными нарушениями и/или нефрокальцинозом [20, 56]. Пациенты с Bartter синдромом, достигшие 18 лет, должны преимущественно наблюдаться во взрослой нефрологической службе [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С момента первого описания Bartter синдрома известно 6 клинико-генетических вариантов. Молекулярно-генетическое типирование привело к открытию новых генов, участвующих в регуляции систем транспорта натрия, калия и хлора. Bartter синдром (антенатальные типы) является потенциально опасным для жизни заболеванием. Известные генетические причины антенатального Bartter синдрома напрямую влияют на механизмы, обеспечивающие реабсорбцию $\text{Na}^+ \text{K}^+ 2\text{Cl}^-$ в толстой восходящей части петли Генле. Bartter синдром III, V типов характеризуется умеренными проявлениями и школьным возрастом ребенка к моменту манифестации. Лечение включает коррекцию водно-электролитных нарушений, применение нестероидных противовоспалительных препаратов с целью ингибирования избыточного образования почечного простагландина PgE₂. В отличие от Bartter синдрома с более тяжелыми клиническими проявлениями у новорожденных, грудных и детей раннего возраста Gitelman синдром имеет тенденцию к усилению клинических проявлений у подростков и взрослых. Лечение Gitelman синдрома у детей и подростков включает коррекцию водно-электролитных нарушений, применение препаратов магния и дотацию соли. Молекулярно-генетическое тестирование позволяет выявить редкие, атипичные формы Gitelman синдрома.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Besouw MTP, Kleta R, Bockenhauer D. Bartter and Gitelman syndromes: Questions of class. *Pediatr Nephrol* 2019;29. doi:

10.1007/s00467-019-04371-y [Epub ahead of print]

2. Lifton RP, School I. Molecular Genetics of Gitelman s and Bartter s Syndromes and their Implications for Blood Pressure Variation. In: *Genetic disease of the kidney*. Editor: Lifton RP, Somlo S, Giebisch GH, Seldin DW, eds, Elsevier 2009;229–247. doi: 10.1016/B978-0-12-449851-8.00013-9

3. Waldegger S, Konrad M, Bartter-, Gitelman-, and Related Syndromes. In: *Pediatric Kidney Disease Chapter*. Editor: DF Geary, F Schaefer, 2016;905–920. doi: 10.1007/978-3-662-52972-0_33

4. Emma F, van't Hoff W G, Vici CD. Renal Manifestations of Metabolic Disorders in Children. In: *Pediatric Nephrology*. Editor: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL (ed.), Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 1569;2016–2730. doi: 10.1007/978-3-662-43596-07

5. Sardani Y, Qin K, Haas M et al. Bartter syndrome complicated by immune complex nephropathy: case report and literature review. *Pediatr Nephrol* 2003;18(9):913–918

6. Satlin LM, Bockenhauer D. Physiology of the developing kidney: potassium homeostasis and its disorder. In: *Pediatric Nephrology*. Editor: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein FL (eds) Springer-Verlag, Berlin, 2016;219–246. doi: 10.1007/978-3-662-43596-07

7. Seyberth HW. An improved terminology and classification of Bartter-like syndromes. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4(10):560–567. doi: 10.1038/ncpneph0912

8. Seyberth HW, Weber S, Komhoff M. Bartters and Gitelmans syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2017;29(2):179–186. doi: 10.1097/MOP.0000000000000447

9. OMIM: Entry Search Bartter Syndrome. An online catalog of human genes and genetic disorders [Electronic resource]. *Electronic data*. https://www.omim.org/search/?index=entry&start=1&limit=10&sort=score+desc%2C+prefix_sort+desc&search=BARTTER+SYNDROME%2C

10. Madden N, Trachtman H. Physiology of the developing kidney: sodium and water homeostasis and its disorders. In: *Pediatric Nephrology*. Editor: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein FL (eds) Springer-Verlag, Berlin, 2016;181–217 doi: 10.1007/978-3-662-43596-07

11. Palmer BF, Clegg DJ. Physiology and pathophysiology of potassium homeostasis. *Advances in Physiology Education* 2016;40:480–490. doi: 10.1152/advan.00121.2016

12. Mount DB. Thick ascending limb of the loop of Henle. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(11):1974–1986. doi: 10.2215/CJN.04480413

13. Kleta R, Bockenhauer D. Salt-losing tubulopathies in children: what's new, what's controversial? *J Am Soc Nephrol* 2018;29(3):727–739. doi: 10.1681/ASN.2017060600

14. Plumb LA, Van't Hoff W, Kleta R et al. Renal apnoea: extreme disturbance of homeostasis in a child with Bartter syndrome type IV. *Lancet* 2016;388(10044):631–632. doi: 10.1038/ncpneph0689

15. Kramer BK, Bergler T, Stoelcker B, Waldegger S. Mechanisms of disease: the kidney-specific chloride channels ClCKA and ClCKB, the Barttin subunit, and their clinical relevance. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4(1):38–46. doi: 10.1038/ncpneph0689

16. Walsh PR, Tse Y, Ashton E et al. Clinical and diagnostic features of Bartter and Gitelman syndromes. *Clin Kidney J* 2018;11(3):302–309. doi: 10.1093/ckj/sfx118

17. Koulouridis E1, Koulouridis I. Molecular pathophysiology of Bartter's and Gitelman's syndromes. *World J Pediatr* 2015;11(2):113–125. doi: 10.1007/s12519-015-0016-4

18. van der Hagen EA, van Loon EP, Verkaart S et al. The Na⁺/Ca²⁺ Exchanger 1 (NCX1) Variant 3 as the major extrusion system in renal distal tubular transcellular Ca²⁺-transport. *Nephron* 2015;131(2):145–152. doi: 10.1159/000440655

19. de Baaij JH. The art of magnesium transport. *Magnes Res* 2015;28(3):85–91. doi: 10.1684/mrh.2015.0388

20. Левиашвили ЖГ, Савенкова НД. Барттер синдром у детей. Обзор литературы *Нефрология* 2012;16(3/2):25–33. doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-3/2-25-33

Leviashvili ZhG, Savenkova ND. Bartter syndrome in

children. Literature Review *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2012;16(3/2):25–33. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-3/2-25-33

21. Bockenhauer D, Bichet DG. Inherited secondary nephrogenic diabetes insipidus: concentrating on humans. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013;304(8):F1037–F1042 doi: 10.1152/ajprenal.00639.2012

22. O'Donnell BM, Mackie TD, Subramanya AR, Brodsky JL. Endoplasmic reticulum-associated degradation of the renal potassium channel, ROMK, leads to type II Bartter syndrome. *J Biol Chem* 2017;292(31):12813–12827. doi: 10.1074/jbc.M117.786376

23. Левиашвили ЖГ, Савенкова НД. Справочник по наследственным синдромам с патологией почек у детей. Под ред. НД Савенковой. Издательство «Левша. Санкт-Петербург», СПб., 2015; 104 с

Leviashvili ZhG, Savenkova ND. Handbook of hereditary syndromes with renal pathology in children. Ed. ND Savenkova. *Publishing House "Lefty. St. Petersburg"*, St. Petersburg, 2015;104 p

24. Левиашвили ЖГ, Савенкова НД, Левичева ОВ и др. Катамнестическое наблюдение детей с синдромом Bartter и Gitelman. *Нефрология* 2013;17(3):80–87. doi: 10.24884/1561-6274-2013-17-3-80-87

Leviashvili ZhG, Savenkova ND, Levicheva OV et al. Follow-up of children with Bartter syndrome and Gitelman. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2013;17(3):80–87. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2013-17-3-80-87

25. Leviashvili ZhG, Savenkova ND. Clinical-genetic study of Bartter syndrome type 1. Abstract the sixteenth congress of the IPNA. Shanghai, August 30 – September 3, 2013. *Ped Nephrology* 2013;107:PSAT276#276:p130

26. Seys E, Andriani O, Keck M et al. Clinical and genetic spectrum of Bartter syndrome type 3. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(8):2540–2552. doi: 10.1681/ASN.2016101057

27. Wingo CS, Stockand JD. Alkaline activation of ClC-K2 chloride channels switches renal cells from reabsorbing to secreting. *J Gen Physiol* 2016;148(3):195–199. doi: 10.2215/CJN.04480413

28. Milatz S, Himmerkus N, Wulfmeyer VC et al. Mosaic expression of claudins in thick ascending limbs of Henle results in spatial separation of paracellular Na⁺ and Mg²⁺ transport. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(2):E219–E227. doi: 10.1073/pnas.1611684114

29. Legrand A, Treard C, Roncelin I et al. Prevalence of novel MAGED2 mutations in antenatal Bartter syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13(2):242–250. doi: 10.2215/CJN.05670517

30. Laghmani K, Beck BB, Yang SS et al. Polyhydramnios, transient antenatal Bartter's syndrome, and MAGED2 mutations. *N Engl J Med* 2016;12.374(19):1853–1863. doi: 10.1056/NEJMoa1507629

31. Kömhoff M, Laghmani K. MAGED2: a novel form of antenatal Bartter's syndrome. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2018;27(4):323–328. doi: 10.1097/MNH.0000000000000422

32. van der Hagen EA, Lavrijsen M, van Zeeland F et al. Coordinated regulation of TRPV5-mediated Ca²⁺(+) transport in primary distal convolution cultures. *Pflugers Arch* 2014;466(11):2077–2087. doi: 10.1007/s00424-014-1470-x

33. Devuyst O, Belge H, Konrad M et al. Renal tubular disorders of electrolyte regulation in children. Gitelman syndrome. In: *Pediatric Nephrology*. ED Avner (ed.). *Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg*, 2016;1215–1221. doi: 10.1007/978-3-662-43596-0_34 1201

34. Das SK, Ghosh A, Banerjee N, Khaskil S. Gitelman's syndrome presenting with hypocalcemia, basal ganglia calcification and periodic paralysis. *Singapore Med J* 2012;53:e222–e224

35. Riveira-Munoz E, Chang Q, Godefroid N et al. Transcriptional and functional analyses of SLC12A3 mutations: new clues for the pathogenesis of Gitelman syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(4):1271–1283. doi: 10.1681/ASN.2006101095

36. Tsutsui H, Hamano T, Kawaura Y et al. Case of Gitelman syndrome associated with idiopathic intracranial hypertension. *Intern Med* 2011;50:1493–1496. doi: 10.2169/

internalmedicine.50.5305

37. Quinlan CS, Walsh JC, Moran AM et al. Gitelman syndrome. A rare presentation mimicking cauda equina syndrome. *J Bone Joint Surg Br* 2011;93:266–268. doi: 10.1302/0301-620-X.93B2.25700

38. Gandhi K, Prasad D, Malhotra V, Agrawal D. Gitelman's syndrome presenting with hypocalcemic tetany and hypokalemic periodic paralysis, case report. *India Saudi J Kidney Dis Transpl* 2016;27(5):1026–1028

39. Viering DHM, de Baaij JHF, Walsh SB et al. Genetic causes of hypomagnesemia, a clinical overview. *Pediatr Nephrol* 2017;32(7):1123–1135. doi: 10.1007/s00467-016-3416-3

40. Beltagi AEI, Norbashi A, Vattoth S. Novel brain MRI abnormalities in Gitelman syndrome. *Neuroradiol J* 2015;28(5):523–528. doi: 10.1177/197140 0915609340

41. Blanchard A, Bockenhauer D, Bolignano D et al. Gitelman syndrome: consensus and guidance from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) *Controversies Conference Kidney International* 2017;91:24–33. doi: dx.doi.org/10.1016/j.kint.2016.09.046

42. Scholl UI, Dave HB, Lu M et al. SeSAME/EAST syndrome-phenotypic variability and delayed activity of the distal convoluted tubule. *Pediatr Nephrol* 2012;27(11):2081–2090. doi: 10.1007/s00467-012-2219-4

43. Adalat S, Hayes W, Bryant WA et al. HNF1B mutations are associated with a Gitelman-like tubulopathy that develops during childhood. *Kidney Int Rep* 2019;4(9):1304–1311. doi: 10.1016/j.ekir.2019.05.019.e

44. OMIM: An online catalog of human genes and genetic disorders [Electronic resource]. Electronic data. Baltimore: *Johns Hopkins Univ*, 2015; Mode of access: <http://www.omim.org/>

45. Левиашвили ЖГ, Савенкова НД, Гузева ВИ и др. Атипичная форма синдрома Гительмана с церебральными кальцификатами. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2018;63(1):90–95. doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-90-95

Leviashvili JG, Savenkova ND, Guzeva VI et al. The atypical form of Gitelman syndrome with cerebral calcifications. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)* 2018;63(1):90–95. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-90-95

46. Bockenhauer D, Feather S, Stanescu HC et al. Epilepsy, ataxia, sensorineural deafness, tubulopathy, and KCNJ10 mutations. *N Engl J Med* 2009;7;360(19):1960–1970. doi: 10.1056/NEJMoa0810276

47. Himmerkus N, Plain A, Marques RD et al. AVP dynamically increases paracellular Na⁺ permeability and transcellular NaCl transport in the medullary thick ascending limb of Henle's loop. *Pflugers Arch* 2017;469(1):149–158. doi: 10.1007/s00424-016-1915-5

48. Calò LA, Maiolino G. Mechanistic approach to the pathophysiology of target organ damage in hypertension from studies in a human model with characteristics opposite to hypertension: Bartter's and Gitelman's syndromes. *J Endocrinol Invest* 2015;38(7):711–716. doi: 10.1007/s40618-015-0249-z

49. Berry MR, Robinson C, Karet Frankl FE. Unexpected clinical sequelae of Gitelman syndrome: hypertension in adulthood is common and females have higher potassium requirements. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(6):1533–1542. doi: 10.1093/ndt/gfs600

50. Bao M, Cai J, Yang X, Ma W. Genetic screening for Bartter syndrome and Gitelman syndrome pathogenic genes among individuals with hypertension and hypokalemia. *Clin Exp Hypertens* 2019;41(4):381–388. doi: 10.1080/10641963.2018.148954

51. Colussi G, Rombolà G, De Ferrari ME et al. Correction of hypokalemia with antialdosterone therapy in Gitelman's syndrome. *Am J Nephrol* 1994;14:127–135. doi: 10.1159/000168701

52. de Jong JC, Willems PH, Goossens M et al. Effects of chemical chaperones on partially retarded NaCl cotransporter mutants associated with Gitelman's syndrome in a mouse cortical col-

lecting duct cell line. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1069–1076. doi: 10.1093/ndt/gfg474

53. Howie AJ. Genetic studies of focal segmental glomerulosclerosis: a waste of scientific time? *Pediatr Nephrol* 2020;35:9–16. doi: 10.1007/s00467-018-4161-6

54. Yamazaki H, Nozu K, Narita I et al. Atypical phenotype of type I Bartter syndrome accompanied by focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2009;24:415–418. doi: 10.1007/s00467-008-0999-3

55. Walsh PR, Tse Y, Ashton E et al. Clinical and diagnostic features of Bartter and Gitelman syndromes *Clinical Kidney J* 2018;11(3):302–309. doi: 10.1093/cjk/sfx118

56. Lee SE, Han KH, Jung YH et al. Renal transplantation in a patient with Bartter syndrome and glomerulosclerosis. *Korean J Pediatr* 2011;54(1):36–39. doi: 10.3345/kjp.2011.54.1.36

57. Каюков ИГ, Смирнов АВ, Шабунин МА и др. Редкие заболевания в практике «взрослого» нефролога: состояния, ассоциированные с гипокалиемией. Сообщение III. Синдромы Барттера и Гительмана *Нефрология* 2009;13(1):86–102. doi: 10.24884/1561-6274-2009-13-4-86-102

Kayukov IG, Smirnov AV, Shabunin MA et al. Rare diseases in the practice of an "adult" nephrologist: conditions associated with hypokalemia. Message III. Bartter and Gitelman Syndromes *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2009;13(1):86–102. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2009-13-4-86-102

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

Проф. Левиашвили Жанна Гавриловна, д-р мед. наук 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии, профессор. Тел.: +7(812)416-52-66; E-mail: Jannalevi@gmail.com ORCID: 0000-0002-5881-0124

Проф. Савенкова Надежда Дмитриевна, д-р мед. наук 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии, заведующая кафедрой. Тел.: +7(812)416-52-86; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru ORCID: 0000-0002-9415-4785

About the authors:

Prof. Janna G. Leviashvili, MD, PhD, DMedSci Affiliations: 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya st. 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Department of Faculty Pediatrics, professor. Phone: +7(812)416-52-66; E-mail: Jannalevi@gmail.com ORCID: 0000-0002-5881-0124

Prof. Nadezhda D. Savenkova, MD, PhD, DMedSci Affiliations: 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya st. 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Head of the Department of Faculty Pediatrics. Phone: +7(812)416-52-86; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru ORCID: 0000-0002-9415-4785

Поступила в редакцию: 20.12.2019

Принята в печать: 19.03.2020

Article received: 20.12.2019

Accepted for publication: 19.03.2020

© Э.Ф. Андреева, Н.Д. Савенкова, 2020
УДК 616.61-002.191-03-053.2

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-54-63

Э.Ф. Андреева, Н.Д. Савенкова*

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЛОМЕРУЛОКИСТОЗА ПОЧЕК В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Кафедра факультетской педиатрии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

В обзоре приведены исторические сведения изучения кистоза почек, протекающего с гломерулярными кистами, обсуждены вопросы терминологии, представлена классификация заболеваний, протекающих с гломерулокистозом почек. Описаны особенности течения, методы диагностики, лечения и прогноз гломерулокистоза почек в детском возрасте, ренальные и экстраренальные проявления двух подтипов наследственной гломерулокистозной болезни почек: аутосомно-доминантной гломерулокистозной болезни почек, ассоциированной с мутациями уромодулина (OMIM 609886), и семейной гипопластической гломерулокистозной болезни почек, ассоциированной с мутациями HNF-1 β (TCF2) гена (OMIM 137920). Выделены диагностическая тетрада семейной гипопластической гломерулокистозной болезни почек, особенности течения и прогноз HNF-1 β -ассоциированного заболевания почек с очень ранним выявлением (VEO-very early onset), MODY5 диабета, вызванного мутацией HNF-1 β и синдрома 17q12 микроделеции в детском возрасте. По результатам ультразвукового исследования (УЗИ), у плода и новорожденного выявляют гиперэхогенность паренхимы почек, объем которых увеличен или соответствует нормальным значениям. Почечные кисты при гломерулокистозе почек мелкие, расположены в корковом слое или субкапсулярно, единичные или множественные, редко диагностируемые в неонатальном периоде. У детей раннего возраста при УЗИ картина нарастающей гиперэхогенности паренхимы с визуализацией почечных кист в корковом слое или субкапсулярно, уменьшение объема или асимметрия размеров почек. Мочевой синдром при гломерулокистозе почек в детском возрасте характеризуется гематурией, микропротеинурией, магниурией и уратурией в сочетании с гипостенурией и полиурией. Молекулярно-генетическое исследование выявляет мутацию генов, ответственных за развитие наследственных заболеваний, которые протекают с гломерулокистозом почек, и во многом определяет прогноз и тактику ведения пациента. Необходимы системный подход в диагностике и лечении гломерулокистоза почек у детей с целью замедления прогрессирования хронической болезни почек и внепочечных проявлений, сохранение преемственности наблюдения пациентов в педиатрической и взрослой нефрологической структурах.

Ключевые слова: гломерулокистоз почек, классификация, HNF-1 β ген, MODY5, микроделеция 17q12, дети

E.F. Andreeva, N.D. Savenkova*

CLINICAL AND GENETIC FEATURES OF GLOMERULOCYSTIC KIDNEY IN CHILDHOOD

Department of Faculty Pediatrics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The review provides historical information on the study of renal cystosis that occurs with glomerular cysts, discusses terminology issues and classification of diseases that occur with glomerulocystic kidney. The course features, diagnostic methods, treatment, and prognosis of renal glomerulocystosis in children, renal and extrarenal manifestations of two subtypes of hereditary glomerulocystic kidney disease: autosomal dominant glomerulocystic kidney disease associated with mutations of uromodulin (OMIM 609886) and familial hypoplastic glomerulocystic kidney disease associated with mutations of the HNF-1 β (TCF2) gene (OMIM 137920). Diagnostic tetrad of familial hypoplastic glomerulocystic kidney disease, features of course and prognosis of HNF-1 β -associated kidney disease with very early onset (VEO), MODY5 diabetes caused by HNF-1 β mutation and 17q12 microdeletion syndrome in children were detected. According to the results of ultrasound examination (US), the fetus and newborn reveal hyperechogenicity of the kidney parenchyma, the volume of which is increased or corresponds to normal values. Renal cysts in glomerulocystic kidney are small, located in the cortical layer or subcapsularly, single or multiple, rarely diagnosed in the neonatal period. In young children, US shows a picture of increasing hyperechogenicity of the parenchyma with visualization of renal cysts in the cortical layer or subcapsularly, a decrease in the volume or asymmetry in the size of the kidneys. Urinary syndrome in glomerulocystic kidney in childhood is characterized by hematuria, microproteinuria, magniuria and uraturia in combination with hypostenuria and polyuria. Molecular genetic research reveals the mutation of genes responsible for the development of inherited diseases that occur with glomerulocystic kidney, and largely determines the prognosis

*Андреева Э.Ф. 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: +7(812)416-52-86; E-mail: A-Elvira@yandex.ru. ORCID ID: 0000-0002-8753-1415

*E.F. Andreeva. 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya st., 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Department of Faculty Pediatrics. Phone: +7(812)416-52-86; E-mail: A-Elvira@yandex.ru. ORCID ID: 0000-0002-8753-1415

and management tactics of the patient. A systematic approach is needed in the diagnosis and treatment of glomerulocystic kidney in children in order to slow the progression of chronic kidney disease and extrarenal manifestations, and to maintain continuity of observation of patients in pediatric and adult nephrological structures.

Keywords: glomerulocystic kidney, classification, HNF-1 β gene, MODY5, microdeletion 17q12, children

Для цитирования: Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д. Клинико-генетические особенности гломерулокистоза почек в детском возрасте. *Нефрология* 2020;24(3):54-63. doi: doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-54-63

For citation: Andreeva E.F., N.D. Savenkova N.D. Clinical and genetic features of glomerulocystic kidney in childhood. *Nephrology* (Saint-Petersburg) 2020;24(3):54-63. (In Russ.) doi: doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-54-63

Актуальность проблемы гломерулокистоза почек для нефрологов обусловлена разнообразием этиологии, гетерогенностью клиники и характера течения, трудностями ранней диагностики гломерулярных кист в сочетании с риском прогрессирования хронической болезни почек. Под термином «гломерулокистоз почек» понимают группу наследственной и приобретенной патологии, характеризующейся кистозным расширением в 5% клубочков пространства капсулы Шумлянско-Боумана в 2–3 раза от нормы [1–6]. В отечественной и зарубежной литературе используется следующая терминология гломерулокистоза почек (табл. 1).

Согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ 10-го пересмотра), гломерулокистоз почек не имеет шифра. Целесообразно рассматривать его в классе Q61 (кистозные болезни почек), подклассе Q61.8 (другие кистозные болезни почек) или в соответствующих классах и подклассах, с которыми ассоциирован гломерулокистоз почек.

Благодаря достижениям молекулярной биологии и генетики выделена аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек (autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease), изменились критерии диагностики, тактика и ожидаемые исходы состояний, ассоциированных с мутациями UMOD, HNF1 β генов [7].

История вопроса

Описания врожденного кистоза почек с гломерулярными кистами опубликованы в работах авторов XIX–XX веков (Н. Ribbert, 1889; E. Ziegler, 1902; A. Roos, 1941) [8, 9]. Термин «glomerulocystic kidney disease» введен J.B. Таху и R.B. Filmer в 1976 году и использовался при всех типах гломерулокистоза почек, в настоящее время большинством авторов применяется лишь для обозначения наследственных (семейных) случаев данного фенотипа [8, 9]. Гломерулокистоз почек чаще диагностируют у новорожденных и детей раннего возраста, описаны спорадические случаи у взрослых [10]. J. Bernstein (1993) указал на отличительную особенность гломерулокистоза почек среди других кистозных заболеваний (расположение небольших кист преимущественно в субкапсулярной области коркового слоя паренхимы обеих почек) и выделил типы (категории) заболеваний, протекающих с гломерулярными кистами, которые легли в основу современных классификаций гломерулокистоза почек [2].

В классификации H.Liapis, P.Winyard (2006) и S.M. Bonsib (2009) выделены заболевания, характеризующиеся наличием гломерулярных кист [11, 12]. На основе ретроспективного анализа 234 случаев (по данным литературы) и 20 собственных наблюдений, J.K. Lennerz и соавт. (2010) вы-

Таблица 1 / Table 1

Терминология гломерулокистоза почек Glomerulocystic kidney disease terminology

В отечественной литературе	В зарубежной литературе
Гломерулокистоз почек	Glomerulocystic kidney (GCK)
Гломерулокистозная болезнь почек	Glomerulocystic kidney disease (GCKD)
Кисты почек и синдром диабета (RCAD-синдром); семейная гипопластическая гломерулокистозная болезнь почек, ассоциированная с мутациями HNF-1 β (TCF2) гена	Renal cysts and diabetes syndrome; RCAD, Maturity-Onset Diabetes of the Young TYPE5; MODY5; HNF1 β -related autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease (ADTKD-HNF1 β)
Гиперурикемическая нефропатия; аутосомно-доминантная гломерулокистозная болезнь почек, ассоциированная с мутациями уромодулина (UMOD)	Familial glomerulocystic disease with hyperuricemia; UMOD-related autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease (ADTKD-UMOD)
Очень раннее начало гломерулокистоза почек	«Very early onset» glomerulocystic kidney
Позднее начало гломерулокистоза почек	«Late onset» glomerulocystic kidney

Таблица 2 / Table 2

Классификация и клинико-генетическая характеристика 5 типов заболеваний, протекающих с гломерулокистозом почек H. Liapis, P. Winyard (2006), S.M. Bonsib (2009) в модификации J.K. Lennerz и соавт. (2010) [по данным 3, 6, 8, 9, 11–17]
Classification and clinical/genetic characteristics of 5 types of diseases associated with glomerulocystic kidney H. Liapis, P. Winyard (2006), S.M. Bonsib (2009) as modified by J.K. Lennerz et al. (2010) [by 3, 6, 8, 9, 11–17]

	ОМIM	Ген	Насле- дование
Тип I. Гломерулокистоз почек, ассоциированный с АДПП/АРПП			
Гломерулокистоз почек при АДПП	173900 613095 600666	PKD1 (16p13.3) PKD2 (4q22.1) PKD3 (11q12.3)	AD
Гломерулокистоз почки при АРПП	263200	PKHD1 (6p12.3-12.2)	AR
Тип II. Наследственная гломерулокистозная болезнь почек (синоним: гломерулокистозная болезнь почек)			
Аутосомно-доминантная гломерулокистозная болезнь почек, ассоциированная с мутациями уромодулина / Гломерулокистозная болезнь почек с гиперурикемией и изостенурией	609886	UMOD (16p12.3)	AD
Семейная гипопластическая гломерулокистозная болезнь почек, ассоциированная с мутациями HNF1β (TCF2) гена / Кисты почек и синдром диабета (RCAD-синдром) / Инсулиннезависимый сахарный диабет (взрослый тип) у молодых (MODY-тип 5)/ Семейный гипопластический гломерулокистоз почек/ HNF1β-ассоциированная аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная бо- лезнь почек (ADTKD-HNF1B)	137920	TCF2 или HNF-1β (17q12)	AD
Тип III. Синдромальный гломерулокистоз почек			
Артрогриппозно-почечный дисфункциональный холестаз	208085	соответствует синдрому	
Брахимезомелия-почечный синдром	113470		
Cornelia de Lange синдром	122470/ 300590		
Синдром Дауна	190685		
Marden-Walker синдром	248700		
Meckel-Gruber синдром	249000		
Орофациодигитальный синдром, тип I	311200		
Robert синдром	269000		
Синдром коротких ребер-полидактилии	263530/ 263520		
Smith-Lemli-Opitz синдром	270400		
Туберозный склероз	191100		
Zellweger цереброгепатопочечный синдром	214100		
Трисомия 13 (Patau синдром)			
Трисомия 9			
Трисомия 18 (Edwards синдром)			
Jeune синдром торакоасфиктической дистрофии	208500		
Hippel-Lindau синдром	193300		
Rizzoni синдром			
Тип IV. Обструктивный гломерулокистоз почек			
С или без дисплазии САКУТ (может быть односторонним)	Не наследуется		
Тип V. Спорадический гломерулокистоз почек			
Ишемический гломерулокистоз почек (склероз, ГУС, болезнь тонких базальных мембран)	Не наследуется		
Гломерулокистоз почек, индуцированный приемом лекарств (литий)			

делены синдромы, пороки развития, ассоциированные с гломерулокистозом почек, установлены молекулярно-генетические особенности гломерулокистоза почек [8]. В табл. 2 представлена классификация и клинико-генетическая характеристика 5 типов заболеваний, протекающих с гломерулокистозом почек H. Liapis, P. Winyard (2006), S.M.

Bonsib (2009) в модификации J.K. Lennerz и соавт. (2010) [3, 6, 8, 9, 11–17].

Диагностика

Гломерулокистоз почек чаще устанавливают после исключения других кистозных заболеваний почек [18–21]. У детей грудного и раннего возраста чаще диагностируют семейную гипопластиче-

скую гломерулокистозную болезнь почек. Встречается спорадический тип гломерулокистоза почек у детей: у ребенка раннего возраста, получавшего диализ в течение 2,5 лет, при лечении атипичного гемолитико-уремического синдрома (ГУС) диагностированы гломерулярные кисты при нефрэктомии [6]. Редкими случаями являются сочетание гломерулокистоза почек и гепатобластомы с метастазами в легкие у ребенка в возрасте 5 мес [22], описание гломерулокистоза почек у младенца при гипомеланозе Ито [4]. Гломерулокистоз почек у плода является причиной формирования Поттер последовательности, ренальное маловодие развивается на поздних сроках гестации, новорожденный с гломерулокистозом почек не имеет тяжелой гипоплазии легких, тяжесть состояния в неонатальном периоде обусловлена анурией, острым повреждением почек [17]. При выявлении гломерулокистоза у новорожденных применяют термин «очень раннее начало» гломерулокистоза почек («very early onset» glomerulocystic kidney). Не выявлено зависимости скорости прогрессирования в хроническую болезнь почек (ХБП) от возраста, в котором диагностировано заболевание, гломерулокистоз с «очень ранним началом» может иметь быстрое прогрессирование до терминальной уремии в раннем возрасте или медленное прогрессирование в ХБП. Термин «позднее начало» гломерулокистоза почек («late onset» glomerulocystic kidney) используют у взрослых при случайном выявлении заболевания с медленным прогрессированием в ХБП [8, 10].

Особенности проявлений гломерулокистоза почек при ультразвуковом исследовании (УЗИ), компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ)

Наиболее характерными признаками УЗИ при гломерулокистозе почек у плода и новорожденного являются гиперэхогенность паренхимы почек, объем почек в норме или увеличен, что затрудняет дифференциальную диагностику с АРПП. Реже у плода и новорожденного на фоне увеличенного объема почек различимы мелкие кисты, учитывая аутосомно-доминантный тип наследования, следует исключить АДПП с очень ранним выявлением [19–21]. В раннем возрасте на фоне нарастающей гиперэхогенности паренхимы почек более различимы единичные или множественные мелкие корковые, субкапсулярные кисты (односторонних или двусторонних), уменьшение объема почек или асимметрия размеров почек, характерны аномалии ЧЛС, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, мультикистоз почки [9, 23–28]. Выяв-

ление кист в корковом слое паренхимы – важный диагностический критерий гломерулокистоза почек, однако методы УЗИ и компьютерной томографии (особенно без усиления контрастированием) редко подтверждают гломерулярные кисты, что затрудняет раннюю диагностику [9, 28]. Магнитно-резонансная томография является наиболее информативным методом визуализации гломерулярных кист у детей и взрослых [9, 23, 29]. Для гломерулярных кист не характерны быстрые темпы роста, описаны одинаковой формы и размера мелкие кисты в корковом слое почек, у взрослых пациентов встречаются случаи выявления гломерулярных кист размером 67×50 мм [3, 8, 9].

Гистологическая картина гломерулокистоза почек

Кисты происходят из капсулы Боумена или начальных отделов проксимальных извитых канальцев, выстланы кубическим эпителием и характеризуются расширением пространства капсулы Боумена более чем в 2–3 раза от нормы («киста клубочка»), сжатием и смещением капиллярных петель клубочка. Клубочки кажутся ишемически устаревшими и мелкими. Характерна фиброзная гиперплазия интимы сосудов. В интерстиции видны инфильтраты лимфоцитов. Канальцы не изменены. На продольном срезе почки корковый слой представлен диффузно расположенными мелкими кистами [3, 8, 9]. При гломерулокистозе почек в структуре наследственных синдромов и хромосомной патологии гистологическая картина нефробиоптата различна, но с обязательным наличием кистозной дилатации пространства капсулы Боумена [3, 5]. При наследственном и спорадическом гломерулокистозе почек у детей раннего возраста встречается дисплазия мозгового слоя паренхимы почек [19].

Среди проявлений мочевого синдрома при гломерулокистозе почек встречаются гематурия, магниурия, уратурия, протеинурия, не достигающая степени нефротического синдрома, характерны гипостенурия и полиурия [30–39].

Молекулярно-генетический анализ является современным методом диагностики типа гломерулокистоза почек, позволяет определить прогноз заболевания [3, 7–9, 14–17].

Наследственная гломерулокистозная болезнь почек

Аутосомно-доминантная гломерулокистозная болезнь почек, ассоциированная с мутациями уромодулина (OMIM 609886; familial glomerulocystic disease with hyperuricemia;

UMOD-related autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease; ADTKD-UMOD)

Ген уромодулин (UMOD, UROM, UMO) расположен в геномном локусе 16p13.11-p12.3. Описано более 30 мутаций UMOD, большинство из которых расположены в 4-м экзоне («горячая точка») [9].

L. Rampoldi и соавт. (2003) представили семейный случай гломерулокистозной болезни почек при мутации в гене, кодирующем уромодулин [40]. Это открытие позволило внести гломерулярную кистозную болезнь почек в группу заболеваний под общим названием «болезнь накопления уромодулина» или «уромодулин-ассоциированная болезнь почек», которая включает также семейную ювенильную гиперурикемическую нефропатию (OMIM 162000) и медуллярную кистозную болезнь почек типа 2 (OMIM 603860) [1].

Гиперурикемия, артериальная гипертензия, уменьшение концентрации уромодулина в моче, тубулоинтерстициальный фиброз и прогрессирующее снижение функции почек – характерное проявление всех трех заболеваний, связанных с мутациями уромодулина [7, 19, 41]. Заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования в семье. По результатам УЗИ и МРТ размер почек может быть различным, мочевого синдрома в виде гематурии, протеинурии; характерна гиперэкхогенность коркового слоя паренхимы [19, 25, 29, 40].

Скрининговые методы должны включать целенаправленный семейный анализ с дообследованьем членов семьи, определение параметров ренальной экскреции мочевого кислоты, оценку тубулярных функций [7].

Семейная гипопластическая гломерулокистозная болезнь почек, ассоциированная с мутациями HNF-1 β (TCF2) гена (OMIM 137920; ORPHA 93111; HNF1B-related autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease; ADTKD-HNF1B; MODY5; RCAD синдром)

Частота HNF1B (HNF-1 β)-ассоциированных заболеваний почек не установлена, в Миди-Пиренеи и Лимузен составляет 1:67 000, являясь в этих регионах Франции вторыми по распространенности наследственными заболеваниями почек [42]. Семейная гипопластическая гломерулокистозная болезнь почек, ассоциированная с мутациями HNF-1 β /TCF2 гена или HNF-1 β -ассоциированная аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек (OMIM 137920), является орфанным заболеванием (ORPHA 93111) с частотой 1–9:1 000 000 населения [1, 43].

Ген фактора транскрипции 2 (TCF2), кодирую-

щий ядерный фактор гепатоцитов 1 β (HNF-1 β), расположен на хромосоме 17q12. Мутации HNF-1 β впервые описаны в 1997 году как редкая причина развития сахарного диабета (MODY5) [30]. HNF-1 β – член семейства транскрипционных факторов (Pit-1/Oct-1/Unc-86 или POU) [28]. Известно около 230 мутаций HNF-1 β гена [31, 44, 45], чаще в первых 8 из 9 экзонов [26, 46]. «Горячими точками» HNF-1 β являются 2 и 4 экзоны [47]. В неродственных семьях частыми являются крупные делеции (34–53 %) и миссенс-мутации (18–31 %) HNF-1 β гена [26, 47]. De novo мутации HNF-1 β встречаются в 40–50 % случаев, из них делеции составляют 83 % [42, 45, 47–49]. HNF-1 β действует как гомо- или гетеродимер с HNF-1 α , играет ключевую роль для тканеспецифичных регуляторов экспрессии генов в печени, желчевыводящих протоках, почках, кишечнике, желудке, головном мозге, легких, яичниках, яичках, матке, β -клетках поджелудочной железы, тимусе, параситовидных железах. Влияние на эмбриональное развитие органов объясняет мультисистемность клинических проявлений при мутациях HNF-1 β , при этом характерна внутрисемейная гетерогенность проявлений, отсутствуют генотип-фенотипические корреляции [26, 32, 33, 47, 50].

Патология почек является наиболее изученным клиническим проявлением HNF-1 β -ассоциированного заболевания в детском возрасте, в 53 % выявляется по УЗИ пренатально (с 17-й недели) в виде гиперэкхогенности паренхимы почек, объем почек нормальный или незначительно увеличен [26, 27, 32, 45]. Среди почечных проявлений, ассоциированных с мутациями HNF-1 β гена, 65–87 % составляют различные варианты кистозов (семейная гипопластическая гломерулокистозная болезнь почек, солитарные кисты, мультикистозная дисплазия почки), встречаются гипоплазия почек, подковообразная почка, олигомеганефрония, гидронефроз, гидроуретер, канальцевые нарушения (гиперурикемия, гипермагниурия), хромофобная почечная карцинома [9, 24, 26, 27, 32, 34, 45, 46, 51–53]. Считают, что HNF-1 β контролирует нефрогенез, дифференцировку эпителия канальцев, транскрипцию, генов, ответственных за формирование и рост почечных кист (PKHD1, PKD2, UMOD, NPHP1 и Tg737/polaris), за внутрипочечный метаболизм, реабсорбцию канальцев [50, 54, 55].

C. Bingham и соавт. (2001) подчеркнули связь гетерозиготной мутации в гене ядерного фактора гепатоцитов-1 β (HNF-1 β) при семейном гипопластическом варианте гломерулокистозной

болезни почек, который наследуется аутосомно-доминантно [34]. В неонатальном периоде при гломерулокистозе, ассоциированном с HNF-1 β -мутациями, объем почек по УЗИ варьируется ($-2,5+2,5$ SD), выявляется гиперэхогенность паренхимы почек (тубулоинтерстициальный фиброз), снижена или отсутствует корково-мозговая дифференцировка паренхимы почек, в корковом слое обеих почек выявляют множественные мелкие (менее 5–8 мм) кисты; в грудном и раннем возрасте отмечается уменьшение объема почек [25–27, 31, 32, 45, 47, 50, 55]. Встречаются редкие случаи без морфологического изменения в почках [53].

Пренатально при HNF-1 β -ассоциированном заболевании редко выявляется маловодие. Диагностика маловодия на ранних сроках при наличии характерной картины УЗИ почек у плода является признаком тяжести состояния и высокого риска развития острого повреждения почек в неонатальном периоде при гипопластической гломерулокистозной болезни, ассоциированной с мутацией HNF-1 β [25, 26, 32]. Описаны случаи полигидрамниона во II и III триместре беременности по причине фетальной полиурии при кистозах почек, ассоциированных с делецией гена HNF-1 β у плода, в неонатальном периоде у детей сохранились полиурия и электролитные нарушения, при этом исключены сахарный диабет у матери и другие причины полигидрамниона [25].

Диагностической тетрадой семейной гипопластической гломерулокистозной болезни почек, ассоциированной с мутациями HNF-1 β (TCF2) гена, являются: уменьшение объема почек, расширение или аномалии чашечно-лоханочной системы, раннее (до 25 лет) начало сахарного диабета (MODY5) или нарушения толерантности к глюкозе, аутосомно-доминантный тип наследования [9, 26, 27, 32, 33, 47].

При наблюдении в динамике (в среднем время наблюдения составило 4 года) в детском возрасте при HNF-1 β -ассоциированном кистозе почек не выявлено значимого увеличения числа кист в 72% случаев. В большинстве случаев функция почек сохранна, характерно медленное прогрессирование ХБП, за исключением HNF-1 β -ассоциированных заболеваний почек с очень ранним началом (VEO-HNF-1 β), когда возможно прогрессирование до терминальной уремии на первом году жизни [26, 27, 32, 47, 56]. Национальный клинический регистр детей и подростков (Германия, Польша, Чехия) привел результаты наблюдения у 62 детей и подростков с HNF-1 β -ассоциированным про-

грессированием в ХБП. Скорость прогрессирования ХБП у детей и подростков зависит от типа мутации (делеции, миссенс, сплайс/крупные инсерции, стоп) и скорости увеличения количества кист (по результатам ежегодного УЗИ-контроля). Среднегодовое снижение СКФ составило $-2,8$ мл/мин/1,73 м²/год у детей и подростков при увеличении количества почечных кист (более 5 кист в год) и $-0,33$ мл/мин/1,73 м²/год – при отсутствии динамики кист. В детском возрасте прогрессирование в ХБПС 4–5 отмечено в 36% при миссенс-мутациях, в 18% – при сплайс-мутациях/крупных инсерциях. Частота выявления экстраренальных проявлений у детей и подростков не имела значимых отличий в сравниваемых группах и составила от 36 до 46% при различных типах мутаций HNF-1 β [47].

Среди внепочечных проявлений мутаций HNF-1 β (TCF2) гена у пациентов диагностируется сахарный диабет (MODY5; HNF1 β Diabetes or Maturity-Onset Diabetes of the Young Type 5), патология печени и желчевыводящих протоков, пороки развития пищевода, подагра, первичный гиперпаратиреоз, электролитные нарушения (гипомагниемия, гипокалиемия), нейросенсорная глухота, липодистрофия, гинекологическая патология: двурогая матка, агенезия матки, удвоение влагалища, Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser синдром, двусторонняя агенезия семявыносящих протоков, гипоспадия, крипторхизм, варикоцеле, гипоплазия яичек, кисты придатка яичка, кисты семенных пузырьков, астеноспермия, опухоли яичников, предстательной железы [1, 8, 17, 26–28, 32, 33, 47, 56–58]. Частота выявления внепочечных проявлений мутаций HNF-1 β гена увеличивается с возрастом пациентов [31, 59].

Сахарный диабет, самое частое внепочечное проявление семейной гипопластической гломерулокистозной болезни почек, ассоциированной с мутациями HNF-1 β (TCF2) гена, развивается у подростков, реже – у детей раннего возраста и новорожденных [46, 47]. Несмотря на то, что MODY5, вызванный мутацией HNF-1 β , составляет 1–6% случаев среди всех вариантов MODY диабета, авторы рекомендуют проводить молекулярно-генетическое исключение данной патологии у всех пациентов с MODY даже при отсутствии клинических признаков поражения почек [35, 60]. Сочетание сахарного диабета MODY5 с кистами почек при мутации HNF-1 β (TCF2) гена получило название RCAD-синдром (Renal Cysts And Diabetes syndrome) [43]. Причина развития сахарного диабета – гипоплазия

поджелудочной железы, дисфункция β -клеток, снижение секреции инсулина (из-за недостатка нейрогенина-3 в предшественниках эндокринных клеток поджелудочной железы) и резистентности клеток печени к инсулину у пациентов с мутациями HNF-1 β (TCF2) гена [28, 46, 52]. У носителей HNF-1 β мутаций снижены и ацинарная, и протоковая функции поджелудочной железы [52]. Снижение секреции инсулина у плода способствует рождению с низкой массой тела [46].

HNF-1 β влияет на внутриутробное формирование печени и функцию гепатоцитов после рождения [46]. Описаны клинические случаи холестатической желтухи у новорожденных с атрезией внутрипеченочных протоков, атрофии желчного пузыря, перипортального фиброза печени, до 21 % случаев при мутации HNF-1 β (TCF2) гена (в среднем возрасте 11 лет) составило бессимптомное повышение трансаминаз в крови [27, 33, 43, 45–47, 61–63].

У детей и подростков при мутации HNF-1 β гиперурикемия встречается в 37 % (в среднем возрасте 1 год), гипомагниемия – в 24–50 % (в среднем возрасте 10 лет). Мутации HNF-1 β приводят к дефекту транскрипции FXYD2, который кодирует γ -субъединицу Na⁺-K⁺-АТФазы, ответственную за транспорт ионов в эпителии дистальных извитых канальцев [32, 33, 36–38, 45, 49, 58, 59]. Возможно развитие синдрома Фанкони [43]. Степень выраженности гипермагниурии, гипокальциурии увеличивается с возрастом пациента, у подростков и взрослых с мутациями HNF-1 β следствием гипомагниемии является гипокалиемия [36, 37]. Гипомагниемия может быть первым проявлением HNF-1 β -ассоциированного заболевания [64, 65]. При аутосомно-доминантном наследовании гипомагниемии в семье, Gitelman-подобной гипомагниемии рекомендуется проводить молекулярно-генетическое тестирование для исключения функциональных нарушений дистального извитого канальца, ассоциированных с мутациями HNF-1 β гена [32, 33, 36, 37, 45, 49, 59, 64].

До 50 % случаев HNF-1 β -ассоциированных заболеваний связаны с полной делецией гена HNF-1 β в структуре синдрома хромосомной микроделеции 17q12 (с захватом еще 14 соседних генов) [27, 31, 58, 60]. Частота синдрома микроделеции 17q12 составляет 1,6:100 000 человек [60]. Описаны пороки развития почек и мочевых путей (САКУТ), агенезия тела и хвоста поджелудочной железы по данным МР-холангиопанкреатографии при полной делеции 17q12 [60]. Нервно-психические и психоневрологические расстройства (снижение

интеллекта, трудности в обучении, синдром дефицита внимания, гиперактивные состояния, аутистичные черты, эпилепсия) более характерны для микроделеции 17q12 с захватом соседних генов [27, 47, 58].

Внутрисемейная клиническая гетерогенность HNF-1 β -ассоциированного заболевания, отсутствие генотип-фенотипических корреляций и результатов долгосрочных наблюдений затрудняют медико-генетическое консультирование [47]. При анализе родословной следует учитывать: наличие сахарного диабета с ранним началом, солитарных и множественных кист, особенно расположенных субкортикально, уменьшение размеров почек, гипоплазию поджелудочной железы у родственников [26, 49]. Считают, что HNF-1 β -ассоциированные заболевания почек у детей в 80 % возникают при наследовании по материнской линии [47]. Несмотря на то, что значительная часть мутаций происходит *de novo*, отсутствие семейного анамнеза не должно препятствовать генетическому тестированию на мутации HNF-1 β гена при кистозах почек, особенно при сочетании кистоза почек (солитарных или множественных кист) с нарушением толерантности к глюкозе или ранним началом инсулиннезависимого сахарного диабета [26, 49].

Ведение детей и подростков с гломерулокистозом почек

Основу тактики ведения детей и подростков с гломерулокистозом почек составляет нефропротективный подход. Лечение зависит от типа гломерулокистоза почек, характера и выраженности экстраренальных проявлений, степени нарушения функции почек [24, 56, 66].

При аутосомно-доминантной гломерулокистозной болезни почек, ассоциированной с мутациями уромодулина, лечебные мероприятия должны быть направлены на коррекцию гиперурикемии, артериальной гипертензии, тубулоинтерстициального фиброза, замедление прогрессирования в ХБП.

При семейной гипопластической гломерулокистозной болезни почек, ассоциированной с мутациями HNF-1 β гена, необходим контроль уровня гипергликемии. Сахарный диабет (MODY5), ассоциированный с HNF-1 β , в отличие от других типов MODY не чувствителен к лекарствам сульфонилмочевины и ранней инсулинотерапии [27]. Лечебные мероприятия должны быть направлены на замедление тубулоинтерстициального фиброза, коррекцию электролитных нарушений [50, 55, 59, 64, 65]. При прогрессировании в терминальную почечную недостаточность в детском возрасте, характерном для HNF-1 β -ассоциированной пато-

логии почек (с кистами или без) с очень ранним выявлением, проводят заместительную почечную терапию [47].

Прогноз гломерулокистоза почек зависит от основной причины развития заболевания, особенностей течения клинических проявлений заболевания и скорости снижения функции почек. В детском возрасте HNF-1 β -ассоциированная патология почек характеризуется медленным снижением почечной функции (за исключением случаев очень раннего выявления заболевания и быстром увеличении количества кист). Скорость прогрессирования в ХБП увеличивается у взрослых пациентов [10, 59]. Взрослым пациентам рекомендуют проводить комбинированную трансплантацию почек и поджелудочной железы, так как наличие сахарного диабета (MODY5), ассоциированного с HNF-1 β , ухудшает прогноз в посттрансплантационном периоде [56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлена этиологическая и клинико-генетическая гетерогенность гломерулокистоза почек в детском возрасте. Пять типов гломерулокистоза почек (гломерулокистоз, ассоциированный с АДПП и АРПП; наследственная гломерулокистозная болезнь почек; синдромальный, обструктивный и спорадический гломерулокистоз почек) представляют группу наследственных, врожденных и приобретенных заболеваний у детей. Для наследственной гломерулокистозной болезни почек характерен аутосомно-доминантный тип наследования, данные литературы указывают, что семейная гипопластическая гломерулокистозная болезнь почек, ассоциированная с мутациями HNF-1 β /TCF2 гена (OMIM137920), чаще встречается у новорожденных и детей раннего возраста, аутосомно-доминантная гломерулокистозная болезнь почек, ассоциированная с мутациями уро-модулина (OMIM609886), – у подростков и взрослых пациентов. Необходимы системный подход в диагностике и лечении гломерулокистоза почек у детей с целью замедления прогрессирования хронической болезни почек и внепочечных проявлений, сохранение преимущества наблюдения пациентов в педиатрической и взрослой нефрологической структурах.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. <https://omim.org/>
2. Bernstein J. Glomerulocystic kidney disease-nosological considerations. *Pediatr Nephrol* 1993 7(4):464–470. doi: 10.1007/

bf00857576

3. Bissler JJ, Siroky BJ, Yin H. Glomerulocystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2010;25(10):2049–2056. doi: 10.1007/s00467-009-1416-2
4. Vergine G, Mencarelli F, Diomedi-Camassei F et al. Glomerulocystic kidney disease in hypomelanosis of Ito. *Pediatr Nephrol* 2008;23(7):1183–1187. doi: 10.1007/s00467-008-0797
5. Montemarano H, Bulas DI, Chandra R, Tifft C. Prenatal diagnosis of glomerulocystic kidney disease in short-rib polydactyly syndrome type II, Majewski type. *Pediatr Radiol* 1995;25:469–471
6. Emma F, Muda AO, Rinaldi S et al. Acquired glomerulocystic kidney disease following hemolytic uremic syndrome. *Pediatric Nephrol* 2001;16(7):557–560. doi: 10.1007/s004670100608
7. Каюков ИГ, Добронравов ВА, Береснева ОН, Смирнов АВ. Аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек. *Нефрология* 2018;22(6):9–22. doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-6-9-22
- Kayukov IG, Dobronravov VA, Beresneva ON, Smirnov AV. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2018;22(6):9–22. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-6-9-22
8. Sahay M, Gowrishankar S. Glomerulocystic disease. *Clinical Kidney Journal* 2010;3(4):349–350. doi: 10.1093/ndtplus/sfq048
9. Lennerz JK, Spence DC, Iskandar SS et al. Glomerulocystic kidney: one hundred-year perspective. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(4):583–605. doi: 10.1043/1543-2165-134.4.583
10. Dosa S, Thompson AM, Abraham A. Glomerulocystic kidney disease: Report of an adult case. *American Journal of Clinical Pathology* 1984;82(5):619–621. doi: 10.1093/ajcp/82.5.619
11. Liapis H, Winyard P. Cystic diseases and developmental kidney defects. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM et al. *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, 2007; 1257–1306
12. Bonsib SM. The classification of renal cystic diseases and other congenital malformations of the kidney and urinary tract. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(4):554–568. doi: 10.1043/1543-2165-134.4.554
13. Gupta K, Vankalakunti M, Sachdeva M. Glomerulocystic kidney disease and its rare associations: an autopsy report of two unrelated cases. *Diagnostic Pathology* 2007;2(1):12. doi: 10.1186/1746-1596-2-12
14. Islam N, Mandal B, Bera G et al. Glomerulocystic disease, a rare cause of renal cysts in infants: A series of three cases. *Indian J Pathol Microbiol* 2019;62:95–98. doi: 10.4103/IJPM.IJPM_643_17
15. Hashimoto H, Ohashi N, Tsuji N et al. A case report of thin basement membrane nephropathy accompanied by sporadic glomerulocystic kidney disease. *BMC Nephrol* 2019;20(1):248. doi: 10.1186/s12882-019-1451-6
16. Landau D, Shalev H, Shulman H et al. Oligohydramnion, renal failure and no pulmonary hypoplasia in glomerulocystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2000;14(4):319–321. doi: 10.1007/s004670050767
17. Germino GG, Guay-Woodford LM. Polycystic Kidney Disease. In: Kimmel PL, Rosenberg ME, eds. *Chronic renal disease*, 2nd ed. Elsevier Inc, 2020; 771–797
18. Андреева ЭФ, Савенкова НД. Кистозные болезни почек у детей (обзор литературы). *Нефрология* 2012;16(3/2):34–47. doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-3/2-34-47
- Andreeva EF, Savenkova ND. Cystic kidney disease in childhood (review of literature). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2012;16(3/2):34–47. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-3/2-34-47
19. Guay-Woodford LM. Other cystic kidney diseases. In: Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson RJ, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 6th ed. Elsevier Inc, 2019; 545–559
20. Андреева ЭФ. Катамнез детей и подростков с поликистозом почек. *Нефрология* 2016;20(3):60–68
- Andreeva EF. The follow-up period of children and teenagers

with polycystic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2016;20(3):60–68. (In Russ.)

21. Андреева ЭФ, Савенкова НД, Тилуш МА и др. Особенности течения аутосомно-рецессивного поликистоза почек у детей. *Педиатр* 2016;7(4):45–49

Andreeva EF, Savenkova ND, Tilouche MA et al. Features of the course of autosomal recessive polycystic kidney disease in children. *Pediatr* 2016;7(4):45–49 (In Russ.)

22. Zaman R, Maggi A, Rajpoot SK, Joshi D-D. Glomerulocystic kidney disease and hepatoblastoma in an infant: a rare presentation. *Case Rep Nephrol Dial* 2015;5(3):200–203. doi: 10.1159/000439520

23. Oliva MRB, Hsing J, Rybicki FJ et al. Glomerulocystic kidney disease: MRI findings. *Abdominal Imaging* 2003;28(6):889–892. doi: 10.1007/s00261-003-0024-z

24. Wang F, Yao Y, Yang HX et al. Clinical phenotypes of hepatocyte nuclear factor 1 homeobox b-associated disease. *Chinese Journal of Pediatrics (Zhonghua Er Ke Za Zhi)* 2017;55(9):658–662. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.09.006

25. Gondra L, Décamer S, Chalouhi GE et al. Hyperechoic kidneys and polyhydramnios associated with HNF1B gene mutation. *Pediatr Nephrol* 2016;31(10):1705–1708. doi: 10.1007/s00467-016-3421-6

26. Alvelos MI, Rodrigues M, Lobo L et al. A novel mutation of the HNF1B gene associated with hypoplastic glomerulocystic kidney disease and neonatal renal failure. *Medicine* 2015;94(7):e469. doi: 10.1097/md.0000000000000469

27. Bockenhauer D, Jaureguierry G. HNF1B-associated clinical phenotypes: the kidney and beyond. *Pediatr Nephrol* 2016;31:707–714. doi: 10.1007/s00467-015-3142-2

28. Kato T, Tanaka D, Muro S et al. A novel p.L145Q mutation in the HNF1B gene in a case of maturity-onset diabetes of the young type 5 (MODY5). *Internal Medicine* 2018;57(14):2035–2039. doi: 10.2169/internalmedicine.9692-17

29. Amano Y, Omori Y, Yanagisawa F, Takagi R. Glomerulocystic kidney identified in older patients by magnetic resonance imaging. *Medicine* 2019;98(17):e15350. doi: 10.1097/md.00000000000015350

30. Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 β gene (TCF2) associated with MODY. *Nature Genetics* 1997;17(4):384–385. doi: 10.1038/ng1297-384

31. Nagano Ch, Morisada N, Nozu K et al. Clinical characteristics of HNF1B-related disorders in a Japanese population. *Clinical and Experimental Nephrology* 2019;23(9):1119–1129. doi: 10.1007/s10157-019-01747-0

32. Heidet L, Decramer S, Pawtowski A et al. Spectrum of HNF1B mutations in a large cohort of patients who harbor renal diseases. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2010;5(6):1079–1090. doi: 10.2215/cjn.06810909

33. Verhave JC, Bech AP, Wetzels JFM, Nijenhuis T. Hepatocyte Nuclear Factor 1-associated kidney disease: more than renal cysts and diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology* 2015;27(2):345–353. doi: 10.1681/asn.2015050544

34. Bingham C, Bulman MP, Ellard S et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 β gene are associated with familial hypoplastic glomerulocystic kidney disease. *Am J Hum Genet* 2001;68:219–224. doi: 10.1086/316945

35. Edghill EL, Stals K, Oram RA et al. Short Report: Genetics HNF1B deletions in patients with young-onset diabetes but no known renal disease. *Diabetic Medicine* 2013;30:114–117. doi: 10.1111/j.1464-5491.2012.03709.x

36. Viering DHM, de Baaij JHF, Walsh SB et al. Genetic causes of hypomagnesemia, a clinical overview. *Pediatr Nephrol* 2017;32:1123–1135. doi: 10.1007/s00467-016-3416-3

37. Adalat Sh, Hayes WN, Bryant WA et al. HNF1B mutations are associated with a Gitelman-like tubulopathy that develops during childhood. *Kidney Int Rep* 2019;4:1304–1311. doi: 10.1016/j.ekir.2019.05.019

38. Wood CG, Stromberg LJ, Harmath CB et al. CT and MR Imaging for evaluation of cystic renal lesions and diseases. *RadioGraphics* 2015;35(1):125–141. doi: 10.1148/rg.351130016

39. Игнатова МС, Длин ВВ, Новиков ПВ. Наследственные

болезни органов мочевой системы у детей: руководство для врачей. Оверлей, М., 2014; 348

Ignatova MS, Dlin VV, Novikov PV. *Hereditary diseases of the urinary system in children: a guide for doctors*. Overlej, M., 2014; 348. (In Russ.)

40. Rampoldi L, Caridi G, Santon D et al. Allelism of MCKD, FJHN and GCKD caused by impairment of uromodulin export dynamics. *Human Molecular Genetics* 2003;12(24):3369–3384. doi: 10.1093/hmg/ddg353

41. Смирнов АВ, Хасун М, Каюков ИГ и др. Уромодулин и выраженность тубулоинтерстициальных повреждений у пациентов с нефропатиями. *Нефрология* 2015;19(2):49–54

Smirnov AV, Khasun M, Kayukov IG et al. Uromodulin and severity of tubulointerstitial lesions in patients with nephropathies. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2015;19(2):49–54. (In Russ.)

42. Chauveau D, Faguer S, Bandin F et al. HNF1B: paradigme d'un gène du développement et émergence inattendue d'une nouvelle maladie génétique rénale. *Néphrologie and Thérapeutique* 2013;9(6):393–397. doi: 10.1016/j.nephro.2013.05.004

43. HNF1B-related autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=EN&Expert=93111

44. Stenson PD, Mort M, Ball EV et al. The human gene mutation database: towards a comprehensive repository of inherited mutation data for medical research, genetic diagnosis and next-generation sequencing studies. *Hum Genet* 2017;136(6):665–677. doi: 10.1007/s00439-017-1779-6

45. Madariaga L, García-Castaño A, Ariceta G et al. Variable phenotype in HNF1B mutations: extrarenal manifestations distinguish affected individuals from the population with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Clinical Kidney Journal* 2018;12(3):373–379. doi: 10.1093/ckj/sfy102

46. El-Khairi R, Vallier L. The role of hepatocyte nuclear factor 1 in disease and development. *Diabetes Obes Metab* 2016;18(Suppl. 1):23–32. doi: 10.1111/dom.12715

47. Okorn C, Goertz A, Vester U et al. HNF1B nephropathy has a slow-progressive phenotype in childhood—with the exception of very early onset cases: results of the German multicenter HNF1B childhood registry. *Pediatr Nephrol* 2019;34(6):1065–1075. doi: 10.1007/s00467-018-4188-8

48. Carrillo E, Lomas A, Pinés PJ, Lamas C. Long-lasting response to oral therapy in a young male with monogenic diabetes as part of HNF1B-related disease. *Endocrinology, Diabetes, Metabolism case reports* 2017;1:17–52. doi: 10.1530/EDM-17-0052

49. Dotto RP, de Santana LS, Lindsey SC et al. Searching for mutations in the HNF1B gene in a Brazilian cohort with renal cysts and hyperglycemia. *Arch Endocrinol Metab* 2019;63(3):250–257. doi: 10.20945/2359-3997000000138

50. Ferrè S, Igarashi P. New insights into the role of HNF-1 β in kidney (patho)physiology. *Pediatric Nephrology* 2019;34(8):1325–1335. doi: 10.1007/s00467-018-3990-7

51. Ulinski T, Lescure S, Beaufils S et al. Renal phenotypes related to hepatocyte nuclear factor-1 β (TCF2) mutations in a pediatric cohort. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(2):497–503. doi: 10.1681/asn.2005101040

52. Tjora E, Wathle G, Erchinger F et al. Exocrine pancreatic function in hepatocyte nuclear factor 1 β -maturity-onset diabetes of the young (HNF1B-MODY) is only moderately reduced: compensatory hypersecretion from a hypoplastic pancreas. *Diabetic Medicine* 2013;30(8):946–955. doi: 10.1111/dme.12190

53. Pace NP, Craus J, Felice A, Vassallo J. Case Report: identification of an HNF1B p.Arg527Gln mutation in a Maltese patient with atypical early onset diabetes and diabetic nephropathy. *BMC Endocrine Disorders* 2018;18:28. doi: 10.1186/s12902-018-0257-z

54. Gresh L, Fischer E, Reimann A et al. A transcriptional network in polycystic kidney disease. *The EMBO Journal* 2004;23(7):1657–1668. doi: 10.1038/sj.emboj.7600160

55. Chan SC, Zhang Y, Shao A et al. Mechanism of fibrosis in HNF1B-related autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2018;29(10):2493–2509. doi: 10.1681/ASN.2018040437.

56. Faguer S, Decramer S, Chassaing N et al. Diagnosis, management, and prognosis of HNF1B nephropathy in adulthood. *Kidney Int* 2011;80(7):768–776. doi: 10.1038/ki.2011.225
57. DeLair D, Han G, Irving JA et al. HNF-1 β in ovarian carcinomas with serous and clear cell change. *International Journal of Gynecological Pathology* 2013;32(6):541–546. doi: 10.1097/pgp.0b013e318273fd07
58. Laffargue F, Bourthoumieu S, Llanas B et al. Towards a new point of view on the phenotype of patients with a 17q12 microdeletion syndrome. *Arch Dis Child* 2015;100:259–264. doi: 10.1136/archdischild-2014-306810
59. Wolf MTF. Inherited and acquired disorders of magnesium homeostasis. *Curr Opin Pediatr* 2017;29(2):187–198. doi: 10.1097/mop.0000000000000450
60. Roehlen N, Hilger H, Stock F et al. 17q12 deletion syndrome as a rare cause for diabetes mellitus type MODY5. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(10):3601–3610. doi: 10.1210/jc.2018-00955
61. Beckers D, Bellanne-Chantelot C, Maes M. Neonatal cholestatic jaundice as the first symptom of a mutation in the hepatocyte nuclear factor-1beta gene (HNF-1beta). *J Pediatr* 2007;150:313–314. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.12.006
62. Kotalova R, Dusatkova P, Cinek O et al. Hepatic phenotypes of HNF1B gene mutations: a case of neonatal cholestasis requiring portoenterostomy and literature review. *World J Gastroenterol* 2015;21:2550–2557. doi: 10.3748/wjg.v21.i8.2550
63. Pinon M, Carboni M, Colavito D et al. Syndromic paucity of interlobular bile ducts secondary to HNF1 β deficiency: a case report and literature review. *Italian Journal of Pediatrics* 2019;45(1):27–35. doi: 10.1186/s13052-019-0617-y
64. Adalat S, Woolf AS, Johnstone KA et al. HNF1B mutations associate with hypomagnesemia and renal magnesium wasting. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(5):1123–1131. doi: 10.1681/ASN.2008060633
65. Van der Made CI, Hoorn EJ, de la Faille R et al. Hypomagnesemia as first clinical manifestation of ADTKD-HNF1B: A Case Series and Literature Review. *Am J Nephrol* 2015;42(1):85–90. doi: 10.1159/000439286
66. Cramer MT, Guay-Woodford LM. Cystic kidney disease: A Primer. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2015;22(4):297–305. doi: 10.1053/j.ackd.2015.04.001

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

Андреева Эльвира Фаатовна, канд. мед. наук
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии, ассистент. Тел.: +7(812)416-52-86; E-mail: A-Elvira@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-8753-1415

Проф. Савенкова Надежда Дмитриевна, д-р мед. наук
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, заведующая кафедрой факультетской педиатрии. Тел.: +7(812)416-52-86; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru
ORCID: 0000-0002-9415-4785

About the authors:

Elvira F. Andreeva, MD, PhD
Affiliations: 194100, Russia, St-Petersburg, Litovskaya st., 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Department of Faculty Pediatrics, assistant professor. Phone: +7(812)416-52-86; E-mail: A-Elvira@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-8753-1415

Prof. Nadezhda D. Savenkova, MD, PhD, Dr Med Sci
Affiliations: 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya st. 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Head of the Department of Faculty Pediatrics. Phone: +7(812)416-52-86; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru
ORCID: 0000-0002-9415-4785

Поступила в редакцию: 14.01.2020

Принята в печать: 19.03.2020

Article received: 14.01.2020

Accepted for publication: 19.03.2020

© А.В. Сукало, И.А. Козыро, 2020
УДК 616.61-002-03 : 616.5-003.214-053.2

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-64-71

*А.В. Сукало, И.А. Козыро**

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НЕФРИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С IgA-ВАСКУЛИТОМ ШЕНЛЕЙНА-ГЕНОХА У ДЕТЕЙ

1-я кафедра детских болезней, Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Беларусь

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Среди системных васопатий у детей IgA-васкулит Шенлейна-Геноха (ШГ) относится к наиболее распространенным, по данным разных авторов поражение почек при нем отмечается в 25–80 % случаев и обычно определяет прогноз заболевания. **ЦЕЛЬЮ** исследования явился анализ клинических, лабораторных, иммунологических, морфологических характеристик, особенностей течения и лечения нефрита при IgA-васкулите ШГ у детей, а также факторов, влияющих на прогноз. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включен 31 пациент с морфологически верифицированным нефритом вследствие IgA-васкулита ШГ (18 – мальчиков, 13 – девочек) в возрасте от 3 до 17 лет, находившихся под наблюдением в нефрологическом отделении УЗ «2-я детская городская клиническая больница» Республиканского Центра детской нефрологии и почечной заместительной терапии г. Минска в период с 2010 по 2019 г. Проанализированы: клинический вариант поражения почек, лабораторные параметры (включая исследование молекул активации лимфоцитов BAFF, RANTES, провоспалительных IL1 β , caspase1, TNF α , факторов роста VEGF, TGF), суточный мониторинг и разовые офисные измерения артериального давления, результаты ЭХО-кардиографии с расчетом индексов, УЗИ сонных артерий с оценкой толщины комплекса интима-медиа, морфологические изменения в почечной ткани, а также схемы лечения. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Показано участие deGal-IgA1, маркеров активации Т- и В-лимфоцитов, провоспалительных и профибротических молекул в развитии болезни. АГ зарегистрирована у 42 % детей, признаки кардиоре-моделирования по результатам расчётных индексов у 19,3 %. Снижение уровня адипонектина, витамина D, лептина, повышение обестатина, Pro-BNP, hs-CRP, показателя TSAT позволяет отнести пациентов с нефритом вследствие IgA-васкулита ШГ в группу умеренного риска развития кардиоваскулярных нарушений, что предполагает необходимость своевременной коррекции. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** В большинстве случаев нефрит при IgA-васкулите ШГ характеризовался доброкачественным течением, редкими рецидивами, прогрессирование до терминальной стадии хронической болезни почек отмечалось в 6,5 %.

Ключевые слова: IgA-васкулит Шенлейна-Геноха, нефрит, дети

*A.V. Sukalo, I.A. Kazyra**

CHARACTERISTICS OF THE COURSE OF NEPHRITIS ASSOCIATED WITH IGA-VASCULITIS HENOCHE-SCHOENLEIN IN CHILDREN

1st Department of Pediatrics, Belarussian State Medical University, Minsk, Belarus

ABSTRACT

INTRODUCTION. Among systemic vasopathies in children, IgA vasculitis Henoch Schoenlein (HS) is the most common, according to various authors, kidney damage is noted in 25-80 % and usually determines the prognosis of the disease. **THE AIM** of the study was to analyze clinical, laboratory, immunological, morphological characteristics, features of the course and treatment of nephritis associated with IgA vasculitis HS in children, as well as factors affecting the prognosis. **PATIENTS AND METHODS.** The study included 31 patients with morphologically verified nephritis due to IgA vasculitis HS (18 – boys, 13 – girls) aged 3 to 17 years, who were monitored at the Nephrology Department of the "2nd Children's City Clinical Hospital" of the National Center for Pediatric Nephrology and Renal Replacement therapy in Minsk from 2010 to 2019 yrs. The following parameters were analyzed: the clinical variant of kidney damage, laboratory tests (including the study of BAFF, RANTES lymphocyte activation molecules, pro-inflammatory IL1 β , caspase1, TNF α , growth factors VEGF, TGF), 24 hours monitoring and office blood pressure measurements, ECHO cardiography with indices calculation, ultrasound of the carotid arteries with the thickness of intima-media complex, morphological changes in the renal tissue, as well as treatment regimens. **RESULTS.** The contribution of deGal-IgA1, markers of T and B lymphocytes activation, pro-inflammatory and profibrotic molecules in the development of the disease is shown. Arterial hypertension was registered in 42 % of children, signs of heart remodeling according to the calculated indices in 19,3 %. Decrease level of adiponectin, vitamin D, leptin, increase concentration of obestatin, Pro-BNP, hs-

*Козыро И.А. 220116, Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83. Белорусский государственный медицинский университет, 1-я кафедра детских болезней. Тел.: +375(17)369-57-61, E-mail: kozyroia@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8915-445

*I.A. Kazyra. 220116, Belarus, Minsk, av. Dzerzhynskogo 83. Belarussian State Medical University, 1st Department of Pediatrics. Phone: +375(17)369-57-61, E-mail: kozyroia@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8915-445

CRP, and TSAT indicator classify patients with nephritis due to IgA vasculitis HS at moderate risk for the development of cardiovascular disorders, which suggests the need for timely correction. **CONCLUSION.** In most cases, nephritis with IgA vasculitis HS has a benign course with rare relapses and progression to the end stage of chronic kidney disease (6,5 %).

Keywords: IgA-vasculitis Henoch Schoenlein, nephritis, children

Для цитирования: Сукало А.В., Козыро И.А. Особенности течения нефрита, ассоциированного с IgA-васкулитом Шенлейна-Геноха у детей. *Нефрология* 2020;24(3):64-71. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-64-71

For citation: Sukalo A.V., Kazyra I.A. Characteristics of the course of nephritis associated with IgA-vasculitis Henoch-Schoenlein in children. *Nephrology* (Saint-Petersburg) 2020;24(3):64-71. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-64-71

ВВЕДЕНИЕ

Пурпура Шенлейна-Геноха относится к системным васкулитам, согласно Chapel Hill Consensus Conference 2012 года к рубрике IgA-васкулит Шенлейна-Геноха (ранее геморрагический васкулит) и характеризуется иммунокомплексным воспалением сосудов мелкого калибра с депозицией иммуноглобулинов А [1]. Для постановки диагноза используют EULAR/PRINTO/PRES HSP критерии (2008), где кожная пурпура считается обязательной плюс наличие, как минимум, одного из нижеприведенных: 1) абдоминальная боль; 2) гистопатология – лейкоцитокластический васкулит с депозитами IgA; 3) артрит или артралгия; 4) поражение почек [2]. Характеризуется достаточно благоприятным прогнозом у детей, однако в редких случаях может прогрессировать до терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП). Поражение почек отмечается у 20–60%, развивается в течение нескольких дней или недель после клинической манифестации IgA-васкулита ШГ и обычно определяет прогноз заболевания [3–6]. В литературе на сегодняшний день недостаточно данных о предикторах формирования и прогнозирования течения IgA-васкулита ШГ с поражением почек у детей [7–10].

Целью настоящего исследования явился анализ клинических, лабораторных, иммунологических, морфологических характеристик, особенностей течения и лечения нефрита при IgA-васкулите ШГ у детей, а также факторов, влияющих на прогноз.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включен 31 пациент с морфологически верифицированным нефритом вследствие IgA-васкулита ШГ (18 – мальчиков, 13 – девочек) в возрасте от 3 до 17 лет, находившихся под наблюдением в нефрологическом отделении УЗ «2-я детская городская клиническая больница» Республиканского Центра детской нефрологии и почечной заместительной терапии г. Минска в период с 2010 по 2019 г. Критерии включения: клинические проявления васкулита со стороны кожи и/или

суставов, гастроинтестинального тракта, биопсия образца почечной ткани с гистологическим описанием согласно ISKDC и MEST+C классификации [11]. Длительность наблюдения составила от 6 мес до 10 лет. Проанализированы: клинический вариант поражения почек, биохимические данные крови (общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, мочевиная кислота, холестерин, липидограмма), расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) по формуле Шварца, характер мочевого синдрома (гематурия, протеинурия), суточная экскреция белка с мочой, суточный мониторинг (СМАД) и разовые офисные измерения артериального давления, результаты ЭХО-кардиографии с расчетом массы миокарда, индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и относительной толщины стенки левого желудочка (ОТСЛЖ), УЗИ сонных артерий с оценкой толщины комплекса интима-медиа (КИМ), морфологические изменения в почечной ткани, а также схемы лечения. Клинический прогноз градируется как: А – нормальные клинико-лабораторные показатели; В – минимальный мочевой синдром; С – активный почечный процесс (артериальная гипертензия (АГ), протеинурия нефротического уровня или персистирующая, повышение креатинина сыворотки крови); Д – терминальная ХБП [12, 13].

Методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем производителей Invitrogen (Австрия), DRG (Германия) в сыворотке крови определена концентрация факторов сосудистого эндотелиального VEGF и тканевого роста TGF β 1. Провоспалительные медиаторы TNF α , IL1 β , caspase 1, молекулы активации Т- и В-лимфоцитов BAFF, RANTES в сыворотке крови определены с использованием ИФА тест-систем R&D Systems Quantikine (США), уровень адипонектина и остеопротегерина DRG (Германия), лептина и обестатина Fine Test (Китай), витамина D Euroimmun (Германия). Дегалактозилированный иммуноглобулин А1 в сыворотке крови, маркеры сердечно-сосудистых нарушений Pro-BNP, hs-CRP, transferrin определены с помощью ИФА

тест-систем Fine Test (Китай). Постановку реакций проводили в соответствии с инструкциями по применению, прилагаемыми производителем, учет результатов на ИФА-анализаторе «АИФ-М/340» («Витязь», Республика Беларусь) при длине волны 450 нм. Группу контроля составили 36 условно-здоровых детей.

Статистический анализ полученных данных осуществляли с помощью программы «Statistica 10.0». При нормальном распределении показателя для выявления межгрупповых различий использовали t-критерий Стьюдента, при отличном от нормального U-критерий Манна-Уитни, Unpaired t-test. Анализ корреляционных взаимоотношений осуществляли с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Достоверным считали различие при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана возраста дебюта IgA-васкулита ШГ составила 7 лет (от 3 до 15 лет), возраста попадания в клинику 8 лет (от 3 до 16). У всех пациентов в дебюте отмечался смешанный вариант васкулита с наличием кожного, суставного, абдоминального и почечного синдромов. Время проведения нефробиопсии от дебюта васкулита колебалось от 2 до 65 мес (медиана 4). 18 детей до проведения нефробиопсии получали глюкокортикостероиды (ГКС). Как минимум один рецидив отмечался у четверых, два и более – у двоих, непрерывно-рецидивирующий характер течения – у семи, минимальный мочевого синдром персистировал у 18. Показаниями для проведения нефробиопсии были: наличие у пациента симптомокомплекса нефротического или сочетания нефритического и нефротического синдромов, высокоактивного нефрита (нарастание креатинина, мочевины сыворотки крови в динамике, АГ, снижение СКФ), персистирующей протеинурии не нефротического уровня.

Клинические и лабораторные данные

Согласно клинической классификации, степень А в период манифестации IgA-васкулита ШГ не выявлена ни у одного наблюдаемого, у большинства отмечалась степень В ($n=23$), степень С – у 8. На момент исполнения 18 лет ($n=11$) или последнего осмотра ($n=20$) степень А диагностирована у 4, В – у 24, С – у 3, из С с трансформацией в Д – у двоих. У четырех пациентов развился симптомокомплекс нефротического синдрома (НС) с гематурией и артериальной гипертензией (АГ). АГ по результатам СМАД зарегистрирована у 13/31 (42 %) детей, из них у 5 только ночная АГ. Недостаточная степень ночного снижения АД (нондипперы) отмечалась у 4.

Из 11 пациентов, достигших 18-летнего возраста, у двоих мальчиков отмечено прогрессирование нефрита до терминальной стадии ХБП, оба (один – успешно трансплантирован, второй – на гемодиализе) переведены во взрослую нефрологическую службу, у девяти остальных детей функция почек сохранна (степень активности А – у 3, В – у 6).

Лабораторные данные на момент проведения нефробиопсии (точка 1) и последнего амбулаторного визита или результатов при госпитализации в нефрологическое отделение (точка 2) представлены в табл. 1.

На момент установления диагноза снижения рСКФ менее 90 мл/мин/1,73 м² не отмечалось ни у одного пациента, повышение уровня креатинина наблюдалось у троих мальчиков. В течение периода наблюдения произошло значимое повышение показателей креатинина ($p=0,001$) и мочевого кислоты ($p=0,002$), а также снижение суточной экскреции белка с мочой ($p=0,001$) и рСКФ ($p=0,02$).

На момент последнего обследования снижение рСКФ менее 60 мл/мин, уровень креатинина и мочевины выше возрастной нормы отмечались у двух пациентов, достигших терминальной ХБП и

Таблица 1 / Table 1

Лабораторные данные детей с нефритом вследствие IgA-васкулита ШГ на момент проведения нефробиопсии и последнего обследования

Laboratory data of children with nephritis due to IgA vasculitis HS at the time of kidneys biopsy and of the last examination

Показатели, ЕД	Точка 1, М±m	Точка 2, М±m	p
Общий белок, г/л	63,83 ± 1,24	68,96 ± 1,3	0,49
Альбумин, г/л	38,7 ± 0,87	41,88 ± 0,81	0,28
Креатинин, мкмоль/л	57,5 ± 3,08	123,8 ± 40,2	0,001
Мочевина, ммоль/л	4,6 ± 0,2	5,8 ± 1,2	0,32
Мочевая кислота, мкмоль/л	254,9 ± 10,89	270,5 ± 19,29	0,002
Холестерин, ммоль/л	5,8 ± 0,38	4,4 ± 0,28	0,05
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	116,8 ± 3,5	106,1 ± 5,5	0,02
Суточная протеинурия	0,89 ± 0,18	0,58 ± 0,33	0,001

получавших заместительную почечную терапию (ЗПТ).

Морфологические изменения: MEST+Си ISKDC

M1 (мезангиальная гиперклеточность более 0,5) отмечалась у всех пациентов; E1 (эндокапиллярная гиперклеточность) не выявлена ни у одного ребенка; S1 (сегментарный склероз) – у 18; T1 (тубулярная атрофия и интерстициальный фиброз в 25–50%) – у 7; C1 (полулуния менее чем в 25% клубочков) выявлены у 8 детей. Следует отметить, что у одного ребенка при проведении электронной микроскопии (ЭМ) выявлено очаговое утолщение базальных мембран до 800–1300 нм с линейными просветлениями и отсутствие ИГХ экспрессии $\alpha 3$ субъединицы коллагена IV типа (клинически гематурия с протеинурией не нефротического уровня, катаракта обоих глаз), что не позволяет исключить наличие фоновой наследственной патологии (синдром Альпорта).

Наиболее частой находкой иммуногистологии было присутствие депозитов IgA (n=25), причем изолированная экспрессия IgA отмечена в 11 случаях. Комбинация IgA+IgM показана у 12, комбинация IgA+IgG γ 6 и также у 6 выявлено свечение всех трех классов иммуноглобулинов. Комбинация IgA с C3-компонентом комплемента отмечена у 8. Экстракапиллярная пролиферация (ЭП) у 5 из 8 ассоциировалась с депозитами C3-комплемента в комбинации с IgA. Свечения всех классов иммуноглобулинов и C3, C1q-комплемента не было выявлено ни у одного ребенка. У трех пациентов ИГХ-исследование не проводилось.

У одного ребенка нефробиопсия была выполнена дважды – в возрасте 9 и 12 лет по причине непрерывно-рецидивирующего характера течения нефрита с ухудшением почечных функций, несмотря на проводимую иммуносупрессивную (ИС) терапию. При первой биопсии выявлен класс IVb (M1E0S1T0+ C1, при ИГХ –IgA3+, IgM2+, IgG3+, C3-комплемента 2+, C1q 0), при повторной продемонстрирован регресс ЭП, мембранозных изменений, фибриноидного некроза, исчезновение экспрессии IgA и M, C3-комплемента, снижение IgG1+, M1E0S1T1+ C0, что можно связать с проводимой ИС, а также склеротические изменения в клубочках и строме. К 17 годам у мальчика развилась терминальная ХБП.

Согласно ISKDC классификации, класс I (минимальные изменения клубочков) не выявлен ни у одного ребенка, класс II (чистая мезангиальная пролиферация без полулуний) – у 17, класс IIIa (фокальная сегментарная мезангиальная пролиферация с полулуниями менее чем в 50% клубоч-

ков) – у 10, класс IIIb (диффузная мезангиальная пролиферация с полулуниями менее чем в 50% клубочков) не выявлен ни у одного ребенка, класс IV (IVb) (мезангиальная пролиферация с полулуниями в 50–70% клубочков) – у 1, класс V (мезангиальная пролиферация с полулуниями более чем в 75% клубочков) не был выявлен. Класс VI (псевдомезангиокапиллярный нефрит) – у 1, комбинация IIIa+VI – у 1, трансформация класса IVb (при первой биопсии) в VI – у 1.

Концентрация дегалактозилированного иммуноглобулина A в сыворотке крови

Ряд исследователей в последние годы описывают общность патогенеза IgA-нефропатии и IgA-васкулита ШГ, предполагая участие aberrантного IgA в развитии заболеваний [14]. Концентрация deGal-IgA1 в сыворотке крови у детей с нефритом вследствие IgA-васкулита ШГ составила от 0,0 до 87,3 нг/мл [медиана 4,55, доверительный интервал (ДИ) 0,75–21,05, в среднем 14,09 $\pm$ 4,01], что значительно превышало показатели условно-здоровых детей (n=35): 0–6,9 нг/мл (медиана 1,0, ДИ 0,4–2,5, в среднем 1,6 $\pm$ 0,3), но была ниже при сопоставлении с детьми с IgA-нефропатией (0,0–220,0, медиана 7,2, ДИ 0,8–34,7, в среднем 29,0 $\pm$ 6,9), p<0,05. Нами не обнаружено связи между повышением общего сывороточного IgA и aberrантного IgA у детей с поражением почек при IgA-васкулите ШГ. Полученные данные позволяют предположить возможное участие deGal-IgA1 в иммунопатогенезе IgA-васкулита ШГ у детей.

Концентрация некоторых иммунных молекул в сыворотке крови

Результаты определения концентрации в сыворотке крови маркеров активации Т- и В-лимфоцитов (RANTES, BAFF), провоспалительных молекул (caspase 1, TNF α , IL1 β), а также маркеров эндотелиальной дисфункции (сосудистого эндотелиального VEGF и тканевого трансформирующего фактора роста TGF1 β) у детей с нефритом вследствие IgA-васкулита ШГ и здоровых приведены в табл. 2.

Концентрация маркеров активации Т- и В-лимфоцитов (RANTES, BAFF), провоспалительных молекул (caspase 1, TNF α , IL1 β), а также маркеров эндотелиальной дисфункции (сосудистого эндотелиального VEGF и тканевого трансформирующего фактора роста TGF1 β) у детей с нефритом вследствие IgA-васкулита ШГ оказалась значительно выше в сравнении со здоровыми, что отражает их вклад в развитие заболевания.

Исследование отдельных показателей метаболического статуса у детей с нефритом вследствие IgA-васкулита ШГ

Таблица 2 / Table 2

**Результаты исследования иммунных молекул у детей с нефритом
вследствие IgA-васкулита ШГ**

The results of the study of immune molecules in children with nephritis due to IgA vasculitis HS

Концентрация в сыворотке крови, Ед	Группы обследуемых	Диапазон колебания концентрации	M±m	Медиана	25–75 % ДИ	p
RANTES, нг/мл	IgA-васкулит	138–1800	717,6 ± 80,4	530	488–1100	0,001
	Здоровые	125–510	411,7 ± 18,4	460	365–480	
BAFF, пг/мл	IgA-васкулит	240–1561	631,9 ± 70,6	442	390–890	0,001
	Здоровые	62,5–300	174,4 ± 10,9	150	125–250	
Caspase 1, пг/мл	IgA-васкулит	18,1–693	261,6 ± 30,2	225	137,5–372,5	0,001
	Здоровые	12,5–100	52,57 ± 3,96	50	45–70	
TNFα, нг/мл	IgA-васкулит	138–1800	29,53 ± 5,24	530	489–1100	0,0001
	Здоровые	125–510	37,89 ± 2,03	460	365–480	
IL-1β, нг/мл	IgA-васкулит	3,8–96,6	25,22 ± 3,22	21,5	15,6–31,2	0,001
	Здоровые	3,9–31,2	12,84 ± 1,18	13,8	7,3–16,3	
VEGF, пг/мл	IgA-васкулит	138–1800	594,2 ± 64,6	530	488–1100	0,001
	Здоровые	125–510	147,2 ± 10,8	460	365–480	
TGFβ, пг/мл	IgA-васкулит	80–930	313,1 ± 45,3	196,3	133,1–485	0,001
	Здоровые	31,2–180	130,9 ± 4,98	140	120–150	

Таблица 3 / Table 3

**Результаты исследования отдельных показателей метаболического статуса у детей
с нефритом вследствие IgA-васкулита ШГ**

**The results of the study of individual indicators of metabolic status in children with
nephritis due to IgA vasculitis HS**

Концентрация в сыворотке крови, Ед	Группы обследуемых	Диапазон колебания концентрации	M±m	Медиана	25–75 % ДИ	p
Адипонектин, нг/мл	IgA-васкулит	9,3–80,2	32,73 ± 3,23	30,2	17,3–46,2	0,0001
	Здоровые	17,6–601	142,9 ± 26,7	93,98	39,02–217,3	
Лептин, пг/мл	IgA-васкулит	272–2227	1275 ± 88,7	1250	942,5–1631	0,03
	Здоровые	51,5–2360	1297 ± 140,4	1314	805,9–1933	
Обестатин, пг/мл	IgA-васкулит	125–293,5	247,0 ± 6,48	252,7	224,5–269,6	0,0001
	Здоровые	14,6–294,3	121,1 ± 18,4	69,31	47,9–257,5	
Остеопротегерин, нг/мл	IgA-васкулит	1–250,1	16,66 ± 8,87	2,2	1,6–4,5	0,5
	Здоровые	1,4–3,2	1,820 ± 0,35	1,5	1,4–2,4	
Витамин D, 25(OH)D, нг/мл	IgA-васкулит	2,3–23,4	9,645 ± 1,01	7,7	5,6–14,6	0,001
	Здоровые	5,03–53,9	24,10 ± 2,57	20,85	12,2–32	

Результаты исследования отдельных показателей метаболического статуса (адипонектина, лептина, обестатина, осеопротегерина, витамина D 25(OH)D) в сыворотке крови детей с нефритом вследствие IgA-васкулита ШГ и условно-здоровых (n=30) представлены в табл. 3.

Значимое снижение уровня адипонектина, лептина, витамина D отмечено у пациентов с нефритом вследствие IgA-васкулита ШГ по сравнению со здоровыми, в то время как уровень обестатина был повышен.

Результаты исследования маркеров сердечно-сосудистых нарушений (натрийуретического пептида Pro-BNP, высокочувствительного C-реактивного белка (hs-CRP), трансферрина (Transferrin)) в сыворотке крови детей с нефритом вследствие IgA-васкулита ШГ и здоровых (n=20) представлены в табл. 4.

Обнаружены более высокие уровни Pro-BNP, hs-CRP при IgA-васкулите ШГ в сравнении со здоровыми. Показатель TSAT (соотношения сывороточного железа к трансферрину, предлагаемый рядом исследователей в качестве независимого предиктора кардиоваскулярных нарушений) при IgA-васкулите ШГ также превышал таковой у здоровых (от 9,5 до 95,7 против 9–75, медиана 42,05 против 13,3), p=0,005.

Признаки структурной перестройки миокарда по результатам расчётных индексов ИММЛЖ и ОТСЛЖ выявлены у 6 человек: гипертрофия миокарда концентрическая – у 3, ремоделирование концентрическое – у 1, масса миокарда (ММ) выше 90–95 центилей – у 2, в то время как по УЗИ результатам только у одного мальчика обнаружена гипертрофия межжелудочковой перегородки

Таблица 4 / Table 4

**Результаты исследования маркеров сердечно-сосудистых нарушений
у детей с нефритом вследствие IgA-васкулита ШГ и здоровых**
**The results of the study of markers of cardiovascular disorders in children with nephritis
due to IgA vasculitis HS**

Концентрация в сыворотке крови, Ед	Группы обследуемых	Диапазон колебания концентрации	M±m	Медиана	25–75 % ДИ	p
Pro-BNP, пг/мл	IgA-васкулит	26,6–429,5	87,36 ± 14,3	71,4	35–98	0,001
	Здоровые	1,4–119	38,20 ± 6,04	29,4	23,4–41,75	
hs-CRP, пг/мл	IgA-васкулит	2147–3000	2745 ± 37,1	2796	2684–2882	0,003
	Здоровые	710,7–2951	2230 ± 151,7	2541	2143–2678	
Transferrin, пг/мл	IgA-васкулит	10–25	18,77 ± 0,85	18,8	14,1–23,5	0,9
	Здоровые	4,9–116,5	19,29 ± 5,19	15,3	12,2–17,4	

(МЖП). Признаки кардиоремоделирования сохранялись при исследовании в динамике у одного и развились у второго мальчика (концентрическое ремоделирование), у которых отмечено прогрессирование нефрита до терминальной ХБП. У обоих пациентов УЗИ также подтверждало гипертрофию МЖП и задней стенки ЛЖ. Также признаки ремоделирования по расчетным индексам у одного ребенка в дебюте болезни с превышением ММ 90–95 центилей усилились с развитием дилатационной гипертрофии, у другого – концентрическое ремоделирование сменилось увеличением ММ свыше 95 центилей, у троих – индексы нормализовались. Необходимо отметить, что у всех УЗИ-картина была в норме. Расчет ММ, индексов ИММЛЖ и ОТСЛЖ является ранним предиктором начальных признаков ремоделирования миокарда в сравнении с УЗИ сердца. У детей с IgA-васкулитом ШГ толщина КИМ справа в среднем составила $0,42 \pm 0,02$, у здоровых ($n=37$) – $0,4 \pm 0,02$ ($p=0,6$), слева $0,39 \pm 0,03$, у здоровых – $0,4 \pm 0,02$ ($p=0,8$).

Лечение

20 пациентам был назначен преднизолон в дозе 1–2 мг/кг перорально, пульс-терапия ГКС не проводилась. Два мальчика получили 6 сеансов пульс-терапии циклофосфамидом (ЦФ) в дозе $0,5 \text{ г/м}^2$ 1 раз в месяц, одному из них до ЦФ назначался мофетил микофенолат (ММФ), другому – циклоспорин (ЦС) в комбинации с ГКС, однако, несмотря на агрессивную ИС, нефрит прогрессировал до терминальной стадии ХБП. Из других цитостатических агентов – 7 пациентов получали ЦС, 5 – азатиоприн, 1 – ММФ, 1 – лейкокеран. Смена цитостатической терапии проведена у 4 мальчиков по причине непрерывно-рецидивирующего течения нефрита: у одного – ЦС, ЦФ, азатиоприн, у одного ММФ, ЦФ, у одного – ЦС, азатиоприн, у одного – лейкокеран, азатиоприн. Из них у двух детей к 16–17 годам развилась терминальная ХБП, они находились на ЗПТ.

Большинство наших пациентов ($n=26$) получали терапию иАПФ с антипротеинурической и нефропротективной целью с учетом наличия нефротического уровня протеинурии в сочетании с персистирующей микрогематурией. Дети с изолированной гематурией находились под динамическим наблюдением врача-нефролога и медикаментов не получали.

ОБСУЖДЕНИЕ

Среди системных васопатий у детей IgA-васкулит ШГ относится к наиболее распространенным, по данным разных авторов, поражение почек при нем отмечается в 25–80 % случаев [3–7]. Специфических лабораторных тестов для диагностики нет, может быть отмечено повышение IgA, нормальный комплемент и уровни антинуклеарных и антител к нейтрофильной цитоплазме. Коагулологические тесты обычно без отклонений, число тромбоцитов может быть в норме или повышаться, может отмечаться активация фибринолиза при легких формах болезни и его депрессия при тяжелых. Полученные рядом авторов и собственные результаты позволяют рекомендовать использовать концентрацию deGal-IgA1, маркеров активации лимфоцитов RANTES, BAFF, провоспалительных молекул (caspase 1, TNF α , IL1 β), а также маркеров эндотелиальной дисфункции (VEGF и TGF1 β) в сыворотке крови у детей с нефритом вследствие IgA-васкулита ШГ в качестве дополнительных критериев диагностики активности болезни.

Гистологическое исследование почечной ткани показано для определения степени тяжести поражения и прогнозирования течения заболевания у детей. Именно вовлечение почек определяет долгосрочный прогноз при IgA-васкулите ШГ, так как наиболее тяжелым осложнением является формирование терминальной ХБП. Как правило, нарушение функции почек и АГ не характерны в

начале заболевания, однако могут развиваться в дальнейшем, коррелируя с выраженностью протеинурии и возрастом возникновения заболевания, что подтверждают и полученные нами данные. Обычно нефрит ограничивается одним эпизодом с редкими ранними рецидивами (у 25%) и хорошим прогнозом у преобладающего большинства детей, лишь у 1% заболевание прогрессирует до терминальной ХБП (собственные данные демонстрируют прогрессирование в 6,5%). Однако риск развития возврата в трансплантат возможен у трети пациентов, что предопределяет проведение детального иммунологического, ИГХ и ЭМ исследований. Важно отметить, что при нефрите имеет место как гломерулярное, так и тубулоинтерстициальное поражение.

Своевременное выявление маркеров быстрого прогрессирования и неблагоприятного течения заболевания является ключевым звеном в выборе метода терапии и дальнейшей тактики ведения пациентов, что на практике нередко представляет значительные трудности [15, 16]. Возраст старше 6 лет, пурпура на лице и верхних конечностях, гастроинтестинальные кровотечения, снижение альбумина и фибриногена сыворотки крови, повышение креатинина сыворотки крови, АГ, прогрессирование мочевого синдрома в виде гематурии и протеинурии нефротического уровня, по мнению большинства авторов, считаются факторами риска почечного повреждения при IgA-васкулите ШГ. Тяжелый нефрит является фактором риска для формирования ХБП особенно у пациентов с НС нередко уже в детском возрасте. Согласно результатам мета-анализа, проведенного D. Shi et al., более старший возраст на момент дебюта васкулита, снижение рСКФ, манифестация с нефротического или сочетания нефритического и нефротического синдромов, а также наличие «полулуний» с оценкой изменений, характерных для класса III, IV по ISKDC-ассоциируются с прогрессированием нефрита и неблагоприятным долгосрочным прогнозом [16]. Собственные наблюдения пациентов с прогрессирующим до терминальной ХБП нефритом демонстрируют дебют в возрасте 8 и 9 лет, классы IIIa, IVb+VI, яркую ИГХ 2-3+ свечения классов Ig и комплемента, наличие ЭП в одном случае, непрерывно-рецидивирующий характер течения нефрита, развитие в динамике резистентного к проводимой ИС-терапии НС с гематурией и АГ.

Лечение пациента с нефритом вследствие IgA-васкулита ШГ требует индивидуальности. Современные взгляды на роль гиперкоагуляции в развитии болезни изменили представление об обяза-

тельности ГКС в терапии. Оправдано назначение преднизолона в дозе 2 мг/кг/сут в начальный период при бурном течении процесса, именно в тот период, когда наиболее значимы иммунопатологические сдвиги [3, 4]. Согласно KDIGO 2012 г., ГКС не рекомендуются с целью предупреждения развития нефрита у пациентов с васкулитом [17, 18]. Показано длительное назначение антиагрегантов. Целесообразно использование ингибиторов АПФ (иАПФ) или блокаторов рецепторов к АТ (БРА) (особенно пациентам с протеинурией) длительно. KDIGO 2012 г. также рекомендует при персистирующей протеинурии более 1 г/сут после попытки лечения иАПФ или БРА назначать ГКС в течение 6 мес, а для лечения нефрита с ЭП – ГКС+ЦС [17, 18]. 84% наших пациентов получали терапию иАПФ с антипротеинурической и ренопротективной целью с учетом наличия протеинурии не нефротического уровня, что подтверждает результаты наблюдений большинства исследователей.

Для наших пациентов также подтверждена прогностическая ценность следующих клинических параметров: наличие высокоактивного нефрита – НС в сочетании с гематурией и АГ, прогрессирующее ухудшение функции почек (нарастание креатинина, мочевины сыворотки крови в динамике, снижение СКФ, несмотря на проводимую ИС-терапию), персистирующая протеинурия нефротического уровня с тенденцией к росту, АГ. Следующие морфологические параметры показали прогностическую значимость: мезангиальная пролиферация и склероз сегментарного характера, утолщение и удвоение стенок капилляров, фибриноидные изменения капиллярных петель, мезангиальная интерпозиция, процент ЭП, степень гломерулосклероза, тубулоинтерстициальные повреждения. Клинико-лабораторные признаки при высоком индексе активности гистологических изменений включали ускоренную СОЭ, персистирующую АГ, протеинурию, гематурию.

Результаты расчётных индексов УЗИ сердца и сонных артерий, лабораторных тестов (снижение уровня адипонектина, витамина D, лептина, повышение обестатина, Pro-BNP, hs-CRP, показателя TSAT) позволяют отнести пациентов с нефритом вследствие IgA-васкулита ШГ в группу умеренного риска развития кардиоваскулярных нарушений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинически у детей с нефритом при IgA-васкулите ШГ чаще всего отмечается развитие

минимального мочевого синдрома (степень В), морфологически класс II (чистая мезангиальная пролиферация без полулуний). В детском возрасте характеризуется доброкачественным течением, редкими рецидивами. Прогрессирование нефрита до терминальной стадии ХБП случилось у двух мальчиков (6,5%) к 16 и 17 годам с длительностью течения болезни 9 и 8 лет соответственно. Показано возможное участие deGal-IgA1, факторов активации Т- и В-лимфоцитов (RANTES, BAFF), провоспалительных молекул (IL1 β , TNF α , caspase 1), маркеров эндотелиальной дисфункции (VEGF, TGF β) в развитии заболевания. АГ зарегистрирована у 42% детей, признаки кардиоремоделирования по результатам расчётных индексов у 19,3%. Снижение уровня адипонектина, витамина D, лептина, повышение обестатина, Pro-BNP, hs-CRP, показателя TSAT позволяют отнести пациентов с нефритом вследствие IgA-васкулита ШГ в группу умеренного риска развития кардиоваскулярных нарушений, что диктует необходимость своевременной коррекции для предупреждения прогрессирования хронической болезни почек.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

- Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol* 2013;17(5):603–606. doi: 10.1007/s10157-013-0869-6
- Ozen S, Pistorio A, Iusan SM et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2010;69(5):798–806. doi: 10.1136/ard.2009.116657
- Савенкова НД. Стратегия терапии ANCA-ассоциированного васкулита у детей и подростков. *Нефрология* 2019; 23(5):106–115. doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-5-107-115
- Savenkova ND. Treatment strategy ANCA-associated renal vasculitides in children and adolescents. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(5):107–115. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-5-107-115
- Детская нефрология: рук. для врачей. Под ред. МС Игнатовой: 3-е издание, 2011; 692 с.
- Pediatric nephrology: hands. for doctors. Ed. MS Ignatova: 3rd edition, 2011; 692 p. (In Russ.)
- Davin JC, Coppo R. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. *Nat Rev Nephrol* 2014;10(10):563–573. doi: 10.1038/nrneph.2014.126
- Naija O, Bouzaraa J, Goucha-Louzir R, Gargah T. Henoch Schonlein nephritis in children: clinical features and outcome: about 34 cases. *Tunis Med* 2013;91(12):700–704
- Wozniak A, Pluta-Hadas K, Zurawski J et al. Electron-microscopic and immunohistochemical study in Henoch-Schoenlein nephritis. *Ultrastruct Pathol* 2013;37(1):83–92. doi: 10.3109/01913123.2012.670035
- Oni L, Sampath S. Childhood IgA Vasculitis (Henoch Schonlein Purpura)-Advances and Knowledge Gaps. *Front Pediatr* 2019;7:257. doi: 10.3389/fped.2019.00257
- Spasojević-Dimitrijeva B, Kostić M, Peco-Antić A et al. Henoch-Schönlein purpura outcome in children: a ten-year clinical study. *Srp Arh Celok Lek* 2011;139(3-4):174–178
- Chen JY, Mao JH. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: incidence, pathogenesis and management. *World J Pediatr* 2015;11(1):29–34. doi: 10.1007/s12519-014-0534-5
- Jelusic M, Sestan M, Cimaz R, Ozen S. Different histological classifications for Henoch-Schönlein purpura nephritis: which one should be used? *Pediatr Rheumatol Online J* 2019;17(1):10. doi: 10.1186/s12969-019-0311-z
- Trnka P. Henoch-Schönlein purpura in children. *J Paediatr Child Health* 2013;49(12):995–1003. doi: 10.1111/jpc.12403
- Kawasaki Y, Ono A, Ohara S et al. Henoch-Schönlein purpura nephritis in childhood: pathogenesis, prognostic factors and treatment. *Fukushima J Med Sci* 2013;59(1):15–26
- Kiryuk K, Moldoveanu Z, Sanders JT et al. Aberrant glycosylation of IgA1 is inherited in both pediatric IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Kidney Int* 2011;80(1):79–87. doi: 10.1038/ki.2011.16
- Pillebout E, Jamin A, Ayari H et al. Biomarkers of IgA vasculitis nephritis in children. *PLoS One* 2017;12(11):e0188718. doi: 10.1371/journal.pone.0188718
- Shi D, Chan H, Yang X et al. Risk factors associated with IgA vasculitis with nephritis (Henoch-Schönlein purpura nephritis) progressing to unfavorable outcomes: A meta-analysis. *PLoS One* 2019;14(10):e0223218. doi: 10.1371/journal.pone.0223218
- Beck L, Bombardieri AS, Choi MJ et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2013;62(3):403–441. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.06.002
- Ozen S, Marks SD, Brogan P et al. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis-the SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(9):1607–1616. doi: 10.1093/rheumatology/kez041

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

Проф., академик Сукало Александр Васильевич, д-р мед. наук
220116, Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83. Белорусский государственный медицинский университет, 1-я кафедра детских болезней, заведующий кафедрой. Тел.: +375(17)369-57-61; E-mail: kozyroia@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3434-5392

Доц. Козыро Инна Александровна, канд. мед. наук
220116, Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83. Белорусский государственный медицинский университет, 1-я кафедра детских болезней. Тел.: +375(17)369-57-61, E-mail: kozyroia@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8915-445

About the authors:

Prof., Academic Alexander V. Sukalo, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 220116, Belarus, Minsk, av. Dzerzhynskogo 83. Belarussian State Medical University, 1st Department of Pediatrics, Chief. Phone: +375(17)369-57-61; E-mail: kozyroia@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3434-5392

Associate Professor Ina A. Kazyra, MD, PhD
Affiliations: 220116, Belarus, Minsk, av. Dzerzhynskogo 83. Belarussian State Medical University, 1st Department of Pediatrics. Phone: +375(17)369-57-61, E-mail: kozyroia@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8915-445

Поступила в редакцию: 13.01.2020

Принята в печать: 19.03.2020

Article received: 13.01.2020

Accepted for publication: 19.03.2020

© П.А. Ныркова, Н.Д. Савенкова, 2020
УДК 616.61-008.6-085.277.3-053.2

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-72-78

*П.А. Ныркова, Н.Д. Савенкова**

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПЕРВОГО ВЫБОРА ИНГИБИТОРАМИ КАЛЬЦИНЕЙРИНА И ИНГИБИТОРАМИ СИНТЕЗА НУКЛЕОТИДОВ ГОРМОНОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО, ГОРМОНОЗАВИСИМОГО И СО СТЕРОИДНОЙ ТОКСИЧНОСТЬЮ НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценить в сравнительном исследовании эффективность цитостатической терапии первого выбора ингибитором кальцинейрина циклоспорином и ингибиторами синтеза нуклеотидов – производными микофеноловой кислоты [микофенолата мофетилем (ММФ)/микофенолатом натрия] рецидивирующего и часто рецидивирующего гормоночувствительного, гормонозависимого и со стероидной токсичностью нефротического синдрома (НС) у детей. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведено катаристическое исследование с оценкой особенностей дебюта, течения, лечения гормоночувствительного НС у 48 детей [29 мальчиков (60 %) и 19 девочек (40 %)] с рецидивирующим и часто рецидивирующим течением, развитием стероидной зависимости и/или токсичности. В сравнительном исследовании оценена эффективность цитостатической терапии первого выбора ингибитором кальцинейрина (циклоспорином) у 17 пациентов и ингибиторами синтеза нуклеотидов (ММФ, микофенолатом натрия) у 31 пациента по длительности ремиссии НС в течение 6 мес и 1 года после лечения. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлены статистически значимые различия в длительности ремиссии НС в течение 6 мес и 1 года после цитостатической терапии первого выбора ММФ/микофенолатом натрия и циклоспорином у детей. Ремиссия НС в течение 6 мес после терапии ММФ/микофенолатом натрия сохранялась в 67,7 % (у 21 из 31 пациента) в отличие от таковой после терапии циклоспорином – в 29,4 % (у 5 из 17 пациентов) ($p < 0,05$). Ремиссия НС в течение 1 года после терапии ММФ/микофенолатом натрия сохранялась в 58,1 % (у 18 из 31 пациента) в отличие от таковой после терапии циклоспорином – в 23,5 % (у 4 из 17 пациентов) ($p < 0,05$). Циклоспориновая токсичность диагностирована из 17 пациентов у 5 (29,4 %): повышение креатинина (1), артериальная гипертензия (3), гиперплазия десен (3) при терапии более 12 мес с обратным развитием при отмене. Побочные эффекты терапии ингибиторами синтеза нуклеотидов наблюдались из 31 пациента только у 1 (3,2 %) в виде лимфопенического криза. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Ремиссия рецидивирующего и часто рецидивирующего гормоночувствительного, гормонозависимого и со стероидной токсичностью НС у детей в течение 6 мес после цитостатической терапии первого выбора ММФ/микофенолатом натрия или циклоспорином сохранялась в 67,7 и 29,4 % соответственно, в течение 1 года – в 58,1 и 23,5 % соответственно. В результате сравнительного исследования статистически достоверно установлено, что ремиссия НС в течение 6 мес и 1 года сохранялась чаще у детей, получавших терапию первого выбора ММФ/микофенолатом натрия.

Ключевые слова: нефротический синдром, цитостатическая терапия, ингибитор кальцинейрина, ингибиторы синтеза нуклеотидов, циклоспорин, ММФ, микофенолат натрия, дети

*P.A. Nyrkova, N.D. Savenkova**

COMPARISON OF FIRST CHOICE CYTOSTATIC THERAPY WITH CALCINEURIN INHIBITORS AND NUCLEOTIDES SYNTHESIS INHIBITORS IN CHILDREN WITH STEROID-SENSITIVE, STEROID-DEPENDENT NEPHROTIC SYNDROME WITH STEROID TOXICITY

The Department of faculty Pediatrics of the Saint-Petersburg Pediatric State Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

AIM. Evaluation in comparative study the efficiency of first choice cytostatic therapy with calcineurin inhibitor cyclosporine A and nucleotide synthesis inhibitor mycophenolatemofetil (MMF)/mycophenolate sodium in children with relapsing and frequently

*Савенкова Н.Д. 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: +7(812)416-52-86; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru ORCID: 0000-0002-9415-4785

*N.D. Savenkova, 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya st. 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Department of Faculty Pediatrics. Phone: +7(812)416-52-86; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru ORCID: 0000-0002-9415-4785

relapsing steroid-dependent and steroid-sensitive nephrotic syndrome (NS) with steroid toxicity. **PATIENTS AND METHODS.** Follow-up study with analysis of onset, clinical course and treatment includes 48 children ((29 boys (60 %) и 19 girls (40 %)) with relapsing and frequently relapsing NS, developed steroid dependence and/or steroid toxicity. The efficiency of first choice cytostatic therapy with calcineurin inhibitor cyclosporine in 17 patients and nucleotide synthesis inhibitor mycophenolate mofetil (MMF)/mycophenolate sodium in 31 patients is estimated in comparative study by analysis of 6 month remission rate and one year remission rate after treatment. **RESULTS.** Statistically significant differences in 6 month and one year remission rate after first choice cytostatic therapy with MMF/ mycophenolate sodium and cyclosporine in children are established. Remission of NS during 6 months after MMF/ mycophenolate sodium treatment was in 67,7 % (in 21 from 31 patients) unlike of that after cyclosporine – in 29,4 % (in 5 from 17 patients) ($p < 0,05$). Remission of NS during one year after MMF/ mycophenolate sodium treatment was in 58,1 % (in 18 from 31 patients) unlike of that after cyclosporine – 23,5 % (in 4 from 17 patients) ($p < 0,05$). Cyclosporine toxicity was diagnosed in 5 from 17 patients: increased creatinine (1), arterial hypertension (3), gingival hyperplasia (3) in treatment more than 12 months with reverse development after cancel. Side-effects after nucleotide synthesis inhibitor therapy was diagnosed only in 1 from 31 patients (3,2%) – lymphopenic crisis. **CONCLUSION.** Remission of relapsing and frequently relapsing steroid-dependent and steroid-sensitive with steroid toxicity NS during 6 months after first choice cytostatic therapy with MMF/ mycophenolate sodium and cyclosporine in children was in 67,7 % and 29,4 % respectively, during one year in 58,1 % and 23,5 % respectively. As the result of comparative study remission during 6 months and one year was statistically significant more often in children after first choice cytostatic therapy with MMF/ mycophenolate sodium.

Key words: nephrotic syndrome, cytostatic therapy, calcineurin inhibitor, nucleotide synthesis inhibitor, cyclosporin, MMF, mycophenolate sodium, children

Для цитирования: Ныркова П.А., Савенкова Н.Д. Сравнительное исследование эффективности цитостатической терапии первого выбора ингибиторами кальцинейрина и ингибиторами синтеза нуклеотидов гормоночувствительного, гормонозависимого и со стероидной токсичностью нефротического синдрома у детей. *Нефрология* 2020;24(3):72-78. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-72-78

For citation: Nyrkova P.A., Savenkova N.D. Comparison of first choice cytostatic therapy with calcineurin inhibitors and nucleotides synthesis inhibitors in children with steroid-sensitive, steroid-dependent nephrotic syndrome with steroid toxicity. *Nephrology* (Saint-Petersburg) 2020;24(3)72-78. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-72-78

Актуальность проблемы гормоночувствительного НС у детей обусловлена рецидивирующим и часто рецидивирующим течением с развитием стероидной зависимости и токсичности [1–8]. ISKDC (1978) идиопатический нефротический синдром (ИНС) по морфологии классифицируют как с минимальными изменениями, фокальный и сегментарный гломерулосклероз, диффузная мезангиальная пролиферация [1]. В педиатрической нефрологической практике выделяют гормоночувствительный и гормонорезистентный варианты ИНС, считая, что ответ на глюкокортикоидную терапию имеет более важное прогностическое значение, чем оценка гистологического варианта по результатам биопсии, выполненной в начале заболевания [2–10]. Известно, что в структуре ИНС у детей 1–18 лет преобладает НС с минимальными изменениями, который характеризуется симптомокомплексом чистого НС (отсутствие гематурии, артериальной гипертензии) гормоночувствительностью (нормализация анализов мочи в течение 4–8 нед глюкокортикоидной терапии и наступление полной ремиссии), сохранной функцией почек [2–10].

У детей с гормоночувствительным НС после дебюта отмечено рецидивирующее и часто рецидивирующее течение в 70–80 % случаев [2–10]. Под рецидивирующим течением НС понимают возникновение менее 2 рецидивов в течение 6 мес или 1–3 рецидива в течение 12 мес. Под часто рецидивирующим – 2 рецидива и более течение

6 мес или 3 рецидива и более в течение 12 мес [2–8].

Гормонозависимость проявляется рецидивом НС при снижении глюкокортикоидной терапии или в течение 2 нед после ее отмены [2–8].

Развитие гормонозависимости, риск и развитие стероидной токсичности, тяжелые гиповолемические кризы и/или тромбозы у детей с рецидивирующим и часто рецидивирующим течением НС являются показаниями к назначению терапии цитостатическими, стероид-освобождающими препаратами [6–12].

В прошлом веке у детей при гормоночувствительном НС с часто рецидивирующим течением с развитием стероидной зависимости и токсичности как цитостатический препарат первого выбора применялись алкилирующие агенты (хлорбутин, циклофосфан) [7–10]. В настоящее время у детей используют ингибиторы кальцинейрина – циклоспорин и ингибиторы синтеза нуклеотидов – микофенолат мофетил (ММФ), микофенолат натрия [11–16]. Выбор цитостатического препарата для лечения детей с гормоночувствительным, гормонозависимым и со стероидной токсичностью НС должен быть основан на максимальной безопасности и эффективности. KDIGO (2012) представлены преимущества и недостатки освобождающих от кортикостероидов препаратов первого выбора (табл. 1) [7].

Циклоспорин у детей применяется при рецидивирующем и часто рецидивирующем со стероид-

Таблица 1 / Table 1

Преимущества и недостатки освобождающих от кортикостероидов препаратов первого выбора, используемых при часто рецидивирующем или гормонозависимом гормоночувствительном нефротическом синдроме (KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis, 2012) [7]
Advantages and disadvantages of corticosteroid-sparing agents as first agent for use in FR or SD SSNS [7]

Препарат	Преимущества	Недостатки
Циклофосфамид	Длительная ремиссия после лечения Дешевизна	Менее эффективен при гормонозависимом НС Необходим мониторинг анализа крови в течение лечения Потенциальные серьезные немедленные и отдаленные побочные эффекты Возможно проведение только одного курса
Хлорамбуцил	Длительная ремиссия после лечения Дешевизна	Менее эффективен при гормонозависимом НС Необходим мониторинг анализа крови в течение лечения Потенциальные серьезные побочные эффекты Возможно проведение только одного курса Не апробирован при гормоночувствительном НС в некоторых странах
Левамизол	Мало побочных эффектов Дешевизна	Для поддержания ремиссии требуется продолжительное лечение Ограниченное применение
Циклоспорин	Продолжительные ремиссии у некоторых детей с гормонозависимым гормоночувствительным НС	Для поддержания ремиссии требуется продолжительное лечение Дорогой Нефротоксичный Косметические побочные эффекты
Такролимус	Продолжительные ремиссии у некоторых детей с гормонозависимым гормоночувствительным НС	Продолжительное лечение часто требуется для поддержания ремиссии Дорогой Нефротоксичный Риск развития сахарного диабета Не апробирован при гормоночувствительном НС в некоторых странах
Микофенолата мофетил	Продолжительные ремиссии у некоторых детей с часто рецидивирующим, гормонозависимым гормоночувствительным НС Мало побочных эффектов	Продолжительное лечение часто требуется для поддержания ремиссии Возможно менее эффективен, чем ингибиторы кальцинейрина Дорогой Не апробирован при гормоночувствительном НС в некоторых странах

ной токсичностью гормонозависимом НС с 1988 г. [11]. А. Tejani (1988) у 6 детей с часто рецидивирующим НСМИ при терапии циклоспорином А в дозе 7 мг/кг в течение 8 нед наблюдали исход в ремиссию [11]. Отмечено, что у пациентов с НС возникали рецидивы при попытке снижения дозы или отмене циклоспорина [8]. Проблема циклоспориновой зависимости и потенциальной нефротоксичности поставила вопрос о рациональности применения более низких доз циклоспорина [7, 8, 11, 14].

ММФ у детей с НС применяется более 20 лет [6]. Международный опыт применения ММФ/микофенолата натрия показал, что данные препараты не требуют мониторинга в крови, при применении отсутствует гепато- и нефротоксичность [12–19]. Сле-

дует обратить внимание на то, что доза (450–1200 мг/м²) и продолжительность терапии ММФ/микофенолатом натрия при часто рецидивирующем, гормонозависимом и со стероидной токсичностью НС у детей различаются по публикациям с результатами исследования эффективности и инструкциям по медицинскому применению препарата «Майфортик», «Селлсепт» [13–19]. KDIGO 2012 рекомендует длительность терапии не менее 12 мес [3].

Цель исследования: оценить в сравнительном исследовании эффективность цитостатической терапии ингибитором кальцинейрина (циклоспорином) и ингибитором синтеза нуклеотидов (ММФ/микофенолатом натрия) рецидивирующего и часто рецидивирующего гормоночувствительного, гормонозависимого и со стероидной токсичностью НС у детей.

Таблица 2 / Table 2

Режимы терапии ММФ детей с НС [15–19]
Doses of MMF therapy in children with NS [15–19]

Автор, год	Доза
R. Hogg (2003) [15]	600 мг/м ² 2 раза в день
S. Mendizabal (2005) [16]	415–970 мг/м ² /12 ч
S. Al-Akash, A. Makdama (2005) [18]	500–1087 мг/м ² /24 ч
G.G. Vallejo (2010) [18]	450–700 мг/м ² /24 ч
J. Gellermann (2013) [19]	1000 мг/м ² /24 ч

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения в исследование: дети до 18 лет, симптомокомплекс НС без гематурии с сохранной функцией почки, рецидивирующим и часто рецидивирующим течением со стероидной зависимостью и/или токсичностью. Диагностика НС проводилась по международным стандартам [1–3, 5]. Диагноз гормоночувствительного НС у

детей 1–18 лет ставился на основании симптомокомплекса НС, сохраненной функции почек, гормональной чувствительности, отсутствия гематурии и артериальной гипертензии, не прибегая к биопсии почки [2–8]. Дебют НС характеризовался полным клинико-лабораторным симптомокомплексом НС: отеки, протеинурия $4,6 \pm 0,6$ г/сут, гипопроteinемия (общий белок $46,2 \pm 0,8$ г/л), гипоальбуминемия (альбумины $18,2 \pm 4,3$ г/л), гипер α 2глобулинемия ($22,1 \pm 1,4$ %), гиперхолестеринемия (холестерин $8,7 \pm 1,2$ ммоль/л), гиперфибриногенемия (фибриноген $7,6 \pm 1,1$ г/л), увеличение СОЭ ($35,1 \pm 6,2$ мм/час). Скорость клубочковой фильтрации по формуле Шварца – $127,3 \pm 5,4$ мл/мин. Гормональной чувствительностью считали нормализацию анализов мочи в течение 8 нед преднизолонотерапии в стандартной максимальной дозе 60 мг/м² или 2 мг/кг и наступление клинико-лабораторной ремиссии. Биопсия почки для уточнения морфологического диагноза НС с минимальными изменениями проведена у 19 (39,6 %) из 48 детей с часто рецидивирующим течением, развитием стероидной зависимости. Рецидивирующее и часто рецидивирующее течение НС у детей констатировали в соответствии с общепринятыми рекомендациями [1–8].

Проведено катамнестическое исследование с оценкой особенностей дебюта, течения, лечения гормональной чувствительного в дебюте НС у 48 детей [29 мальчиков (60 %) и 19 девочек (40 %)] в возрасте от 4 до 18 лет. В сравнительном исследовании оценена эффективность терапии первого выбора ингибитором кальцинейрина (циклоспорином) у 17 пациентов и ингибиторами синтеза нуклеотидов (ММФ, микофенолатом натрия) у 31 пациента по сохранению ремиссии НС в течение 6 мес и 1 года после лечения. Оценивалась частота клинических проявлений аллергии и определен спектр сенсибилизации к аллергенам по результатам повышения специфических IgE в крови у детей с рецидивирующим и часто рецидивирующим НС со стероидной зависимостью и токсичностью.

Для статистической обработки полученных результатов исследования использовался пакет прикладных статистических программ Statistica 6.0. Методы описательной статистики включали в себя оценку среднего арифметического и среднеквадратичного отклонения. При расчете достоверности различий полученных данных использовался критерий χ^2 с поправкой Йетса.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-лабораторный симптомокомплексного, гормональной чувствительного НС, без арте-

риальной гипертензии и нарушения функции почек диагностирован у 48 детей (100 %) в дебюте заболевания. Средний возраст детей на момент дебюта НС составил $4,2 \pm 2,3$ года. Дебют гормональной чувствительного НС в 95,8 % возник в раннем и дошкольном возрасте (от 1 до 7 лет) у 46 детей, в 4,2 % – у 2 детей (от 8 до 10 лет 10 мес).

У 48 детей выявлена сенсибилизация к пищевым аллергенам в 100 %, бытовым – в 90 %, пылевым – в 65 %, эпидермальным – в 52 %, бактериальным – в 13 %, грибковым – в 6 %; клинические проявления аллергии (атопический дерматит, бронхиальная астма, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит) – в 67 %, повышение в крови общего IgE – в 50 %.

Начальную терапию преднизолоном проводили в соответствии рекомендациям ISKDC (1978), APN (1990), KDIGO (2012), отечественной школы педиатров-нефрологов. Терапия дебюта НС проводилась с использованием преднизолона в суточной дозе 2 мг/кг или 60 мг/м²/сут (не более 60 мг/сут) в течение 4–6 нед, затем 1,5 мг/кг 4–6 нед (per os). У всех детей отмечена гормональная чувствительность (нормализация анализов мочи в течение 1 мес преднизолонотерапии) и достигнута ремиссия НС. При рецидиве НС у детей назначали преднизолон в суточной максимальной дозе 2 мг/кг или 60 мг/м² до отсутствия протеинурии в 3 последовательных анализах мочи, затем назначали преднизолон в альтернирующем режиме в суточной дозе 40 мг/м² (1,5 мг/кг/сут) в течение 4 нед. Рецидивы НС у детей ассоциированы с клиническими проявлениями аллергии или вирусными инфекциями.

Показаниями для назначения цитостатической терапии у 48 детей с НС являлись часто рецидивирующее течение, развитие гормонозависимости и стероидной токсичности, а также тяжелые рецидивы с гиповолемическими кризами.

У 48 детей НС принял рецидивирующий и часто рецидивирующий характер, из них с развитием гормонозависимости – у 36 (75 %). Признаки стероидной токсичности выявлены у 36 (75 %) из 48 детей с рецидивирующим и часто рецидивирующим НС: ожирение – у 25 (52 %), задержка роста – у 5 (10 %), задержка полового развития – у 4 (8 %), остеопороз позвоночника – у 2 (4 %), стрии на коже – у 7 (15 %), гипертрихоз – у 4 (8 %), сахарный диабет – у 1 (2 %), стероидная катаракта – у 21 (44 %), психоэмоциональные нарушения – у 5 (10 %), эрозивный гастрит – у 1 (2 %), хроническая надпочечниковая недостаточность – у 1 (2 %).

Биопсия почки проведена у 19 (36,9 %) из 48

детей, гистологическая картина соответствовала НС с минимальными изменениями.

Ингибитор кальцинейрина – циклоспорин (Сандиммун Неорал, Циклоспорин) как цитостатический препарат первого выбора получали 17 детей. Циклоспорин назначался в дозе 2,5–5 мг/кг/сут. Возраст к моменту назначения циклоспорина составил в среднем $7,3 \pm 3,6$ года. Длительность заболевания к моменту назначения циклоспорина составила $2,9 \pm 2,4$ года. Длительность терапии составила 3–6 мес у 4 пациентов, 6–12 мес – у 2 пациентов, более 12–24 мес – у 7 пациентов, более 24 мес – у 4 пациентов. У 8 из 17 пациентов (47%) отсутствовали рецидивы в течение терапии циклоспорином. Установлена ремиссия 6 мес после терапии циклоспорином у 5 из 17 (29,4%) детей. Установлена ремиссия 1 год после терапии циклоспорином у 4 из 17 (23,5%) детей.

Циклоспориновая токсичность диагностирована – у 5 (29,4%) из 17 пациентов (повышение креатинина – у 1, артериальная гипертензия – у 3, гиперплазия десен – у 3 при терапии более 12 мес) с обратным развитием при отмене. Циклоспориновая зависимость (нарастание протеинурии и рецидив НС при снижении дозы препарата) констатирована у 2 из 17 пациентов (11,8%).

Ингибиторы синтеза нуклеотидов – ММФ и микофенолат натрия (Селлсепт, Майфортик) как цитостатический препарат первого выбора получал 31 пациент в дозе 450–600 мг/м²/сут. Возраст к моменту назначения ММФ/микофенолата натрия составил в среднем $7,6 \pm 2,0$ года. Длительность заболевания у детей к моменту назначения ММФ/микофенолата натрия составила $3,6 \pm 2,1$ года. Длительность терапии ММФ/микофенолатом натрия составила 3–6 мес у 11 детей, 6–12 мес – у 13 детей, 12–24 мес – у 5 детей, более 24 мес – у 2 детей. У 22 из 31 пациента (71%) отсутствовали рецидивы в течение терапии ММФ/микофенолатом натрия. Установлена ремиссия 6 мес после терапии ММФ/микофенолатом натрия у 21 из 31 пациента (67,7%). Установлена ремиссия 1 год после терапии ММФ/

микофенолатом натрия у 18 из 31 пациента (58,1%). Побочные эффекты терапии ММФ/микофенолатом натрия наблюдались из 31 пациента только у 1 (3,2%) в виде лимфопенического криза.

Установлены статистически значимые различия сохранения ремиссии НС в течение 6 мес и 1 года после цитостатической терапии первого выбора ММФ/микофенолатом натрия или циклоспорином у детей. Ремиссия НС в течение 6 мес после терапии ММФ/микофенолатом натрия как препаратов первого выбора установлена у 21 (67,7%) из 31 пациента в отличие от таковой после терапии циклоспорином как препаратом первого выбора – у 4 (29,4%) из 17 пациентов ($p < 0,05$). Ремиссия НС в течение 1 года после терапии ММФ/микофенолатом натрия как препаратом первого выбора установлена у 18 (58,1%) из 31 пациента в отличие от таковой после терапии циклоспорином как препаратом первого выбора – 23,5% (у 5 из 17 пациентов) ($p < 0,05$).

Отсутствие эффекта от цитостатической терапии циклоспорином и ММФ/микофенолатом натрия и последующие рецидивы НС после отмены препарата наблюдались из 48 детей у 26 (54%) и были ассоциированы с ОРВИ у 3 детей (11,5%), реактивацией герпес-вирусных инфекций 1/2, 4, 5, 6 типов – у 14 детей (53,9%); клиническими проявлениями аллергии и сенсибилизацией к аллергенам – у 9 детей (34,6%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами установлены статистически значимые различия в частоте сохранения ремиссии НС в течение 6 мес и 1 года у детей после цитостатической терапии первого выбора ММФ/микофенолатом натрия и циклоспорином. По данным литературы, терапия ММФ/микофенолатом натрия приводит к значительному снижению преднизолонотерапии и сокращению частоты рецидивов у пациентов с часто рецидивирующим и гормонозависимым НС, при этом отмечена хорошая переносимость препарата с минимумом побочных эффектов [19–27].

Таблица 3 / Table 3

Длительность ремиссии НС после терапии циклоспорином и ММФ/микофенолатом натрия у 48 детей
Duration of remission of NS after therapy with cyclosporine and MMF/mycophenolate Na in 48 children

Цитостатическая терапия	Циклоспорин, n=17		ММФ/ микофенолат натрия, n=31		χ^2	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Длительность ремиссии НС после отмены терапии						
Ремиссия 6 мес	5	29,4%	21	67,7%	5,05	0,0247
Ремиссия 1 год	4	23,5%	18	58,1%	3,98	0,0462

Нами установлена ремиссия НС 6 мес и 1 год после терапии циклоспорином в 26,3 и 21,1 %, соответственно. По данным литературы, негативные стороны применения циклоспорина сводятся к более редким случаям достижения продолжительной ремиссии НС после отмены препарата, частых рецидивах при снижении дозы или отмене терапии (циклоспориновой зависимости), развитии циклоспорин-ассоциированной нефротоксичности, гистологически проявляющейся гиалинозом артериол и интерстициальным фиброзом [28–32]. Данные гистологической картины биоптатов почки пациентов с НС, длительно (более 24–36 мес) получавших циклоспорин, свидетельствуют о развитии циклоспорин-индуцированного тубулоинтерстициального повреждения, что особенно характерно для пациентов младше 5 лет [29]. Авторы сделали заключение, что альтернативный препарат должен быть назначен после 36 мес лечения циклоспорином [29]. С учетом риска возникновения циклоспориновой нефротоксичности, увеличивающимся с длительностью терапии, Y. Hamasaki, F. Komaki, K. Ishikura (2017) [30] рекомендуют проведение биопсии почки каждые 3–5 лет. В нашем исследовании мы не получили циклоспориновой нефротоксичности по данным биопсии почки.

Считают, что назначение ММФ у детей с НС, длительно получающих циклоспорин, позволяет отменить или снизить дозу стероидов и циклоспорина, а также уменьшить частоту рецидивов [20]. В соответствии с данными литературы, терапия первого выбора ММФ дает эффект достижения и сохранения ремиссии у детей с часто рецидивирующим, гормонозависимым НС [20–27] и поэтому рекомендована детям с гормонозависимым НС до назначения циклоспорина [22]. Нами установлена ремиссия НС в течение 6 мес и 1 года после терапии ММФ/микофенолатом натрия у 67,7 и 58,1 % детей соответственно. Авторы считают, что терапия ММФ у детей с часто рецидивирующим, гормонозависимым НС более предпочтительна, чем потенциально нефротоксичным циклоспорином [12, 14, 23]. Отсутствие эффекта от цитостатической терапии циклоспорином и ММФ/микофенолатом натрия и последующие рецидивы после отмены препарата были связаны с ОРВИ, реактивацией герпесвирусных инфекций, клиническими проявлениями аллергии и сенсибилизацией к аллергенам, что согласуется с результатами исследований литературы [10, 14, 33]. M.J. Kemper et al. (2018) считают, что дальнейшие исследования необходимы для выбора лечения при гормоночувствительном НС, приводя-

щей к длительной ремиссии НС без поддерживающей иммуносупрессивной терапии [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам исследования показано, что ремиссия рецидивирующего и часто рецидивирующего гормоночувствительного в дебюте с развитием гормонозависимости и стероидной токсичности НС у детей в течение 6 мес после цитостатической терапии первого выбора ММФ/микофенолатом натрия или циклоспорином сохранялась в 67,7 и 29,4 % соответственно, в течение 1 года – в 58,1 и 23,5 % соответственно. В результате сравнительного исследования статистически достоверно установлено, что ремиссия НС в течение 6 мес и 1 года сохранялась чаще у детей, получавших цитостатическую терапию первого выбора ММФ/микофенолатом натрия.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. International study of kidney disease in children. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int* 1978;13:159–163
2. International Study of Kidney Disease in Children. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr* 1981;98(4):561–5642
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group (2012) KDIGO Clinical Practice Guidelines for Glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012;2:Suppl:163–171
4. Gbadegesin R, Smoyer W. Nephrotic Syndrome. In Comprehensive Pediatric Nephrology. Editors D. Geary, F. Schaefer. MOSBY 2008;205–218
5. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Short versus standard Prednisolone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet* (1988)1:380–383
6. Niaudet P, Boyer O. Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: Clinical Aspects. In Pediatric Nephrology. Editors E Avner, W Harmon, P Niaudet. *Springer Reference* 2016:839–882. doi: 10.1007/978-3-662-43596-0
7. Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol* 2013;28(3):415–426. doi: 10.1007/s00467-012-2310-x
8. Querfeld U, Dotsch J, Gellerman J et al. Diagnosis and therapy of idiopathic nephrotic syndrome in childhood. Summary of the S2e guideline AWMF registry number 166-001, headed by the German Society for Pediatric Nephrology. *Monatsschr Kinderheilkd* 2017;165:997–1004
9. Dossier C, Delbet JD, Daoud P. Five-year outcome of children with idiopathic nephrotic syndrome: the NEPHROVIR population-based cohort study. *Pediatr Nephrol* 2019;34: 6781–678
10. Савенкова НД. Стратегия терапии дебюта, рецидивирующего и часто рецидивирующего гормоночувствительного и гормонозависимого нефротического синдрома с минимальными изменениями у детей. *Нефрология* 2013;17(3):17–25. doi: 10.24884/1561-6274-2013-17-3-17-25
11. Savenkova ND. Treatment strategy for initial of relapsing and frequent relapsing steroid sensitive and steroid dependent minimal change nephrotic syndrome in children. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2013;17(3):17–25. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2013-17-3-17-25
12. Tejani A, Butt K, Trechtman H. Cyclosporin A-induced remission of frequently relapsing nephrotic syndrome in children.

Kidney Int 1988;33:729–734

12. Querfeld U, Weber LT. Mycophenolatemofetil for sustained remission in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2018;33(12):2253–2265. doi: 10.1007/s00467-018-3970-y

13. Приходина ЛС, Длин ВВ. Мофетиламикофенолат в лечении гломерулярных болезней: экспериментальные и клинические данные (Обзор литературы). *Нефрология и диализ* 2005;7(1):25–31

Prikhodina LS, Dlin VV. Mycophenolatemofetil in the treatment of glomerular diseases: experimental and clinical data (literature review). *Nephrology and Dialysis* 2005;7(1):25–31. (In Russ.)

14. Ныркова ПА, Савенкова НД. Исследования эффективности цитостатической терапии часто рецидивирующего, гормонозависимого и со стероидной токсичностью нефротического синдрома у детей. *Нефрология* 2015;19(1):30–40

Nyrkova PA, Savenkova ND. Studies of cytostatic therapy efficiency for frequently relapsing steroid dependent nephrotic syndrome with steroid toxicity in children. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2015;19(1):30–40. (In Russ.)

15. Hogg R, Fizgibbons L, Bruick J et al. Multicenter trial of mycophenolatemofetil (MMF) in children with steroid dependent (SD) or frequently relapsing (FR) nephrotic syndrome (NS). Report of the southwest pediatric nephrology study group. Abstract book from the World Congress of Nephrology. June 8–12, Berlin *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(Suppl. 4):261

16. Mendizabal S, Zamona I, Berbel O et al. Mycophenolatemofetil in steroid/cyclosporine-dependent/resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005;20(7):914–919. doi: 10.1007/s00467-005-1877-x

17. Al-Akash S, Makdama A. Mycophenolatemofetil in children with steroid-dependent and/or frequently relapsing nephrotic syndrome *Ann Saudi Med* 2005;25(5):380–384. doi: 10.5144/0256-4947.2005.380

18. Vallejo GG, Liern MM, De Reyes VV et al. Enteric Coated Mycophenolate Sodium in Patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. Congress Abstracts the 15th Congress of the International Pediatric Nephrology Association. August 29–September 2, 2010, New York. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1886

19. Gellermann J, Weber L, Pape L et al. Mycophenolate Mofetil versus Cyclosporin A in Children with Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(10):1689–1697. doi: 10.1681/ASN.2012.121200

20. Fujinaga S, Ohtomo Y, Umino D. et al. A prospective study on the use of mycophenolatemofetil in children with cyclosporine-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007;22:71–76. doi: 10.1007/s00467-006-0294-0

21. Nickavar A, Safarzadeh AE, Sotoudeh K et al. Mycophenolatemofetil for treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Iran J Kidney Dis* 2012;6(5):346–349

22. Baudouin V, Albri C, Lapeyraque AL et al. Mycophenolatemofetil for steroid-dependent nephrotic syndrome: a phase II Bayesian trial. *Pediatr Nephrol* 2012;27(3):389–396. doi: 10.1007/s00467-011-2006-7

23. Banerjee S, Pahari A, Sengupta J, Patnaik S. Outcome of severe steroid-dependent nephrotic syndrome treated with mycophenolatemofetil. *Pediatr Nephrol* 2013;28:93–97. doi: 10.1007/s00467-012-2278-6

24. Jellouli M, Fitouhi S, Abidi K et al. Mycophenolatemofetil in treatment of childhood steroid-dependent nephrotic syndrome. *Tunis Med* 2016(94):221–225

25. Ogarek I, Szczesny-Choruz E, Wierzchowska-Stowiaczek E et al. Mycophenolatemofetil (MMF) as the first choice immunosuppressive drug in treatment of steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Pol Merkur Lekarski* 2018;44(262):192–195

26. Basu B, Babu BG, Mahapatra TKS. Long-term efficacy and safety of common steroid-sparing agents in idiopathic nephrotic children. *Clin Exp Nephrol* 2017;21(1):143–151. doi: 10.1007/s10157-016-1266-8

27. Kim J, Patnaik N, Chorny N et al. Second-Line Immunosuppressive Treatment of Childhood Nephrotic Syndrome: A Single-Center. *Experience Nephron Extra* 2014;4:8–17. doi: 10.1159/000357355

28. Iijima K, Hamahira K, Tanaka R et al. Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2002;61(5):1801–1805. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00303.x

29. Fujinaga S, Kaneko K, Muto T et al. Independent risk factors for chronic cyclosporine induced nephropathy in children with nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 2006;91(8):666–670. doi: 10.1136/adc.2005.080960

30. Hamasaki Y, Komaki F, Ishikura K et al. Nephrotoxicity in children with frequently relapsing nephrotic syndrome receiving long-term cyclosporine treatment. *Pediatr Nephrol* 2017;32(8):1383–1390. doi: 10.1007/s00467-017-3641-4

31. Moustafa BH, Tolba OA. Immunosuppressive therapy in children with steroid-resistant, frequently-relapsing, and steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome: a single center experience. *Electron Physician* 2016;8(2):2039–2047. doi: 10.19082/2039

32. Kengne-Wafo S1, Massella L, Diomedi-Camassei F et al. Risk factors for cyclosporin A nephrotoxicity in children with steroid-dependant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(9):1409–1416. doi: 10.2215/CJN.01520209

33. Nyrkova P, Savenkova N. Efficiency of cytostatic therapy for relapsing and frequently relapsing steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS) in children. *Pediatr Nephrol* 2017;32:1776. Abstracts of the 50th Anniversary ESPN Meeting, Glasgow, September 2017

34. Kemper MJ, Valentin L, van Husen M. Difficult-to-treat idiopathic nephrotic syndrome: established drugs, open questions and future options. *Pediatr Nephrol* 2018;33(10):1641–1649. doi: 10.1007/s00467-017-3780-7

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

Ныркова Полина Алексеевна
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии, аспирант. Тел.: +7(812)416-52-86; E-mail: instant2010@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8315-2282

Проф. Савенкова Надежда Дмитриевна, д-р мед. наук
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии, заведующая кафедрой. Тел.: +7(812)416-52-86; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9415-4785

About the authors:

Polina A. Nyrkova
Affiliations: 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya st. 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Department of Faculty Pediatrics, postgraduate student. Phone: +7(812)416-52-86; E-mail: instant2010@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8315-2282

Prof. Nadezhda D. Savenkova, MD, PhD, DMed Sci
Affiliations: 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya st. 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Head of the Department of Faculty Pediatrics. Phone: +7(812)416-52-86; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9415-4785

Поступила в редакцию: 07.02.2020

Принята в печать: 19.03.2020

Article received: 07.02.2020

Accepted for publication: 19.03.2020

© О.А. Жданова, Т.Л. Настаушева, Г.А. Батищева, А.П. Савченко, Е.В. Стеньшинская, Т.Г. Звягина, 2020
УДК 612.6 : 616.61-008.6-053.2

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-79-89

О.А. Жданова^{1*}, Т.Л. Настаушева², Г.А. Батищева¹, А.П. Савченко^{3,4},
Е.В. Стеньшинская^{3,4}, Т.Г. Звягина^{2,4}

ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ И ИДИОПАТИЧЕСКИЙ НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ

¹Кафедра клинической фармакологии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, Россия; ²кафедра госпитальной и поликлинической педиатрии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, Россия; ³кафедра педиатрии, Институт дополнительного профессионального образования, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, Россия; ⁴областная детская клиническая больница №1, г. Воронеж, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Изучение физического развития детей с идиопатическим нефротическим синдромом (ИНС) в основном включает оценку длины и массы тела на фоне глюкокортикоидной (ГК) терапии. Недостаточно изучены данные показатели до и после завершения лечения. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** изучить особенности физического развития детей с ИНС в дебюте заболевания, на фоне проведения ГК-терапии и после ее окончания. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведен ретроспективный анализ физического развития 89 пациентов с ИНС, госпитализированных в Воронежскую областную детскую клиническую больницу №1 в 1998–2014 гг. методом расчета Z-оценок длины и массы тела в сравнении с региональными нормативами физического развития. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В дебюте ИНС значения длины тела 38,2 % детей и массы тела 41,2% пациентов были меньше значений здоровых детей, $p < 0,001$. У детей со стероидчувствительным ИНС (СЧНС) не выявлено отличий Z-оценок длины тела на фоне проведения ГК-терапии ($0,17 \pm 1,06$) и после ее окончания ($0,28 \pm 1,22$), $p = 0,794$. Длина тела уменьшалась у пациентов со стероидзависимым вариантом (СЗНС) по сравнению с пациентами со СЧНС. Значения Z-оценок массы тела детей со СЧНС увеличивались при приеме максимальных доз ГК ($0,94 \pm 1,59$) и возвращались к предыдущим значениям после окончания преднизолонотерапии ($-0,24 \pm 1,33$), $p = 0,040$. У пациентов с часто рецидивирующим течением СЧНС и СЗНС сохранялся избыток массы тела и ожирение после окончания лечения преднизолоном ($p = 0,009$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Физическое развитие детей с ИНС имеет отличия, связанные с ГК-терапией. Так как длина и масса тела детей с ИНС отличались от нормативных показателей до начала ГК-терапии, возможно влияние генетических факторов, данное предположение требует изучения. Результаты исследования могут использоваться для прогнозирования влияния ГК на физическое развитие у пациентов с ИНС и оценки прогноза заболевания.

Ключевые слова: дети, глюкокортикоидная терапия, нефротический синдром, физическое развитие

О.А. Zhdanova^{1*}, T.L. Nastaushcheva², G.A. Batischeva¹, A.P. Savchenko^{3,4},
E.V. Stenshinskaya^{3,4}, T.G. Zvyagina^{2,4}

PHYSICAL DEVELOPMENT AND IDIOPATHIC NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN

¹Department of Clinical Pharmacology, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; ²Department of Hospital and Polyclinic Pediatrics, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; ³Department of Pediatrics, Institute of Advanced Training, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; ⁴Regional Children's Clinical Hospital No. 1, Voronezh, Russia

ABSTRACT

INTRODUCTION. Study of physical development (PD) of children with idiopathic nephrotic syndrome (INS) includes mainly assessment of body height and weight during corticosteroid (CS) therapy; specifics of these criteria before and after the treatment are not sufficiently studied. **THE AIM:** to study PD of children with INS debut during CS therapy and upon its completion. **PATIENTS AND METHODS.** A retrospective analysis of PD was performed in 89 patients with INS in Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No. 1 during 1998–2014 using method of Z-score of body height and weight in comparison with regional standards. **RESULTS.** At the INS debut body height of 38.2% of the children and body weight of 41.2% accordingly were less than those of healthy children, $p < 0.001$. Children with steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS) had no difference in body height Z-score during CS therapy (0.17 ± 1.06) and upon its completion (0.28 ± 1.22), $p = 0.794$. Body height was less in steroid-dependent patients (SDNS) compared to SSNS patients. Z-score body weight values in children with SSNS were higher during maximum doses of CS (0.94 ± 1.59) and returned to previous values after the therapy (-0.24 ± 1.33), $p = 0.040$. Patients with a frequent relapsing SSNS and SDNS had overweight and obesity remained after prednisone treatment ($p = 0.009$). **CONCLU-**

*Жданова О.А. 394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, кафедра клинической фармакологии. Тел.: +7(920)229-30-55; e-mail: olga.vr9@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3917-0395

*O.A. Zhdanova. 394036, Russian Federation, Voronezh, 10 Studencheskaya Street. Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Department of Clinical Pharmacology. Phone: +7(920)229-30-55; e-mail: olga.vr9@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3917-0395

SION. Physical development of children with INS has differences associated with CS therapy. Since body height and weight of children with INS were different from the norms before CS therapy, this could be influenced by genetic factors, which to be studied further. The results can be used to prognose CS therapy influence on PD of patients and assess prognosis of INS.

Key words: children, corticosteroid therapy, nephrotic syndrome, physical development

Для цитирования: Жданова О.А., Настаушева Т.Л., Батищева Г.А., Савченко А.П., Стеньшинская Е.В., Звягина Т.Г. Физическое развитие и идиопатический нефротический синдром у детей. *Нефрология* 2020;24(3):79-89. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-79-89

For citation: Zhdanova O.A., Nastaushcheva T.L., Batischeva G.A., Savchenko A.P., E.V. Stenshinskaya E.V., Zvyagina T.G. Physical development and idiopathic nephrotic syndrome in children. *Nephrology* (Saint-Petersburg) 2020;24(3)79-89. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-79-89

ВВЕДЕНИЕ

Изучение физического развития детей с идиопатическим нефротическим синдромом (ИНС) включает оценку массы тела, которая увеличивается в период дебюта и рецидивов заболевания за счет отеков и на фоне глюкокортикоидной (ГК) терапии [1, 2]. Избыток массы тела и ожирение относятся к известным побочным эффектам терапии ГК, но срокам возникновения и обратного развития глюкокортикостероидного ожирения у детей посвящены единичные исследования [3, 4]. По разным данным частота его возникновения составляет 35–70 % [3, 5]. Снижение дозы преднизолона приводит к уменьшению значений массы тела, но не у всех пациентов с ИНС по окончании ГК-терапии масса тела возвращается к прежним значениям [6]. В.Л. Foster и соавт. (2006) показали связь недавнего и отдаленного приема ГК с высоким риском развития ожирения у детей с ИНС [4].

Длительная терапия глюкокортикостероидами может приводить к уменьшению значений длины тела детей [7, 8]. Изучению роста детей с ИНС посвящено небольшое число исследований, в основном проводилась оценка влияния высоких доз ГК-препаратов на длину тела пациентов в связи с возможным замедлением роста [6, 9]. Так, в исследовании J. Simmonds и соавт. (2010) показано, что применение преднизолона в средней дозе 0,44 мг/кг/сут при лечении стероидзависимого варианта ИНС у детей не оказывало существенного влияния на рост. Только при использовании преднизолона в суточной дозе более 0,75 мг/кг наблюдалось снижение роста [9].

С целью уменьшения отрицательного влияния ГК на организм ребенка используется альтернирующий режим приема препаратов [10]. Он не только вызывает меньшее замедление роста, но и удлиняет ремиссию заболевания [10].

Недостаточное число данных о длительности и дозах ГК, влияющих на массу тела и рост детей, об особенностях изменения показателей физического развития в разные периоды заболевания

послужило поводом к проведению настоящего исследования.

Цель исследования: изучить особенности физического развития детей с ИНС в дебюте заболевания на фоне проведения ГК-терапии и после ее окончания.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Изучено физическое развитие детей с ИНС в дебюте заболевания на фоне ГК-терапии в зависимости от варианта течения и в период ремиссии заболевания.

Объекты (участники) исследования

Пациенты с ИНС, госпитализированные в Воронежскую областную детскую клиническую больницу №1 в период с 1998 по 2014 год.

Критерии соответствия

В исследование включали пациентов в соответствии со следующими критериями:

- идиопатический нефротический синдром;
- возраст ребенка от 1 года до 18 лет;
- наличие в истории болезни подписанного родителями или законными представителями пациента информированного согласия на обработку данных, в том числе для научных исследований.

Из исследования исключались:

- пациенты с вторичным нефротическим синдромом (нефрит при системной красной волчанке, болезни Шенлейна–Геноха и других заболеваниях), врожденным нефротическим синдромом, нефротическим синдромом при тяжелой соматической, неврологической или генетической патологии (детский церебральный паралич, синдром Корнелии де Ланге и др.), нефротическим синдромом при гломерулонефрите.

Условия проведения

Пациенты проходили обследование и лечение в Воронежской областной детской клинической больнице №1, которая специализируется на лечении нефрологической патологии у детей г. Воронежа и Воронежской области.

Продолжительность исследования

Продолжительность исследования составила 15 лет – в исследование включены все пациенты с ИНС, госпитализированные в стационар с 1998 по 2014 год.

Описание медицинского вмешательства

Для каждого пациента собирали следующие данные из историй болезни: пол, возраст в период дебюта заболевания, вид получаемой терапии (стандартная ГК-терапия, пульс-терапия метилпреднизолоном, прием цитостатиков), прогноз заболевания, показатели физического развития (длина и масса тела, индекс массы тела, ИМТ). Сравнительная оценка показателей физического развития детей разного пола и возраста проводилась путем вычисления Z-оценок на основе региональных нормативов физического развития детей Воронежской области, разработанных на кафедре госпитальной и поликлинической педиатрии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко [11].

Диагноз ИНС устанавливали на основании действующих клинических рекомендаций [10, 12]. Терапия заболевания у детей проводилась преднизолоном в суточной дозе 60 мг/м² в 3 приема в течение 6 нед в период дебюта и до трех нормальных анализов мочи при рецидивах заболевания, затем 40 мг/м²/48 ч в альтернирующем режиме в течение 4–6 нед с последующим снижением дозы на 5–10 мг в неделю – до полной отмены. При отсутствии ремиссии заболевания применяли пульс-терапию метилпреднизолоном, включающую 3–6 внутривенных введений метилпреднизолона в дозе 30 мг/кг через день и последующий переход на альтернирующую терапию преднизолоном в дозе 40 мг/м²/48 ч [10, 11].

В терапии часто рецидивирующего, стероидзависимого и стероидрезистентного нефротического синдрома применяли цитостатические препараты: хлорамбуцил, циклоспорин А, циклофосфамид, микофенолата мофетил в дозах, соответствующих инструкциям по медицинскому применению препаратов и действующим клиническим рекомендациям [10, 11].

Исходы исследования

Основной исход исследования: оценка длины, массы тела и ИМТ детей с ИНС в разные периоды заболевания, на фоне проведения ГК-терапии и после ее окончания.

Дополнительные исходы исследования: представление результатов наблюдений за физическим развитием пациентов с ИНС в разные периоды заболевания.

Анализ в подгруппах

Анализ показателей физического развития

(длина, масса тела, ИМТ) проведен у детей с нефротическим синдромом в дебюте заболевания, у пациентов с разными вариантами течения стероидчувствительного нефротического синдрома (часто рецидивирующим и стероидзависимым) в период проведения ГК-терапии, у детей со стероидчувствительным нефротическим синдромом в период проведения ГК-терапии и после ее окончания.

Методы регистрации исходов

У детей измерялись показатели физического развития – длина тела, масса тела после купирования отека, рассчитывался ИМТ по формуле: масса тела (кг) / длина тела (м²). Сравнительный анализ показателей длины тела, массы тела и ИМТ у детей разного пола и возраста проводился путем расчета Z-оценок (Z-score) с использованием региональных нормативов физического развития детей Воронежской области, разработанных в 2014 году по методике Всемирной организации здравоохранения [13].

При анализе Z-оценок длины тела к возрастной норме относили значения в диапазоне от –2 до +2, низкорослость диагностировали при значениях Z-оценок менее –2, высокий рост – более +2 [14]. К нормальным значениям ИМТ относили показатели, находящиеся в диапазоне от –1 до +1, легкая недостаточность питания диагностировалась при значениях от –1 до –2, недостаточность питания или истощение определяли при величинах Z-оценок ИМТ менее –2, избыток массы тела – от +1 до +2, ожирение – +2 и более [15].

Этическая экспертиза

Все стадии исследования соответствовали законодательству Российской Федерации, международным этическим нормам, одобрены этическим комитетом Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 2 от 26.05.2016 г.). От всех пациентов или их законных представителей получено информированное согласие.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался, в исследование включали всех пациентов, находившихся на лечении с ИНС в период исследования.

Методы статистического анализа данных: а) анализ данных проводился с использованием программ Statistica 6.1 и Biostat (версия 4.03); б) для количественных показателей, имеющих

нормальное распределение, указаны среднее значение (М) и стандартное отклонение (СО). Проверка согласия полученного распределения с нормальным распределением проводилась с использованием критерия Шапиро–Уилкса. В случаях несоответствия исследуемого распределения нормальному распределению для анализа различий в двух группах применяли непараметрический критерий Манна–Уитни. Такие показатели описаны с использованием медианы и 25, 75 перцентилей. Качественные номинальные и порядковые данные представлены частотой встречаемости, включающей абсолютное (n) и относительное (%) значения; в) количественные показатели в двух группах сравнивали при помощи t-теста Стьюдента для независимых выборок. Для анализа различий качественных показателей применяли критерий χ^2 , в случаях малого размера выборок (число наблюдений в одной из ячеек четырехпольной таблицы <5) точный критерий Фишера и критерий χ^2 с поправкой Йетса для таблиц 2x2. При проверке статистических гипотез принимался 5% уровень значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 89 пациентов с ИНС, находившихся в стационаре в 1998–2014 годах. Среди детей было 50 мальчиков (56,2%) и 39 девочек (43,8%). Дети поступали в стационар неоднократно. Дебют ИНС в возрасте до 3 лет имели 30 детей (33,7%), от 3 до 10 лет – 40 детей (44,9%), старше 10 лет – 19 детей (21,3%).

Стероидчувствительный нефротический синдром (СЧНС) был диагностирован у 66 детей

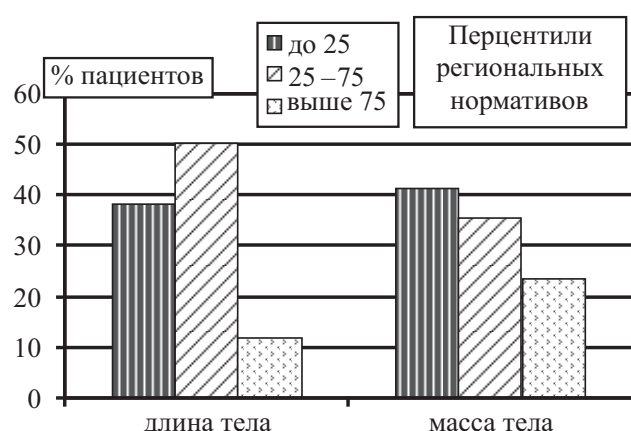


Рисунок 1. Длина и масса тела детей с ИНС в дебюте заболевания в сравнении с региональными нормативами физического развития.

Figure 1. Body height and weight of the children at the INS debut compared to the regional standards of physical development.

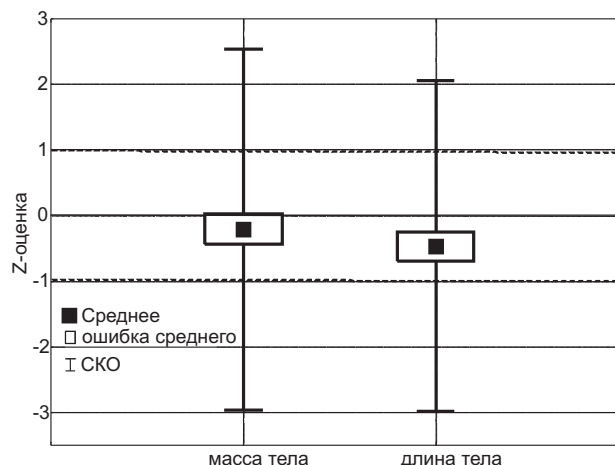


Рисунок 2. Значения показателей физического развития детей в период дебюта нефротического синдрома.

Figure 2. Values of children's physical development indices at the INS debut.

(74,2%), в том числе часто рецидивирующий и стероидзависимый – у 20 пациентов, стероидрезистентный ИНС (СРНС) – у 23 детей (25,8%).

У 35 детей с ИНС физическое развитие оценено в дебюте заболевания до назначения ГК-терапии, у 28 пациентов – в период проведения ГК-терапии (на фоне максимальной дозы преднизолона) и после ее окончания, в период длительной ремиссии заболевания.

Основные результаты исследования

Выполнен анализ длины и массы тела 35 детей с нефротическим синдромом в дебюте заболевания. Среди детей было 23 мальчика (65,7%) и 12 девочек (34,3%). Полученные значения длины и массы тела детей сравнивали с региональными нормативами физического развития (рис. 1).

В группе пациентов с ИНС выявлено увеличение числа детей со значениями длины и массы тела ниже средних величин (до 25 перцентиля) региональных нормативов физического развития. Значения длины тела меньше значений здоровых детей имели 38,2% пациентов, массы тела – 41,2% детей. Выявленные различия статистически достоверны (критерий χ^2 , $p < 0,001$).

Полученные значения Z-оценок исследуемых показателей физического развития у детей в период дебюта нефротического синдрома в сравнении с показателями здоровых детей Воронежской области представлены на рис. 2. Средние значения Z-оценок исследуемых показателей у здоровых детей Воронежской области представлены в виде нулевого среднего значения и стандартного отклонения, равного 1.

Длина тела детей в дебюте ИНС была меньше длины тела здоровых детей Воронежской обла-

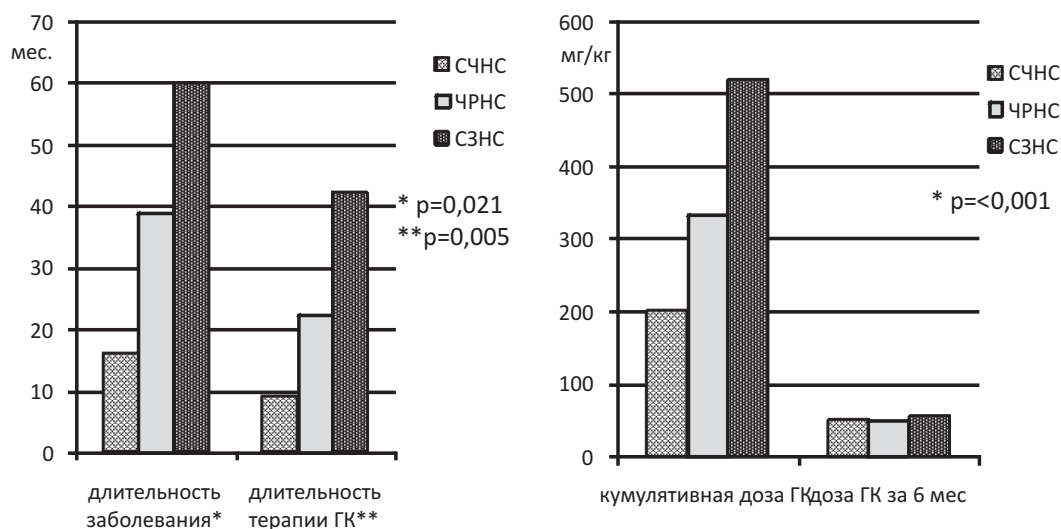


Рисунок 3. Продолжительность терапии и полученные дозы ГК у пациентов с нефротическим синдромом
Figure 3. Duration of the therapy and CS therapy doses received by patients with nephrotic syndrome

сти ($-0,47 \pm 1,26$), $p=0,014$. Показатели массы тела отличались от массы тела, представленной в региональных стандартах физического развития в меньшей степени ($-0,21 \pm 1,38$), $p=0,271$ (см. рис. 2).

Изучено изменение длины тела детей с ИНС в разные периоды заболевания. Из 89 пациентов отобраны 28 детей, которые получали ГК в течение последних 6 мес перед поступлением в стационар.

С нечасто рецидивирующим СЧНС в данной группе было 12 детей (42,9%), часто рецидивирующий вариант течения ИНС (ЧРНС) наблюдался у 6 пациентов (21,4%), стероидзависимый вариант СЧНС (СЗНС) – у 10 детей (35,7%).

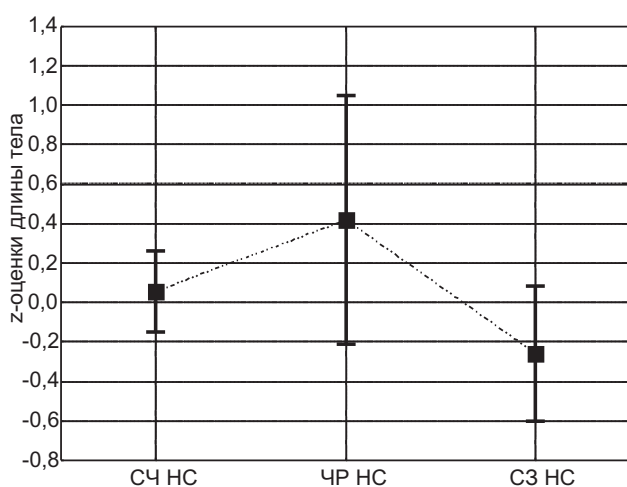


Рисунок 4. Z-оценки длины тела у пациентов с различными вариантами течения нефротического синдрома (средние значения и 95 % доверительный интервал).
Figure 4. Z-scores of body height in patients with different variations of nephrotic syndrome progress (average values and 95% confidence interval).

Группы пациентов не различались по возрасту. Среди пациентов с СЧНС медиана возраста составила 6,0 лет (5,2; 9,6), с ЧРНС – 7,8 (5,3; 8,1), со СЗНС – 8,3 (4,6 – 13,3), $p=0,515$. Но дети различались по длительности заболевания и продолжительности терапии ГК (рис. 3).

Дети с ЧРНС и СЗНС имели достоверно большую длительность болезни, продолжительность терапии глюкокортикостероидами и общую кумулятивную дозу ГКС по сравнению с пациентами с нечасто рецидивирующим нефротическим синдромом. При этом не было выявлено различий между группами пациентов в отношении дозы, полученной детьми в предыдущие 6 мес терапии.

Сравнительная характеристика длины тела пациентов с разным течением НС представлена на рис. 4.

Все пациенты с нефротическим синдромом имели значения длины тела, не выходящие за границы показателей здоровых детей (нулевое среднее значение Z-оценки и стандартное отклонение, равное 1). Средние значения длины тела были ниже в группе пациентов со СЗНС ($-0,26 \pm 1,08$) по сравнению с детьми, имеющими нечасто рецидивирующий СЧНС и часто рецидивирующий вариант СЧНС (ЧРНС) – $0,06 \pm 0,96$ и $0,42 \pm 1,01$ соответственно ($p=0,233$). Оценка влияния принимаемой дозы ГК на рост детей с использованием регрессионного анализа показала, что, начиная с суточной дозы преднизолона 0,5 мг/кг, возникает задержка роста пациентов с нефротическим синдромом относительно здоровых детей [15].

Проведена оценка изменений физического развития детей с нефротическим синдромом как возможных осложнений глюкокортикостероидной

терапии. Выделены две группы пациентов, у которых физическое развитие оценивалось на фоне приема максимальной дозы ГК и в период наиболее длительной ремиссии заболевания.

Проанализированы данные 31 пациента со стероидчувствительным нефротическим синдромом, из них 18 детей получали ГК до госпитализации в стационар (группа 1), 13 пациентов не получали ГК 6 мес и более (группа 2). Возраст детей в 1-й группе составил 5,6 (5,0; 8,0) года, во 2-й – 9,1 (7,0; 12,9) года ($p=0,032$), девочек в 1-й группе было 10 (56,0%), во 2-й – 5 (39,0%). В 1-й группе ЧРНС был у 4 больных, СЗНС – у 3 человек. Дети 2-й группы поступали для планового обследования в период ремиссии заболевания. Длительность ремиссии составила от 11 мес до 13 лет [38 (20; 108) мес].

Средние значения Z-оценок длины тела детей 1-й группы составили $0,17 \pm 1,06$, 2-й – $0,28 \pm 1,22$ ($p=0,794$). На фоне ГК-терапии у одного ребенка были выявлены значения Z-оценки длины тела $-2,11$, что соответствовало низкому росту.

Изучено изменение массы тела детей с ИНС в разные периоды заболевания и с разными вариантами течения нефротического синдрома. На рис. 5 представлены значения Z-оценок массы тела у пациентов с нечасто рецидивирующим СЧНС – 12 детей (42,9%), ЧРНС – 6 пациентов (21,4%) и СЗНС – 10 детей (35,7%).

Средние значения массы тела были выше у пациентов с ЧРНС и СЗНС ($1,26 \pm 1,35$ и $1,42 \pm 1,04$ соответственно) по сравнению с детьми с нечасто рецидивирующим СЧНС ($0,63 \pm 1,56$), $p=0,009$.

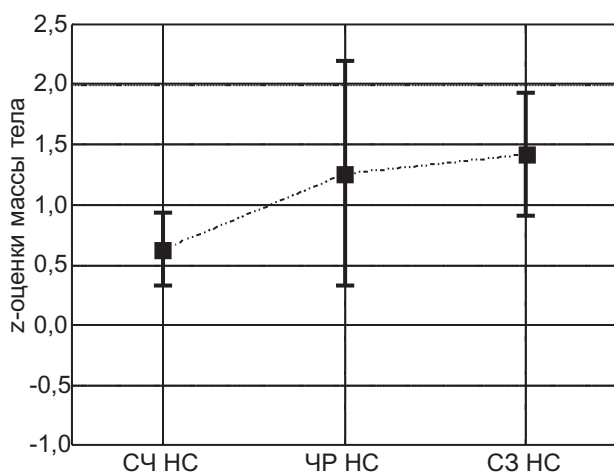


Рисунок 5. Z-оценки массы тела у пациентов с разными вариантами течения нефротического синдрома (средние значения и 95 % доверительный интервал).

Figure 5. Z-scores of body weight in patients with different variations of nephrotic syndrome progress (average values and 95% confidence interval).

Наиболее значимые отличия Z-оценок от средних величин получены в группе детей, имеющих зависимость от стероидов ($p<0,001$). Построение модели зависимости изменений Z-оценок массы тела детей от полученной дозы ГК показало, что, начиная с суточной дозы 15 мг/м^2 ($\approx 0,5 \text{ мг/кг}$), прибавка Z-оценок массы тела детей, получающих ГК, превышала прибавку массы тела здоровых детей соответствующего пола и возраста [16].

Значения массы тела детей оценивались также у 31 пациента со СЧНС на фоне приема максимальной дозы ГК (18 детей, группа 1) и в период наиболее длительной ремиссии заболевания (13 пациентов, группа 2). Средние значения Z-оценок массы тела детей 1-й группы составили $0,94 \pm 1,59$, 2-й – $-0,24 \pm 1,33$.

В период проведения ГК-терапии у большинства детей отмечалось развитие избытка массы тела и ожирения. Получены отличия Z-оценок массы тела у пациентов 1-й группы, получавших ГК, от показателей здоровых детей, представленных нулевым средним значением и стандартным отклонением, равным 1 ($p<0,001$), и Z-оценок детей 2-й группы, не получавших ГК 6 мес и более ($p=0,040$).

На рис. 6 представлена частота встречаемости различных значений ИМТ у детей с ИНС в период приема максимальной дозы гормона и при длительной ремиссии заболевания.

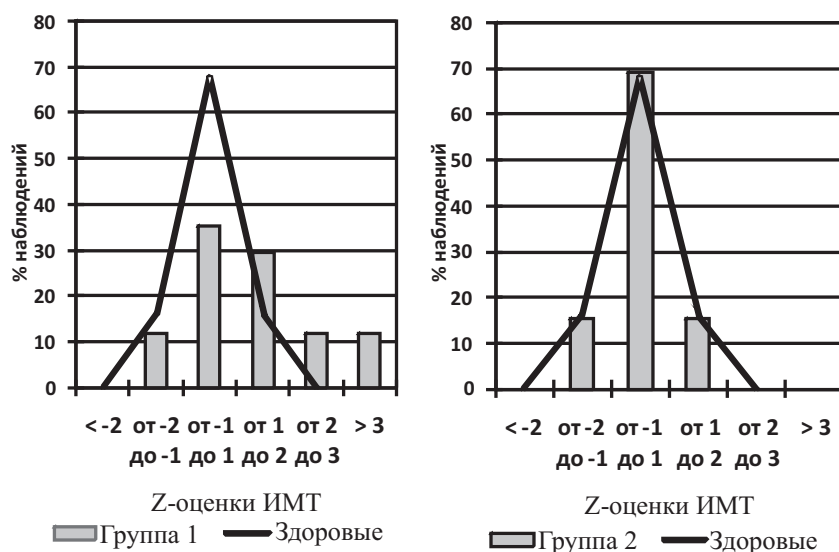
Дети, получающие ГК-терапию, в большинстве случаев имели избыток массы тела и ожирение (52,9% пациентов). После окончания терапии в случаях нечасто рецидивирующего СЧНС масса тела пациентов возвращалась к норме.

Дополнительные результаты исследования

Для отдельных пациентов оценены изменения длины и массы тела в динамике в различные периоды заболевания. Измерения показателей физического развития проводили во время дебюта ИНС до назначения ГК-терапии (наблюдение 1), по окончании 6-недельного курса приема преднизолона в максимальной дозе 60 мг/м^2 в сутки (наблюдение 2), после приема ГК в альтернирующем режиме в дозе 40 мг/м^2 в сутки (наблюдение 3), после полной отмены препарата (наблюдение 4) и при поступлении с рецидивом заболевания (наблюдение 5). Значения показателей длины и массы тела детей отмечены на региональных справочных диаграммах физического развития.

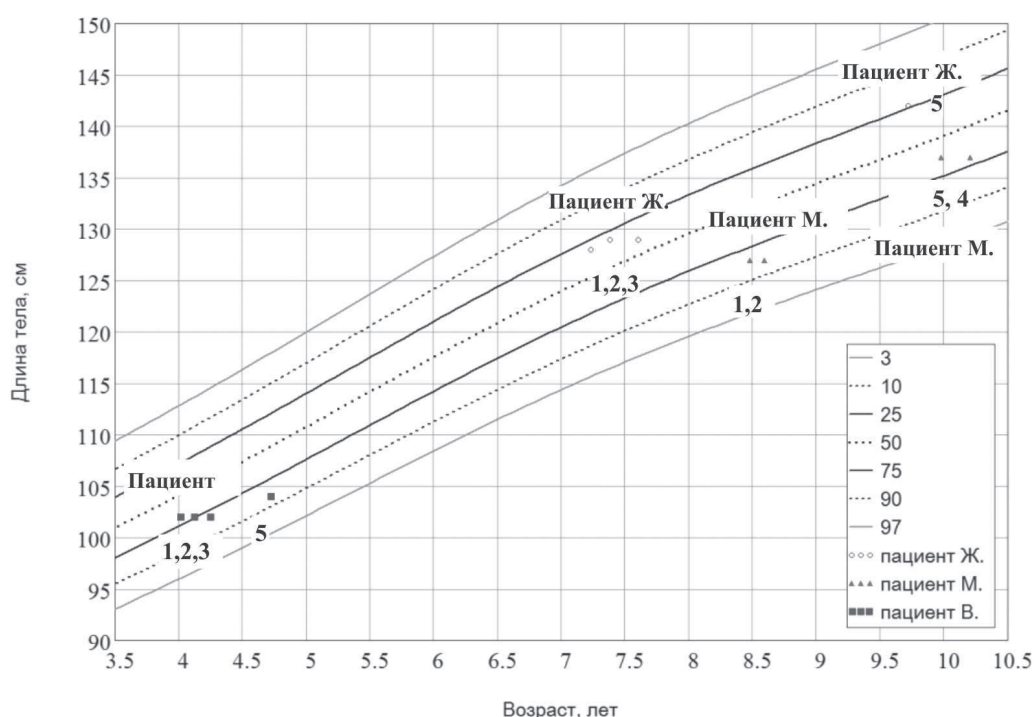
Динамика изменения длины тела детей с нефротическим синдромом представлена на рис. 7.

У пациента В. наблюдалось некоторое замедление процесса роста в период приема макси-



максимальной дозы ГК – значения длины тела сместились из 25 в 10 центильный коридор. Ребенок М. обследован в период дебюта заболевания и через 1,5 лет при наступлении рецидива болезни. Значения длины тела переместились из зоны «низкого роста» (центильный коридор от 10 до 25 перцентилей) в зону средних величин (25–75 перцентилей),

не отмечалось замедления роста ребенка на фоне ГК-терапии. У пациента Ж. значения длины тела в течение всего периода наблюдения в коридоре средних величин (25–75 перцентилей). Применение максимальной дозы ГК приводило к некоторому замедлению процесса роста с последующим восстановлением, и через 2 года от начала наблю-



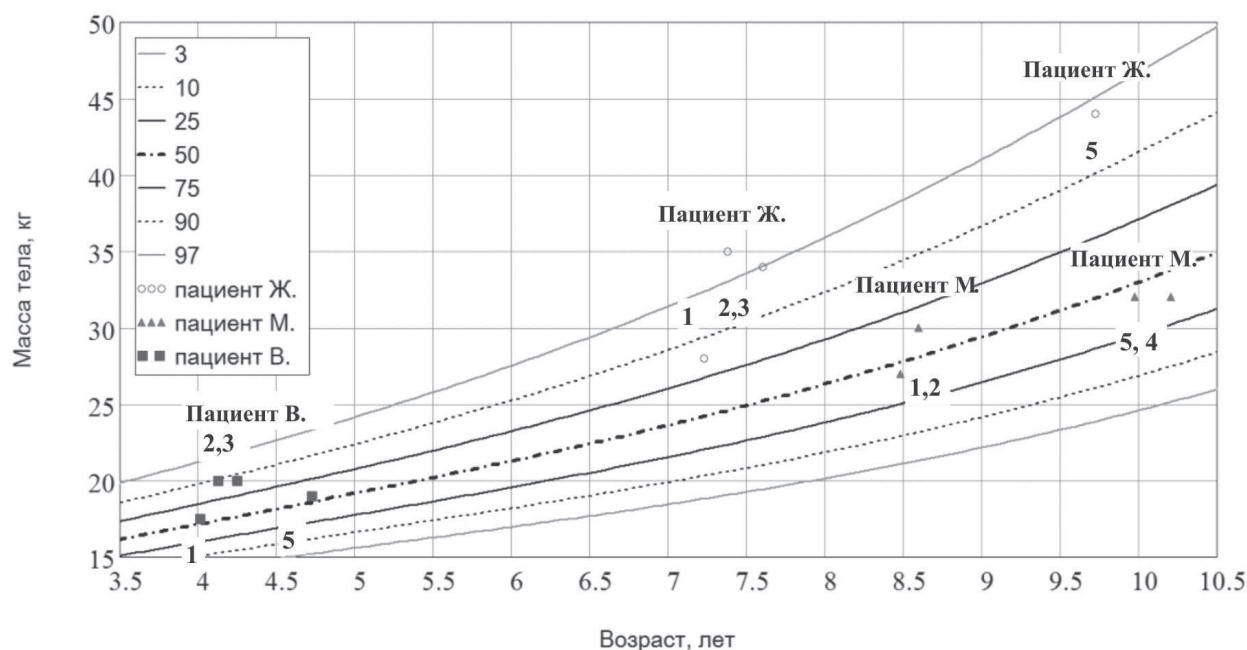


Рисунок 8. Динамика изменений массы тела пациентов с нефротическим синдромом в разные периоды заболевания. Пациент Ж. – наблюдения 1, 2, 3, 5; пациент М. – наблюдения 1, 2, 5, 4; пациент В. – наблюдения 1, 2, 3, 5, где наблюдение 1 – во время дебюта до назначения ГК, наблюдение 2 – после 6 нед получения максимальной дозы ГК, наблюдение 3 – после альтернирующего режима, наблюдение 4 – после отмены препарата и наблюдение 5 – при поступлении с рецидивом заболевания. Figure 8. Dynamics of body weight changes in patients with nephrotic syndrome at different periods of the disease. Patient Ж. – observations 1, 2, 3, 5; patient М. – observations 1, 2, 5, 4; patient В. – observations 1, 2, 3, 5, where observation 1 – during the debut before prescription of CS, observation 2 – after 6 weeks of the therapy with maximum dose of CS, observation 3 – after alternating course, observation 4 – after CS withdrawal and observation 5 – upon admission with a relapse of the disease.

дения и приема ГК не выявлено задержки роста.

Результаты наблюдений за изменением массы тела детей с нефротическим синдромом в разные периоды заболевания представлены на рис. 8.

У пациентов В. и М. до начала проведения преднизолонотерапии масса тела находилась в диапазоне средних величин (25–75 перцентили). Применение преднизолона в рекомендуемых для лечения ИНС дозах приводило к увеличению массы тела и смещению показателей у пациента В. в сторону 75–90 центильного коридора, у пациента М. – в сторону 50–75 центильного коридора. В период отмены ГК значения массы тела возвращались к первоначальным показателям. Мальчик Ж. до начала приема ГКС имел значения массы тела выше средних величин (75–90 центильный коридор). Терапия преднизолоном приводила к значительному увеличению массы тела (выше значений 97 перцентиль). После отмены препарата масса тела у ребенка уменьшилась до уровня 90–97 центильного коридора, но не вернулась к первоначальному уровню.

Нежелательные явления

Нежелательные явления в процессе проведения исследования не отмечены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Дети в дебюте ИНС до назначения глюкокортикоидной терапии, имели значения длины и массы тела ниже средних величин региональных нормативов физического развития. У детей со СЧНС не выявлено изменений длины тела на фоне проведения ГК-терапии и в период ремиссии заболевания. Длина тела уменьшалась у пациентов со СЗНС, имевших большую длительность заболевания и получивших более высокую кумулятивную дозу ГК по сравнению с пациентами со СЧНС. Масса тела детей со СЧНС увеличивалась в период приема максимальных доз ГК и возвращалась к предыдущим значениям в период ремиссии. У пациентов с часто рецидивирующим вариантом течения СЧНС и особенно со СЗНС значения массы тела не возвращались к нормальным величинам, сохранялись избыток массы тела или ожирение.

Полученные результаты об изменении длины и массы тела детей в дебюте нефротического синдрома являются новыми и требуют дальнейшего изучения. Выявленные отличия прослеживаются при анализе показателей физического развития детей в сравнении с региональными нормативами, т.е. со здоровыми детьми нашего региона.

Одной из причин возникновения указанных изменений могут быть генетические особенности полиморфизма генов, изучение которых началось в последние годы [17].

Длительный прием ГК может приводить к задержке роста детей [19]. Глюкокортикоиды тормозят синтез белка в элементах соединительной ткани и мышцах, нарушают образование белкового каркаса костей и отложению в них кальция [7]. В отдельных публикациях обсуждается вопрос о допустимых дозах ГКС, не препятствующих нормальному росту ребенка [9, 18]. В нашем исследовании не получено данных о замедлении роста детей в период проведения стандартной терапии дебюта или рецидива СЧНС. Но у пациентов с зависимостью от стероидов, получавших длительно большие дозы ГК, значения длины тела были меньше показателей детей со СЧНС. О. Motoyama, K. Iitaka в 2007 г. только у двух пациентов со СЧНС после 15-летнего наблюдения наблюдали тяжелую задержку роста, у остальных 32 пациентов конечный рост был незначительно изменен [19]. А. Madani и соавт. (2011) не получили статистически значимого замедления роста детей с нефротическим синдромом после терапии преднизолоном в соответствии с клиническими рекомендациями [20]. В работе D. Ribeiro и соавт. (2015) показано, что значения Z-оценки длины тела и минеральной плотности костной ткани были достоверно ниже у пациентов, получавших ГК в суточной дозе более 0,2 мг/кг [18]. Согласно данным О. Marginean и соавт. (2016), скорость роста была ниже у пациентов с ЧРНС и СЗНС по сравнению с нечасто рецидивирующим СЧНС [21].

Риск задержки роста у детей с НС выше в группах пациентов с ранним дебютом НС и у тех, кто в подростковом возрасте продолжает получать ГКС-терапию для лечения рецидивов. Терапия гормоном роста может улучшать абсолютные значения и скорость роста у детей с НС [22].

Увеличение массы тела детей в период приема ГК описано многими авторами [3, 23, 24]. Даже при применении ГКС короткими курсами (до 14 дней) у 21 из 75 детей отмечалось увеличение массы тела [25]. Это самый частый побочный эффект длительной терапии стероидными гормонами, обусловленный влиянием препаратов на обмен веществ, но важным остается вопрос длительности существования глюкокортикоид-индуцированного ожирения у детей.

Согласно нашим данным, у 52,9% пациентов в период получения максимальной дозы ГК отмечались избыток массы тела и ожирение. После от-

мены препарата масса тела возвращалась к норме и среди детей, не получающих ГК в течение 6 мес и более, не выявлено пациентов с избытком массы тела и ожирением.

Наибольшие отличия массы тела от нормальных величин получены у детей с ЧРНС и СЗНС. Эти дети получили более высокую кумулятивную дозу кортикостероидов, чем дети с редкими рецидивами нефротического синдрома. Нет данных о динамике массы тела у пациентов этой группы в течение длительного времени после отмены стероидной терапии, так как они не имели длительных ремиссий заболевания.

По данным разных авторов, перенесенный в детстве стероидчувствительный нефротический синдром приводил к развитию избытка массы тела и ожирения у 8–23% взрослых [6, 23]. Установлено, что у детей, получавших преднизолон последние 6 мес, были значительно превышены показатели массы тела и ИМТ по сравнению со стандартами ВОЗ и аналогичными больными, не получавшими преднизолон последние 6 мес [24]. В работе А. Nakamura и соавт. (2010) сохранение избыточной массы тела в период ремиссии нефротического синдрома после прекращения глюкокортикоидной терапии было связано с дозой и длительностью воздействия глюкокортикоидов и ассоциировалось с гиперлипидемией у пациентов [26].

Ограничения исследования

Ограничения исследования связаны с его ретроспективным характером и небольшим объемом выборки. Из большого числа пациентов с ИНС мы смогли отобрать ограниченное число историй болезни, содержащих необходимые для анализа сведения, поэтому анализ изменения длины и массы тела выполнен у 28 пациентов с разными вариантами течения нефротического синдрома и у 31 ребенка в период проведения ГК-терапии и после ее окончания. Проспективное исследование с оценкой антропометрических данных в одинаковые сроки у всех пациентов позволило бы наиболее полно оценить влияние режима приема ГК на физическое развитие детей. Небольшое число пациентов с ЧРНС и СЗНС связано с включением в исследование детей, получавших только стероидную терапию внутрь и не получавших другие виды лечения (пульс-терапия, прием цитостатиков).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Физическое развитие детей с нефротическим синдромом имеет отличия, которые связаны не толь-

ко с проводимой ГК-терапией, но и с возможным влиянием других факторов, требующих дальнейшего изучения. Уже в период дебюта заболевания дети с ИНС имели более низкие значения длины и массы тела по сравнению со здоровыми детьми. Длина тела уменьшалась у пациентов со СЗНС, имевших большую длительность заболевания и получивших более высокую кумулятивную дозу ГК по сравнению с пациентами со СЧНС. Масса тела детей со СЧНС увеличивалась в период приема максимальных доз ГК и возвращалась к предыдущим значениям в период ремиссии. У пациентов с ЧРНС и особенно со СЗНС значения массы тела не возвращались к нормальным величинам, сохранялся избыток массы тела или ожирение. Результаты исследования могут быть использованы для прогнозирования влияния ГК на физическое развитие у пациентов с нефротическим синдромом и оценки прогноза заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

- Hahn D, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;3:CD001533. doi: 10.1002/14651858.CD001533.pub5
- Приходина ЛС, Папиз СВ, Лебеденкова МВ, Столярев ЕС. Имеются ли ассоциации ожирения с прогрессированием стероид-резистентного нефротического синдрома у детей? *Нефрология* 2017;21(2):56–61. doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-2-56-61
- Prikhodina LS, Papizh SV, Lebedenkova MV, Stolyarevich ES. Is obesity associated with progression of steroid-resistant nephrotic syndrome in children? *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(2):56–61. (In Russ.)
- Hjorten R, Anwar Z, Reidy KJ. Long-term Outcomes of Childhood Onset Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr* 2016;4:53. doi: 10.3389/fped.2016.00053
- Foster BJ, Shults J, Zemel BS, Leonard MB. Risk factors for glucocorticoid-induced obesity in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006;21:973–980. doi: 10.1007/s00467-006-0100-z
- Liu D, Ahmet A, Ward L et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013;9(1):30. doi: 10.1186/1710-1492-9-30
- Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H et al. Morbidity in children with frequently relapsing nephrosis: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol* 2015;30(3):459–468. doi: 10.1007/s00467-014-2955-8
- Ландышев ЮС. Механизмы действия и основные терапевтические эффекты глюкокортикоидов. *Амурский медицинский журнал* 2014;1(5):10–29
- Landyshev YS. Mechanisms of action and therapeutic effects of basic glucocorticoids. *Amur Medical Journal* 2014;1(5):10–29. (In Russ.)
- Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Systematic Review of the Toxicity of Long-Course Oral Corticosteroids in Children. *PLoS ONE* 2017;12(1):e0170259. doi:10.1371/journal.pone.0170259
- Simmonds J, Grundy N, Trompeter R, Tullus K. Long-term steroid treatment and growth: a study in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 2010;95(2):146–149. doi: 10.1136/ad.2007.129957
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012;2:139–274. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.9>
- Минакова ОВ, Жданова ОА, Настаушева ТЛ. Современные изменения региональных справочных показателей длины и массы тела детей и подростков воронежской области. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах* 2017;16(1):110–118
- Minakova OV, Zhdanova OA, Nastaushcheva TL. Comparative description of physical development (height and weight) of children 14 years old in Voronezh region. *System analysis and management in biomedical systems* 2017;16(1):110–118. (In Russ.)
- Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с нефротическим синдромом. М., 2016 http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_nefr.pdf
- Clinical recommendations for medical care to children with nephrotic syndrome. М., 2016 (In Russ.)
- Жданова ОА, Настаушева ТЛ, Гурович ОВ. Основные тенденции физического развития детей и подростков Воронежской области. В: *Материалы XXIII съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова с международным участием*. Исток, Воронеж, 2017;258–260
- Zhdanova OA, Nastaushcheva TL, Gurovich OV. Main tendencies of physical development of children and adolescents in Voronezh region. In: *Materials of the XXIII Congress of the Physiological society named after I.P. Pavlov with international members*. Istoki, Voronezh, 2017;258–260. (In Russ.)
- WHO child growth standards: training course on child growth assessment. Geneva: WHO, 2008. http://www.who.int/entity/childgrowth/training/module_c_interpreting_indicators_ru.pdf?ua=1
- Жданова ОА, Минакова ОВ, Курипта ОВ. Оценка влияния дозы преднизолона на рост детей с нефротическим синдромом. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах* 2017;16(4):884–890
- Zhdanova OA, Minakova OV, Kuripta OV. Assessment of prednisolone dose effect on the growth of children with nephrotic syndrome. *System analysis and management in biomedical systems* 2017;16(4):884–890. (In Russ.)
- Жданова ОА, Минакова ОВ, Курипта ОВ. Моделирование изменений массы тела детей с нефротическим синдромом на фоне глюкокортикоидной терапии. *Вестник новых медицинских технологий* 2018;25(2):48–53. doi: 10.24411/1609-2163-2018-16018
- Zhdanova OA, Minakova OV, Kuripta OV. Modelling of weight changes in children with nephrotic syndrome during glucocorticoid therapy. *Journal of new medical technologies* 2018;25(2):48–53. (In Russ.)
- Бегларов РО. Гены NPHS1 и NPHS2 у детей с нефротическим синдромом. *Нефрология* 2019;23(5):65–70. doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-5-65-70
- Beglarov RO. NPHS1 and NPHS2 genes in children with nephrotic syndrome. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(5):65–70. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-5-65-70
- Ribeiro D, Zawadzinski S, Pittet LF et al. Effect of glucocorticoids on growth and bone mineral density in children with nephrotic syndrome. *Eur J Pediatr* 2015;174(7):911–917. doi: 10.1007/s00431-014-2479-z
- Motoyama O, Iitaka K. Final height in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Int* 2007;49(5):623–625. doi: 10.1111/j.1442-200X.2007.02429.x
- Madani A, Umar SU, Taghaddi R et al. The Effect of Long-term Steroid Therapy on Linear Growth of Nephrotic Children. *Iran J Pediatr* 2011;21(1):21–27
- Marginean O, Constantinescu AR. Growth suppression in children with frequently-relapsing/steroid-dependent nephrotic syndrome (The 17th IPNA Congress, Iguazu, Brazil, September 2016) *Pediatr Nephrol* 2016;31(10):1845. doi: 10.1007/s00467-016-3467-5
- Zhang M, Gao Y, Li YJ et al. The growth in children with nephrotic syndrome on long-term glucocorticoids treatment (The 17th IPNA Congress, Iguazu, Brazil, September 2016)

Pediatr Nephrol 2016;31(10):1866–1667. doi: 10.1007/s00467-016-3467-5

23. Skrzypczyk P, Panczyk-Tomaszewska M, Roszkowska-Blaim M et al. Long-term outcomes in idiopathic nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. *Clin Nephrol* 2014;81(3):166–173. doi: 10.5414/CN108044

24. Настаушева ТЛ, Боева ЕЕ, Звягина ТГ и др. Влияние терапии преднизолоном на физическое развитие детей с нефротическим синдромом. *Нефрология* 2019;23(5):88–95. doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-5-88-95

Nastausheva TL, Boeva EE, Zvyagina TG et al. Influence of prednisone therapy on physical development of children with nephrotic syndrome. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(5):88–95. (In Russ.)

26. Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Systematic review of the toxicity of short-course oral corticosteroids in children. *Arch Dis Child* 2016;101:365–370. doi: 10.1136/archdischild-2015-309522

26. Nakamura A, Niimi R, Kurosaki K, Yanagawa Y. Factors influencing cardiovascular risk following termination of glucocorticoid therapy for nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol* 2010;14(5):457–462. doi: 10.1007/s10157-010-0317-9

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

Доц. Жданова Ольга Александровна, д-р мед. наук
394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, кафедра клинической фармакологии. Тел.: +7(473)265-64-42; +7(920)229-30-55; E-mail: olga.vr9@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3917-0395

Проф. Настаушева Татьяна Леонидовна, д-р мед. наук
394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, кафедра госпитальной и поликлинической педиатрии, заведующая кафедрой. Тел.: +7(473)237-27-46; E-mail: nastat53@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6096-1784

Проф. Батищева Галина Александровна, д-р мед. наук
394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, кафедра клинической фармакологии, заведующая кафедрой. Тел.: +7(473)265-68-47; E-mail: bat13@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4771-7466

Доц. Савченко Андрей Пантелеевич, канд. мед. наук
394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, кафедра педиатрии Института дополнительного профессионального образования. 394024, Россия, Воронеж, ул. Бурденко, д. 1. Воронежская областная детская клиническая больница №1, заместитель главного врача по лечебной работе. Тел.: +7(473)237-27-50; E-mail: nic-sav@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1438-3191

Доц. Стеньшинская Елена Вячеславовна, канд. мед. наук
394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, кафедра педиатрии Института дополнительного профессионального образования. Тел.: +7(473)253-92-90; E-mail: st-sav@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-2692-6816

Звягина Татьяна Гениевна, канд. мед. наук
394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, кафедра госпитальной и поликлинической педиатрии, ассистент. 394024, г. Воронеж, ул. Бурденко, д. 1. Воронежская областная детская клиническая больница №1, заведующая нефрологическим отделением. Тел.: +7(473)237-27-84; E-mail: tatiana_zvyagina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6301-4723

About the authors:

Olga A. Zhdanova, Associate professor, M.D.
Affiliations: 394036, Russia, Voronezh, 10 Studencheskaya Street. Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Department of Clinical Pharmacology. Phone: +7(920)229-30-55; E-mail: olga.vr9@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3917-0395

Professor Tatiana L. Nastausheva, M.D.
Affiliations: 394036, Russia, Voronezh, 10 Studencheskaya Street. Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Department of Hospital and Polyclinic Pediatrics, Head of Department. Phone: +7(473)237-27-46; E-mail: nastat53@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6096-1784

Professor Galina A. Batischeva, M.D.
Affiliations: 394036, Russia, Voronezh, 10 Studencheskaya Street. Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Department of Clinical Pharmacology, Head of Department. Phone: +7(473)265-68-47; E-mail: bat13@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4771-7466

Andrey P. Savchenko, Associate professor, Ph.D.
Affiliations: 394036, Russia, Voronezh, 10 Studencheskaya Street. Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Department of Pediatrics of the Institute of Advanced Training. 394024, Russian Federation, Voronezh, 1, Burdenko Str. Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No. 1, Deputy Clinical Director. Phone: +7(473)237-27-50; E-mail: nic-sav@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1438-3191

Elena V. Stenshinskaya, Associate professor, Ph.D.
Affiliations: 394036, Russia, Voronezh, 10 Studencheskaya Street. Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Department of Pediatrics of the Institute of Advanced Training. Phone: +7(473)253-92-90; E-mail: st-sav@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-2692-6816

Tatiana G. Zvyagina, Assistant, Ph.D.
Affiliations: 394036, Russia, Voronezh, 10 Studencheskaya Street. Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Department of Hospital and Polyclinic Pediatrics. 394024, Russian Federation, Voronezh, 1, Burdenko Str. Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No. 1, Head of Nephrology Department. Phone: +7(473)237-27-84; E-mail: tatiana_zvyagina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6301-4723

Поступила в редакцию: 19.01.2020

Принята в печать: 19.03.2020

Article received: 19.01.2020

Accepted for publication: 19.03.2020

© Е.А. Панков, К.А. Папаян, С.И. Капустин, Н.Д. Савенкова, 2020
УДК 616.63-008.6 : 616.12-008.331.1 + 616.151.514]-053.2 : 575.113.1

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-90-94

Е.А. Панков^{1}, К.А. Папаян¹, С.И. Капустин², Н.Д. Савенкова¹*

ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ТРОМБОФИЛИЕЙ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ У ДЕТЕЙ С ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

¹Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Санкт-Петербург, Россия; ²Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. В основе гемолитико-уремического синдрома (ГУС) лежит патология гемостаза с развитием состояния, угрожающего жизни пациента. Нарушения со стороны системы гемостаза возможно во многом обусловлены наследственной предрасположенностью к тромбофилии. **ЦЕЛЬ.** Изучить особенности аллельного полиморфизма генов, ассоциированных с наследственной тромбофилией у 15 детей с гемолитико-уремическим синдромом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведено исследование 15 детей с ГУС в возрасте от 1 года до 4 лет, находившихся на лечении в нефрологическом отделении клиники СПбГПМУ. Типичный ГУС диагностирован у 14 детей. У одного ребенка выявлен атипичный ГУС, подтвержденный лабораторно (повышение уровня антител к протеину H). В НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России методом ПЦР у всех 15 пациентов и двух родителей проведен анализ полиморфизма генов, ассоциированных с тромбофилией. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У всех обследуемых детей обнаружен полиморфизм генов, ассоциированных с различными звеньями гемостаза. У двух пациентов обнаружена мутация в гене фактора V (FV Leiden). У 7 пациентов из 15 исследуемых выявлено гомозиготное состояние ингибитора активатора плазминогена (PAI-1 – 675 4G/5G). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Мутация FV Leiden, как основная причина резистентности активации протеина C (ингибитора образования тромбина), обнаружена у двоих детей, у одного – с типичным ГУС, у одного – с атипичным ГУС. У 7 детей из 15 обследуемых выявлено гомозиготное состояние ингибитора активатора плазминогена (PAI-1 – 675 4G/5G), что может указывать на недостаточную фибринолитическую активность у этих детей, как важный фактор способствующий развитию ТМА.

Ключевые слова: гемолитико-уремический синдром, полиморфизм генов, тромбофилия, дети

Е.А. Pankov^{1}, К.А. Papayan¹, S.I. Kapustin², N.D. Savenkova¹*

FEATURE OF DISTRIBUTION OF POLYMORPHIC OPTIONS OF GENES ASSOCIATED WITH THROMBOPHILIA AND ARTERIAL HYPERTENSION IN CHILDREN WITH HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME

¹Department of Faculty Pediatrics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia; ²The Blood Coagulation laboratory, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

INTRODUCTION. The basis of hemolytic-uremic syndrome (HUS) is the pathology of hemostasis with the development of a condition that threatens the patient's life. Violations of the hemostatic system are probably largely due to a hereditary predisposition to thrombophilia. **THE AIM.** To study the characteristics of allelic polymorphism of genes associated with hereditary thrombophilia in 15 children with hemolytic-uremic syndrome. **PATIENTS AND METHODS.** A study was conducted of 15 children with HUS from the age of 1 to 4 years who were treated in the nephrology department of the clinic of St. Petersburg State Medical University. A typical HUS was diagnosed in 14 children. One child was diagnosed with atypical HUS confirmed by laboratory tests (increased levels of antibodies to protein H). At the Research Institute of Hematology and Transfusiology of the FMBA of Russia, PCR for all 15 patients and two parents analyzed the polymorphism of genes associated with thrombophilia. **RESULTS.** In all examined children, polymorphism of genes associated with various links of hemostasis was found. Two patients showed a mutation in the factor V gene (FV Leiden). In 7 patients out of 15 subjects, the homozygous state of the plasminogen activator inhibitor (PAI-1 - 675 4G / 5G) was revealed. **CONCLUSION.** The FV Leiden mutation, as the main reason for the resistance of activation of protein C (an inhibitor of the formation of thrombin), was found in two children, one with a typi-

*Панков Е.А. 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: +7(812)416-52-66; E-mail: pankov.md@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0498-5252

*E.A. Pankov.194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya st. 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Department of Faculty Pediatrics. Phone: +7(812)416-52-66; E-mail: pankov.md@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0498-5252

cal HUS, and one with an atypical HUS. In 7 children out of 15 subjects, a homozygous state of plasminogen activator inhibitor (PAI-1 - 675 4G / 5G) was revealed, which may indicate insufficient fibrinolytic activity in these children, as an important factor contributing to the development of TMA.

Keywords: hemolytic uremic syndrome, gene polymorphism, thrombophilia, children

Для цитирования: Панков Е.А., Папаян К.А., Капустин С.И., Савенкова Н.Д. Особенности распределения полиморфных вариантов генов, ассоциированных с тромбофилией и артериальной гипертензией у детей с гемолитико-уремическим синдромом. *Нефрология* 2020;24(3):90-94. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-90-94

For citation: Pankov E.A., Papayan K.A., Kapustin S.I., Savenkova N.D. Features of distribution of polymorphic variants of genes associated with thrombophilia and arterial hypertension in children with hemolytic-uremic syndrome. *Nephrology* (Saint-Petersburg) 2020;24(3):90-94. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-90-94

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы гемолитико-уремического синдрома (ГУС) обусловлена особенностью данного заболевания, в основе которого лежит патология гемостаза с развитием состояния, угрожающего жизни пациента в острый период, а также неблагоприятным исходом в отдаленном периоде [1–4]. Тяжесть обусловлена тромботической микроангиопатией (ТМА) и острым повреждением почек класса «Недостаточность». Нарушения со стороны системы гемостаза, возможно, во многом обусловлены наследственной предрасположенностью к тромбофилии [5].

Цель – изучить особенности аллельного полиморфизма генов, ассоциированных с наследственной тромбофилией у 15 детей с ГУС.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено исследование 15 детей с ГУС в возрасте от 1 года до 4 лет, из них 13 мальчиков и 2 девочки, находившихся на лечении в нефрологическом отделении клиники СПбГПМУ. У всех пациентов с ГУС отмечалась триада признаков, характерных для тромботической микроангиопатии (ТМА): 1) микроангиопатическая гемолитическая анемия тяжелой степени (эритроциты $2,5 \pm 0,5 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 65 ± 15 г/л, с повышением ЛДГ от 600 до 2500 ЕД/л, снижение уровня гаптоглобина в сыворотке крови $< 0,08$ г/л, повышение уровня билирубина $24,5 \pm 5,0$ мкмоль/л за счет повышения фракции непрямого билирубина); 2) тромбоцитопения потребления тяжелой степени $66,0 \pm 17 \times 10^9/л$, характерная для диссеминированного внутрисосудистого свертывания; 3) у детей в возрасте от 1 года до 4 лет острое повреждение почек (ОПП) класса «Недостаточность» диагностировано в соответствии с классификацией pRIFLE (2007) [6]. У всех детей установлены повышение сывороточного креатинина, снижение скорости клубочковой фильтрации на 75% ниже нормы, нарушение электролитного состава, метаболический ацидоз, повышение артериального давления.

Типичный ГУС постдиарейный диагностирован у 14 детей. У одного ребенка выявлен атипичный ГУС, подтвержденный лабораторно (повышение уровня антител к протеину Н). В ФМБА НИИ гематологии и трансфузиологии методом ПЦР у всех 15 пациентов и двух родителей проведен анализ полиморфизма генов, ассоциированных с тромбофилией. Исследованы аллельные варианты генов фактора V (G1691A, FV Leiden), фактора II (про-тромбин G20210G→A), метилентетрагидрофолат редуктазы (MTHFR C677T), фактора I (фибриноген, 455G→A), ингибитора активатора плазминогена (PAI-I – 675 4G/5G) и гликопротеина IIIa (GpIIIa, T1565C); генетические факторы риска артериальной гипертензии: полиморфизм 704T→C (Met235Thr) в гене ангиотензиногена (AGT), I/D 287 п.н. в гене ангиотензин-превращающего фермента (ACE), 1166A→C в гене рецептора ангиотензина II 1-го типа (AT1R), 786T→C в гене эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех исследуемых детей ГУС проявлялся классической триадой тромботической микроангиопатии в виде: микроангиопатической гемолитической анемии (МАГА), тромбоцитопении потребления и острого повреждения почек класса «Недостаточность». По данным клинического анализа крови, МАГА у исследуемых детей была тяжелой степени тяжести, нормохромная, гиперрегенераторная, с высоким содержанием шизоцитов. Интенсивность гемолиза определялась уровнем лактатдегидрогеназы в сыворотке крови, который достигал 600–2000 ЕД/л, показатели гаптоглобина в сыворотке крови $< 0,08$ г/л. У 14 детей продромальный период типичного ГУС протекал с кишечной инфекцией с развитием острого повреждения почек (ОПП) с последующим восстановлением функции почек. У одного ребенка отмечалось ОПП с исходом в хроническую болезнь почек. Атипичный ГУС диагностирован у 4-летней девочки на основании: тяжелого ацикли-

ческого течения, характерного для атипичного течения, с персистирующей МАГА (сохраняющийся высокий уровень ЛДГ в сыворотке крови более 1000 ЕД/л и низкими показателями гаптоглобина в сыворотке крови < 0,08 г/л), тромбоцитопенией потребления, без положительного эффекта от заместительной терапии 21 сеанса гемодиализа, а также обнаружения антител в сыворотке крови к фактору H (856,8 %, норма < 350 %). В результате терапии экулизумабом отмечалась положительная динамика течения ТМА с восстановлением функции почек.

Из 14 детей с типичным ГУС в возрасте от 1 года до 4 лет установлен полиморфизм G/A-455 в гене фактора I у 5 (35,7%) детей; полиморфизм 4G/5G в гене PAI-1 ингибитора плазминогена у 6 (42,9%) детей; полиморфизм в гене GrIIIa, T1565C-1565T у 3 (21,4%) детей.

У мальчика (4 лет 9 мес) с типичным поствакцинальным ГУС без диареи, ассоциированный с нефротическим синдромом и гематурией, выявлены маркеры наследственной предрасположенности к тромбофилии за счет дисфункции плазменного звена гемостаза в виде мутации в гене фактора V (FV Leiden) в гомозиготном состоянии, полиморфизм 675 4G/4G в гомозиготном состоянии в гене ингибитора плазминогена PAI-1. Генетические факторы риска дисфункции тромбоцитарного звена гемостаза, связанные со склонностью к тромбофилии, не выявлены. У данного ребенка выявлены генетические факторы риска развития атеросклероза в виде полиморфизма 677C→T в гене метилентетрагидрофолат редуктазы (MTHFR). Также у данного ребенка обнаружены генетические факторы риска артериальной гипертензии в виде повышенной активности ренин-ангиотензиновой системы в виде – полиморфизма 704T→C (Met235Thr) в гене ангиотензиногена (AGT) C/C в гомозиготном состоянии, полиморфизма I/D 287 п.н. в гене ангиотензин-превращающего фермента (ACE) I/D в гетерозиготном состоянии. Интересно, что при исследовании обоих родителей этого мальчика обнаружены мутации в гене фактора V (FV Leiden) в гетерозиготном состоянии, факторы риска развития атеросклероза в виде полиморфизма 677C→T в гене метилентетрагидрофолат редуктазы (MTHFR) в виде гомозиготы обнаружены только у отца. Генетические факторы риска артериальной гипертензии у родителей не обнаружены.

У девочки в возрасте 4 лет с атипичным ГУС с характерным тяжелым ациклическим течением с повышением уровня антител к протеину H выявля-

ны мутации в гене фактора V (G1691A, FV Leiden) в гетерозиготном состоянии, полиморфизм 675 4G→5G в гене ингибитора плазминогена PAI-1, полиморфизм 455G→A в гене фактора I (фибриноген, G-455A), полиморфизм 1565T→C (A1/A2) в гене гликопротеина IIIa (GrIIIa, T1565C).

Обращает на себя внимание, что у 7 детей из 15 исследуемых (у 6 с типичным ГУС и одного с аГУС) выявлено гомозиготное состояние ингибитора активатора плазминогена (PAI-1 – 675 4G/5G).

ОБСУЖДЕНИЕ

За последние годы наши представления о патогенезе тромботической микроангиопатии существенно расширились. Это касается такой фундаментальной составляющей риска заболевания, как генетическая предрасположенность. Полигенный характер наследственной тромбофилии может являться причиной гетерогенности клинических проявлений тромботического процесса [5]. Термин «тромбофилия» объединяет все наследственные (генетически обусловленные) и приобретенные нарушения гемостаза, которые обуславливают повышенную склонность к развитию тромбозов кровеносных сосудов различного калибра и локализации [5]. Высокая частота выявления полиморфизма генов гемостаза у пациентов с ГУС демонстрирует значимость наследственной тромбофилии, как фактора риска тяжелого течения этого синдрома [2–9]. В нашем исследовании из 14 детей с типичным ГУС в возрасте от 1 года до 4 лет установлен полиморфизм G/A-455 в гене фактора I у 5 (35,7%) детей; полиморфизм 4G/5G в гене PAI-1 ингибитора плазминогена у 6 (42,9%) детей; полиморфизм в гене GrIIIa, T1565C-1565T у 3 (21,4%) детей.

В отечественной литературе в работе А.В. Попа и соавт. (2015) [7] у 47 детей в возрасте $19,3 \pm 2,1$ мес с типичной формой ГУС исследован полиморфизм генов тромбофилии и сделано заключение, что выраженность клинических проявлений и тяжесть ГУС определяются «протромбиновым генотипом» генов метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), тромбоцитарного рецептора фибриногена (ITGB3), фибриногена (FGB) и ингибитора активатора плазминогена (PAI-1).

В исследовании Х.М. Эмировой и соавт. (2018) [8] у 23 детей с аГУС выявлен полиморфизм генов тромбофилии. Мультигенная форма тромбофилии у детей с ГУС характеризовалась сочетанием полиморфизма двух, трех генов и более (95,2%). По мнению авторов, высокая частота выявления по-

лиморфизма генов гемостаза при аГУС дает основание рассматривать наследственную тромбофилию как фактор риска развития заболевания.

Результаты, полученные нами, соответствуют данным авторов [7–9]. В нашем исследовании установлены различия в распределении генотипов ряда генов, ассоциированных с дисфункцией гемостаза в 40% у пациентов с типичным ГУС. У 7 (46,7%) из 15 детей (у 6 типичный ГУС и одного аГУС), выявлено гомозиготное состояние ингибитора активатора плазминогена (PAI-1 – 675 4G/5G).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании у 15 детей с ГУС выявлен аллельный полиморфизм генов, характерный для дисфункции различных звеньев гемостаза. Из 14 детей с типичным ГУС в возрасте от 1 года до 4 лет у 5 детей установлен полиморфизм G/A-455 в гене фактора I; у 6 детей установлен полиморфизм 4G/5G в гене PAI-1 ингибитора плазминогена; у 3 детей – полиморфизм в гене GpIIa, T1565C-1565T. У одного ребенка с атипичным ГУС выявлены мутация в гене фактора V (G1691A, FV Leiden) в гетерозиготном состоянии, полиморфизм 675 4G→5G в гене ингибитора плазминогена PAI-1, полиморфизм 455G→A в гене фактора I (фибриноген, G-455A), полиморфизм 1565T→C (A1/A2) в гене гликопротеина IIa (GpIIa, T1565C).

Мутация FV Leiden, как основная причина резистентности активации протеина C (ингибитора образования тромбина), обнаружена у двоих детей, у одного – с типичным ГУС, у одной – с атипичным ГУС. Обращает на себя внимание тот факт, что у 46,7% детей с ГУС выявлено гомозиготное состояние ингибитора активатора плазминогена (PAI-1 – 675 4G/5G), что может указывать на недостаточную фибринолитическую активность у этих детей, как важный фактор, способствующий развитию ТМА.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Панков ЕА, Савенкова НД, Папаян КА. Гемолитико-уремический синдром у детей. Учебное пособие. Савенкова НД, ред., СПбГПМ, СПб., 2017; 32
Pankov EA, Savenkova ND, Papayan KA. Hemolytic uremic syndrome in children. Textbook. Edited by Prof. Savenkova ND, SPbGPMU, SPb., 2017; 32. (In Russ.)
2. Панков ЕА, Папаян КА, Савенкова НД и др. Атипичный гемолитико-уремический синдром у девочки 4 лет. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2017;62(4):187–188
Pankov EA, Papayan KA, Savenkova ND et al. Atypical hemolytic uremic syndrome in a 4-year-old girl. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)* 2017;62(4):187–188. (In Russ.)

3. Булатова ВП, Макарова ТП, Самойлова НВ, Эмирова ХМ. Гемолитико-уремический синдром у детей. Медицина, Казань, 2016; 144

Bulatova VP, Makarova TP, Samoilova NV, Emirova HM. *Gemolitiko-uremicheskij sindrom u detej*. Medicine, Kazan, 2016; 144. (In Russ.)

4. Байко СВ, Сукало АВ, Абросимова НН Артериальная гипертензия у детей, перенесших гемолитико-уремический синдром. *Нефрология и диализ* 2017;19(2):271–279

Baiko SV, Sukalo AV, Abrosimova NN Arterial hypertension in children after hemolytic uremic syndrome. *Nefrologia i dializ* 2017;19(2):271–279. (In Russ.)

5. Капустин СИ, Блинов МН, Папаян ЛП, Селиванов ЕА. Наследственная тромбофилия – актуальная проблема современной медицины. *Мед академ журн* 2006;6(1):183–191

Kapustin SI, Blinov MN, Papayan LP, Selivanov EA. Hereditary thrombophilia – an actual problem of modern medicine. *Meditsynskij akademicheskij zhurnal* 2006;6(1):183–191. (In Russ.)

6. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically children with Acute Kidney Injury. *Kidney Int* 2007; 71 (10):1028–1035

7. Попа АВ, Эмирова ХМ, Козловская НЛ и др. Влияние генетической тромбофилии на тяжесть течения гемолитико-уремического синдрома у детей. *Клиническая нефрология* 2015;2-3:33–40

Popa AV, Emirova HM, Kozlovskaya NL et al. The effect of genetic thrombophilia on the severity of hemolytic uremic syndrome in children. *Klinečeskaja nefrologija* 2015;2-3:33–40. (In Russ.)

8. Эмирова ХМ, Орлова ОМ, Абасеева ТЮ, Панкратенко ТЕ. Генетические маркеры тромбофилии при атипичном гемолитико-уремическом синдроме у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2018;63(4):227

Emirova HM, Orlova OM, Abaseeva TYu, Pankratenko TE. Genetic markers of thrombophilia in atypical hemolytic-uremic syndrome in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)* 2018;63(4):227. (In Russ.)

9. Панков ЕА, Папаян КА, Савенкова НД, Капустин СИ. Полиморфизм генов, ассоциированных с тромбофилией у 14 детей с гемолитико-уремическим синдромом. *Нефрология* 2019;23(23):146–147

Pankov EA, Papayan KA, Savenkova ND, Kapustin SI. Polymorphism of genes associated with thrombophilia in 14 children with haemolytic uremic syndrome. *Nefrologia* 2019;23(23):146–147. (In Russ.)

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

Доц. Панков Евгений Альбертович, канд. мед. наук
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, доцент кафедры факультетской педиатрии. Тел.: +7(812)416-52-66; E-mail: pankov.md@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0498-5252

Доц. Папаян Карина Альбертовна, канд. мед. наук
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, доцент кафедры факультетской педиатрии. Тел.: +7(812)416-52-66; E-mail: papayan@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-8692-0315

Проф. Капустин Сергей Игоревич, д-р биол. наук
191024, Россия, Санкт-Петербург, ул. 2-Советская, д. 16. Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии. Тел.: +7(812)717-35-82; E-mail: kapustin.sergey@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1842-2730

Проф. Савенкова Надежда Дмитриевна, д-р мед. наук
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет, кафедра факультетской педиа-
трии, заведующая кафедрой. Тел.: +7(812)416-52-86; E-mail:
Savenkova.n.spb@mail.ru ORCID: 0000-0002-9415-4785

About the authors:

Docent Evgene A. Pankov, MD, PhD

Affiliations: 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya st. 2.
Saint-Petersburg State Pediatric Medical University 2, docent of
the Department of faculty Pediatrics. Phone: +7(812)416-52-66;
E-mail: pankov.md@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0498-5252

Docent Karina A. Papayan, PhD

Affiliations: 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya st. 2.
Saint-Petersburg State Pediatric Medical University 2, associate
professor of the faculty of pediatrics. Phone: +7(812)416-52-66;
E-mail: papayan@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-8692-0315

Prof. Sergey I. Kapustin, Doctor of Biological Sciences

Affiliations: 191024, Russia, St. Petersburg, 2-Sovetskaya st. 16.
Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology.
Phone: +7(812)416-52-66; E-mail: papayan@inbox.ru. ORCID:
0000-0001-8692-0315

Prof. Nadezhda D. Savenkova, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya st. 2.
Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Head of the
Department of Faculty Pediatrics. Phone: +7(812)416-52-86;
E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru ORCID: 0000-0002-9415-
4785

Поступила в редакцию: 20.12.2019

Принята в печать: 19.03.2020

Article received: 20.12.2019

Accepted for publication: 19.03.2020

© Редакция, 2020
УДК 618.252-06 : 616.5-002.525.2

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-95-96

КРУГЛЫЙ СТОЛ АССОЦИАЦИИ НЕФРОЛОГОВ

NEPHROLOGY ASSOCIATION ROUND TABLE

Для цитирования: Круглый стол Ассоциации нефрологов. *Нефрология* 2020;24(3):95-96. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-95-96
For citation: Nephrology Association round table. *Nephrology* (Saint-Petersburg) 2020;24(3):95-96. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-95-96



Выступление главного редактора журнала «Нефрология», проф. А.В. Смирнова

В рамках объединенного съезда Научного общества нефрологов России и Ассоциации нефрологов 1 ноября 2019 года был проведен Круглый стол Ассоциации нефрологов:

«Журнал «Нефрология» – специализированное научно-практическое издание для врачей-нефрологов всех регионов России».

В ходе данного мероприятия редакционной коллегией и участниками Круглого стола были обсуждены перспективы развития журнала «Нефрология» как специализированного издания для врачей и ученых в области нефрологии. Помимо членов Редакции журнала, в Круглом столе приняли участие ученые-нефрологи различных регионов России и других стран.

С краткими докладами и предложениями выступили ответственные редакторы журнала – проф. М.М. Батюшин и проф. Н.Д. Савенкова:

М.М. Батюшин (г. Ростов-на-Дону) (ответственный за ежегодный выпуск № 5 журнала «Нефрология»)

«Возможности активизации научно-исследовательской работы в Южном ФО путем расши-

рения возможностей публикации результатов исследований в специальном выпуске журнала»

С 2013 года одним из шести выпусков журнала «Нефрология» стал тематический выпуск, ежегодно №5, где публикуются работы ученых-нефрологов Южного Федерального Округа России. Нефрология Юга нашей страны активно развивается как в консервативном, так и в диализном направлениях, открываются новые нефрологические центры, развивается трансплантация почки, внедряются методы морфологической диагностики нефропатий. В последние годы получили развитие исследования в области клеточной и системной регуляции процессов воспаления и фиброза при нефритах, саркопении, анемии и сердечно-сосудистого ремоделирования у больных на заместительной почечной терапии. В исследованиях четко прослеживается тенденция к активному исследованию почечной патологии у детей. Только в стенах Ростовского ГМУ за последние десять лет были защищены 22 диссертации и опубликованы более 200 научных статей по проблемам нефрологии. Приятно отметить, что флагманом в распространении научных знаний в сфере патологии почек для ученых Юга России на протяжении всех этих лет являлся журнал «Нефрология» – ведущее печатное научное издание нефрологов России. В дни съезда коллектив журнала остается с нами, представляя на своих страницах результаты последних исследований научных коллективов Юга России. Надеемся на то, что дальнейшее сотрудничество с редакционной коллегией и редакционным советом журнала «Нефрология» будет, как и прежде, способствовать приобретению и распространению новых знаний в области патологии почек.

Н.Д. Савенкова (Санкт-Петербург) (ответственный редактор ежегодного выпуска №3 журнала «Нефрология»)

«Опыт оптимизации научно-исследовательской работы в области педиатрической нефрологии путем расширения публикационной ак-

тивности всех регионов России в специальном выпуске журнала»

С 2012 года выходит в свет тематический выпуск журнала «Нефрология» (который входит в «Перечень российских научных рецензируемых журналов», в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций), посвящен педиатрической нефрологии, что оптимизировало публикационную активность авторитетных и молодых ученых, выполняющих диссертации ученой степени д.м.н., к.м.н. Такой вариант ежегодного узкоспециализированного тематического издания дает возможность в одном выпуске журнала сосредоточить последние научные достижения и нововведения в клинической педиатрической практике в области нефрологии. В качестве авторов журнал объединяет педиатров-нефрологов всех регионов России, что делает данный выпуск уникальным. Так, авторами последнего выпуска в 2019 году стали ведущие ученые, нефрологи-педиатры Москвы, Санкт-Петербурга, Оренбурга, Воронежа, Беларуси, Азербайджана, Узбекистана. Этот аспект представляется крайне важным для развития педиатрической нефрологии в целом, позволяет сориентироваться в данной научной области и оптимизировать научно-исследовательскую работу, проводимую педиатрами-нефрологами в России. В специальности педиатрическая нефрология существуют актуальные проблемы и, порой, спорные вопросы, касающиеся подходов к классификации, алгоритмов диагностики и лечения хронической болезни почек и острого повреждения почек у новорожденных, детей и подростков. В тематическом выпуске обсуждаются актуальные проблемы педиатрической нефрологии: гломерулонефрита, нефротического синдрома, ренальных васкулитов, наследственных тубулопатий и редких синдромов, кистозов почек, обструктивных нефропатий, нефрогенной артериальной гипертензии, инфекций мочевой системы, трансплантации почки и пути их решения. Некоторые аспекты детской нефрологии, например, достижения в области генетически обусловленных заболеваний почек, подоцитопатий, тубулопатий, подходы к ведению таких пациентов, могут быть взяты на вооружение и взрослыми нефрологами. Ежегодный тематический выпуск журнала востребован читателями. Мы стремимся к тому, чтобы публикации по педиатрической нефрологии охватывали интересы ученых и клиницистов, практических педиатров-нефрологов, специалистов по заместительной почечной терапии.

С короткими сообщениями выступили:

М.С. Храброва (Санкт-Петербург) (ответственный секретарь журнала)

«Журнал “Нефрология” в социальных сетях и интернете»

Ответственный секретарь журнала «Нефрология» М.С. Храброва кратко изложила результаты распространения материалов журнала в социальных сетях и интернете. Важным направлением развития журнала является создание электронного издания, доступного на официальном сайте журнала, – journal.nephrolog.ru. На текущий момент на сайте журнала размещены максимально полная информация о целях и задачах журнала, редакционной коллегии, правила для авторов, а также полный контент журнала в различных цифровых форматах (pdf и html), начиная с самого первого выпуска. Архив открыт любому посетителю журнала без ограничений за исключением выпусков последних двух лет, а подписчикам журнала контент доступен полностью. В скором времени для членов Ассоциации нефрологов России будет доступна подписка на электронное издание через сайт Ассоциации (www.rusnephrology.org) при подтверждении членства. С осени 2019 года стала функционировать страница журнала на сервере [facebook.com \(@journal.nephrolog\)](https://www.facebook.com/@journal.nephrolog). На данном ресурсе публикуются новости журнала, краткая информация о новых публикациях.

А.В. Смирнов (Санкт-Петербург) (Главный редактор журнала)

Заключительное слово «Перспективы журнала “Нефрология” как единого специализированного издания для нефрологов России»

В своем заключительном слове главный редактор журнала проф. А.В. Смирнов сообщил о перспективах журнала в международном научном пространстве. Журнал провел большую подготовку, направленную на начало индексирования издания в таких международных базах данных, как Scopus и Web of Science. Подготовка журнала включала как работу над политикой издания, обновление состава редакционной коллегии и редакционного совета, так и приведение печатной версии и сайта журнала к международным стандартам. Главный редактор выразил уверенность в том, что в настоящее время журнал является уникальным в своем роде изданием в России, посвященном нефрологической науке, что, безусловно, один из факторов, делающих журнал интересным для авторов и рецензентов России и других стран.

Поступила в редакцию: 27.01.2020

Принята в печать: 19.03.2020

Article received: 27.01.2020

Accepted for publication: 19.03.2020

© М.М. Парастаева, О.Н. Береснева, 2020
УДК 612+7(092) Павлов

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-97-106

*М.М. Парастаева, О.Н. Береснева**

И.П. ПАВЛОВ В ЖИЗНИ И РУССКОМ ИСКУССТВЕ XX ВЕКА. (К 170-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

Научно-исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Работа посвящена 170-летию со дня рождения выдающегося физиолога И.П. Павлова. Отражены некоторые моменты его научной деятельности и биографии. Особое внимание уделено образу И.П. Павлова в произведениях русских художников и скульпторов – современников ученого.

Ключевые слова: история медицины, физиология, И.П. Павлов

*M.M. Parastaeva, O.N. Beresneva**

I.P. PAVLOV IN LIFE AND RUSSIAN ART OF THE XX CENTURY. (TO THE 170-TH ANNIVERSARY)

Research Institute of Nephrology, First Pavlov St. -Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The work is dedicated to the 170th anniversary of the outstanding physiologist I.P. Pavlova. Reflected some points of his scientific activities and biographies. Particular attention is paid to the image of I.P. Pavlova in the works of Russian artists and sculptors – contemporaries of the scientist.

Keywords: history of medicine, physiology, I.P. Pavlov

Для цитирования: Парастаева М.М., Береснева О.Н. И.П. Павлов в жизни и русском искусстве XX века. (К 170-летию со дня рождения). *Нефрология* 2020;24(3):97-106. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-97-106

For citation: Parastaeva M.M., Beresneva O.N. I.P. Pavlov in life and russian art of the XX century. (To the 170-th anniversary). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(3):97-106. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-97-106

Я был, есть и останусь русским человеком,
сыном Родины, ее жизнью прежде всего
интересуюсь, ее интересами живу,
ее достоинством укрепляю свое достоинство.

И.П. Павлов

26 сентября 2019 г исполняется 170 лет со дня рождения Ивана Петровича Павлова – выдающегося русского ученого-физиолога, лауреата Нобелевской премии. Его именем названы улицы во многих городах России, его имя носят научно-исследовательские институты и учебные заведения, в том числе и наш Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет. «Он изумительно целостное суще-

ство, созданное природой как бы для познания самого себя», – писал о Павлове А.М. Горький, – «научная деятельность составляла для него смысл существования на земле, поглощала всю его жизнь, которая сливалась с работой «до полной невозможности их разделить» [1]. И.П. Павлов своим трудом заслужил вселенскую славу не столько себе, сколько своей Родине.

Жизненный путь И.П. Павлова – путь новатора русской физиологии. В одном лице с удивительной гармонией сочетались черты богатой человеческой натуры, подобную которой трудно найти среди других творцов экспериментальных наук. Без преувеличения можно сказать, что история естествознания не знает второго примера, когда

*Береснева О.Н. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корпус 54. Научно-исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Тел.: +7(812)346-39-26; E-mail: beresnevaolga@list.ru. ORCID: 0000-0002-7532-2405

*Beresneva O.N. 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Research Institute of Nephrology, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University. Phone: +7(812)346-39-26; E-mail: beresnevaolga@list.ru. ORCID: 0000-0002-7532-2405

ученый смог завершить свою жизнь, как бы ни была она продолжительна, созданием новой области науки. Открытые И.П. Павловым в зрелом возрасте законы относятся к явлениям психической жизни животных и человека, в поисках объяснений которых терпели неудачу многие исследователи. Физиология допавловского периода в своих экспериментальных работах стояла далеко в стороне от исследований психических процессов, и даже постановка вопроса о возможности естественно-научной трактовки этих явлений казалась невероятной. Бездна поиска законов душевной деятельности выразил один из немецких естествоиспытателей прошлого столетия Э.Г. Дюбуа-Реймон (1818–1896) следующей фразой: «*ignorabimus*» – «не будем знать», пытаясь постулировать метафизическую природу психических процессов и недоступность для научного познания тех явлений, которые протекают в животном организме выше уровня спинного мозга [2].

И.П. Павлов поставил на научную основу учение о нервной регуляции основных процессов животного организма, создав науку о высшей нервной деятельности. Термин «высшая нервная деятельность» был также впервые введен в науку И.П. Павловым, считавшим его эквивалентным понятию «психическая деятельность». Все формы психической активности, включая мышление и сознание человека, И.П. Павлов считал элементами высшей нервной деятельности. Это грандиозное по своему значению движение науки вперед произошло благодаря трудам русского физиолога в достаточно короткий срок – всего 15–20 лет. В прошлом было немало выдающихся ученых, чьи успехи даже в одной определенной области науки были признаны обществом, в лучшем случае, к концу их жизни, а как правило – только посмертно. Иван Петрович дважды в жизни был свидетелем признания результатов своей научной деятельности. И.П. Павлов стал основателем двух разделов физиологии – пищеварения и головного мозга, сыгравших и продолжающих играть выдающуюся роль в теории и практике медицины, биологии и психологии. Золотой фонд фактов, установленных им при изучении животного организма, приобрел также первостепенное значение для дальнейшего развития естествознания [3]. Один из крупнейших физиологов XX века, кембриджский профессор Джозеф Баркрофт в предисловии к русскому переводу своей книги «Основные черты архитектуры физиологических функций» (1937) написал следующие слова: «Велик долг мировой физиологии перед русской наукой. Таково ощущение,

которое руководит моим сознанием, когда я пишу настоящие строки в надежде, что советские биологи могут найти крупицу ценного под обложкой этой книги. Я слишком хорошо отдаю себе отчет в том, что мой небольшой труд не в состоянии сколько-нибудь заметно уменьшить долг, но мне хотелось бы думать, что он составит нечто вроде “символического платежа”, как признание того, что мы должны» [4]. Эти слова физиолога Великобритании выражали признание роли русской физиологической школы, которое разделяли и другие физиологи мира. Труды И.П. Павлова по физиологии пищеварения были удостоены Нобелевской премии в 1904 году. К этому времени Ивану Петровичу было 55 лет. Это был маститый ученый. Однако тремя годами раньше он начал как бы все заново, приступив к изучению функции головного мозга. В последний период своей жизни Павлов был поглощен идеями в новой для него области науки – исследования патологической физиологии человека, в частности психических его заболеваний. И.П. Павлов создал экспериментальную научную школу: несколько сот непосредственных учеников (только по условным рефлексам при его личном участии работали 200 научных сотрудников), тысячи последователей – научных внуков и правнуков – «павловцев», экспериментаторов нового типа. «Мы живем в такое время, когда еще свежи воспоминания об И.П. Павлове, когда все письменные документы о его жизни могут быть оценены многими через призму личного восприятия его изумительных дерзаний в науке и его блестящих высказываний на лабораторных средах, – писал П.К. Анохин, – и мне всегда казалось, что наш долг, долг учеников Павлова, заключается в том, чтобы не потерять истинного многокрасочного облика этого замечательного человека для истории науки. Все сказанное с очевидностью доказывает, истинная и окончательная научная биография И.П. Павлова должна стать в конце концов коллективным трудом его учеников» [5].

Вся научная деятельность И.П. Павлова связана с нашим городом, но родился он в Рязани в 1849 году в семье священника. Несколько поколений его предков служили церкви. Это были «...низшие члены церковного причта, то есть все дьячки да пономари», – писал И.П. Павлов в своей автобиографии. Следует отметить, что родословная семьи Павловых характерна для большинства представителей среднего русского духовенства XIX в. По утвердившимся традициям служителей церкви предназначать своим сыновьям только духовную карьеру предки любого

священника неизбежно оказывались церковными служителями того или иного ранга. Соблюдали и другую не менее прочную традицию – женить сыновей церковников только на дочерях церковников. Семья Павловых следовала этому обычаю. Глава семьи, отец Ивана Петровича, Петр Павлов родился в 1823 году в семье дьячка села Кривополянье Ранненбургского уезда Рязанской губернии. Должность дьячка была второразрядной, но село славилось торговлей, приход церкви считался богатым и по сравнению с другими селами давал обеспеченное существование. Однако большой семье средств не хватало, поэтому основным промыслом для обеспечения семьи были огородные работы. Отец Ивана Петровича интересовался своей родословной. Он установил преемственность от одного предка к другому, вплоть до крепостного бесфамильного мужика Павла, который и дал начало фамилии Павловых. Сын Павла уже имел фамилию, это был Мокей Павлов – первый носитель фамилии Павловых. Сын Мокея – Архип Павлов служил пономарем в сельской церкви, а сын Архипа – Дмитрий, дед Ивана Петровича, был дьячком церкви в селе Кривополянье. Дед И.П. Павлова дал своим сыновьям семинарское образование. Все три сына окончили духовную семинарию. Отец Ивана Петровича любил читать книги и любовь к чтению привил своим детям. Это было не просто чтение для развлечения, это было деловое отношение к книге. Полную противоположность отцу семейства, как оплоту спокойствия и уравновешенности, представляла мать Варвара Ивановна. Выйдя из семьи рязанского священника, она росла в то время, когда в России считали еще ненужным давать образование девушкам. Именно поэтому Варвара Ивановна не получила образования. Мать И.П. Павлова отличалась веселым характером. Периодически она проявляла раздражительность, которая в зрелом возрасте перерастала в необычайную вспыльчивость, доходившую часто до иступления. Причиной этому было нервное расстройство, развившееся у нее в результате первых трех родов. Однако при всей своей нервозности и недостатке образования Варвара Ивановна души не чаяла в своих сыновьях.

Отец Ивана Петровича мечтал о том, чтобы сын посвятил себя церкви. Поначалу судьба Ивана Павлова так и складывалась. В 1860 году в возрасте 11 лет он поступил в церковное приходское училище, а после его окончания – в местную духовную семинарию, которую впоследствии вспоминал с благодарностью. «Вообще в семинарии того времени (не знаю, что потом) было то, чего

так не доставало печальной памяти толстовским гимназиям (и теперешним, кажется, тоже) – возможность следовать индивидуальным умственным влечениям. Можно было быть плохим по одному предмету, выдвигаться по-другому – и это не только не угрожало вам какими-либо неприятностями до увольнения включительно, а даже привлекало к вам особенное внимание: не талант ли?» [6].

И.П. Павлов любил Рязань, любил ее глубоким чувством русского человека. Для него она была символом одной из самых замечательных страниц истории древней России. Особенно дорог Ивану Петровичу в Рязани был домик, в котором он провел первые пятнадцать лет своей жизни (рис. 1).

По внешнему виду домик представлял собой тип стандартных строений, которыми были богаты русские провинциальные города в середине прошлого столетия: резные деревянные украшения, обрамляющие окна, двери и крышу и неизменная низенькая надстройка над домом, получившая название «светелки» – предмет особенного внимания И.П. Павлова. В этой маленькой светелке он провел детство, пережил период юношеских увлечений, приведших его в Петербургский университет, и уже через много десятков лет, за несколько месяцев до смерти, он пришел сюда же, в эту маленькую комнатку, чтобы еще раз пережить картины далекого прошлого. В этом домике, как он сам говорил, «вчерне» наметилась его жизнь. Этот домик был колыбелью его глубокой любви к родине, здесь зародились истоки его преданности родной земле, его упорного стремления возвеличить ее своими трудами. Очень точно выразил любовь к родному городу, его деревянным домикам в своем стихотворении другой уроженец Рязани – С. Есенин:

«Низкий дом с голубыми ставнями,
не забыть мне тебя, никогда, –
Слишком были такими недавними
отзвучавшие в сумрак года.
До сегодня еще мне снится наше поле, луга и лес,
Принакрытые сереньким ситцем
этих северных бедных небес».

Поступление в 1870-м году в Петербургский университет на естественное отделение физико-математического факультета для семинариста И.П. Павлова было поворотным моментом. И.П. Павлов избрал главной специальностью физиологию животных и добавочной – химию. Он становился на путь осуществления своих жизненных идеалов, его надежда стать в ряды передовых людей России делалась реальной. Семинария дала

И.П. Павлову неудовлетворенность патриархальным бытом. У него возникло стремление к изучению природы человека, правда, еще не наполненное тем конкретным жизненным содержанием, которое могло бы мечты перевести в действительность. Одно дело – неопределенное стремление заниматься естествознанием, другое дело – конкретный путь, полный труда. Никакое стремление к науке никогда не даст успеха в жизни, если оно не укреплено повседневной работой, напряженным трудом и изобретательностью. Все эти качества И.П. Павлов развил в университете [3].

И.П. Павлов в качестве студента-естественника стал работать в физиологической лаборатории университета, где велась работа в различных отделах физиологии и гистологии под руководством профессора Ф.В. Овсянникова. В лаборатории также выполняли исследования в области пищеварительных желез. Надо отметить, что в тот период, когда И.П. Павлов проводил свои эксперименты по нервной регуляции функции поджелудочной железы, закончил свою работу по иннервации поджелудочной железы студент Лебедев. Работа Лебедева относится к числу забытых: на нее нет ссылки даже в полной сводке работ по физиологии пищеварительных желез Б.Бабкина. Однако именно Лебедев первым доказал, что симпатический нерв является секреторным для поджелудочной железы. Эта историческая деталь указывает на то, что Иван Павлов в лаборатории университета начал свои работы не на пустом месте. В университете будущий великий ученый имел возможность ознакомиться со всеми направлениями работ русских физиологов. Огромное впечатление на студентов-физиологов в то время производил профессор И.Ф. Цион. Особенно поражала учеников его артистическая способность ставить опыты. Под руководством И.Ф. Циона Иван Павлов сделал первую физиологическую работу, и он запомнил своего учителя на всю жизнь.

Позже (в 1875 году), уже получив степень кандидата естественных наук, И.П. Павлов поступил на III курс медико-хирургической академии. Он хотел впоследствии, имея степень доктора медицины, стать профессором кафедры физиологии. Переходя в академию, И.П. Павлов должен был работать ассистентом у И.Ф. Циона, но того изгнали из академии. Многие годы (до получения профессуры) Иван Петрович проработал в лаборатории при клинике С.П. Боткина. Только на 41-м году жизни И.П. Павлов получил собственную лабораторию и теперь даже не одно, а сразу два места: профессора фармакологии (впоследствии

физиологии) в Военно-медицинской академии и заведующего физиологическим отделом в Институте экспериментальной медицины.

И.П. Павлов стал проповедником экспериментального метода в области медицины: «Только пройдя через огонь эксперимента, вся медицина станет тем, что должна быть, то есть сознательной, а следовательно, всегда и вполне целесообразно действующей...» [7]. Кроме того, именно Иван Петрович ввел в практику физиологических исследований хронические эксперименты как на интактных животных, так и на животных, прооперированных и проживших после операции определенное время. Он занимается разработкой новых методов исследования поджелудочной железы и публикует результаты своих изысканий по наложению постоянной фистулы поджелудочной железы. А.Ф. Самойлов, один из учеников И.П. Павлова, в речи, посвященной 75-летию юбилею Иван Петровича, говорил: «Я был свидетелем разработки операции так называемого маленького желудка. Я помню, как очаровала меня смелость и вера И.П. в правильность задуманного им операционного плана. На первых порах операция не удавалась, было загублено около 30 больших собак, было затрачено без результата много трудов, много времени, почти полгода, и малодушные уже теряли бодрость. Мне припоминается, что некоторые профессора родственных физиологии дисциплин утверждали, что эта операция не может и не будет иметь успеха, потому что расположение кровеносных сосудов желудка противоречит идее операции. Над такими заявлениями Иван Петрович смеялся и хохотал так, как умеет хохотать только один Иван Петрович: еще несколько усилий – и операция стала удаваться» [7]. Работа И.П. Павлова в области физиологии пищеварения и была отмечена в 1904 году премией Нобеля. И.П. Павлов был единственным в то время нобелевским лауреатом среди ученых России. Позже ее получил еще один русский – И.И. Мечников (в 1908 году). Мир признал И.П. Павлова великим физиологом. Студенты Кембриджского университета, ранее преподнесшие Ч. Дарвину игрушечную обезьяну, подарили И.П. Павлову игрушечную собачку с многочисленными фистульными трубками во время присуждения ему степени почетного доктора Кембриджского университета.

И.П. Павлов считал свою жизнь удавшейся. В своих воспоминаниях он отмечал: «Я получил высшее, что можно требовать от жизни, – полное оправдание тех принципов, с которым вступил в жизнь. Мечтал найти радость жизни в умственной

работе, в науке – и нашел, и нахожу его там. Искал в товарищи жизни только хорошего человека – и нашел его в моей жене Серафиме Васильевне, урожденной Карчевской, терпеливо переносившей невзгоды нашего допрофессорского житья, всегда охранявшей мое научное стремление и оказавшейся столь же преданной на всю жизнь нашей семье, как я – лаборатории» [6]. Иван Павлов познакомился со своей будущей женой Сарой (так ее звали домашние) в конце 1870-х годов (рис. 2). Серафима Васильевна привлекла его внимание восторженным восприятием Шекспира. Иван Павлов тоже был большим почитателем творчества Шекспира. На этой почве они и сошлись. Иван Петрович был неумный и горячий спорщик, причем он был очень находчив, – вспоминала потом жена ученого. В письмах к Серафиме И.П. Павлов изложил «программу» своей жизни и будущей научной деятельности.

Его послания представляли своего рода газету в письмах, которая сначала выходила под названием «Попался», а затем – «Чудны дела твои, господи». Каждая «газета» состояла из большой статьи, фельетона, пьесы и даже объявлений. Одно из них гласило: «Потеряно сердце, нашедший может получить половину (И.П.)». Дело шло к свадьбе. Однако родители Ивана Петровича не одобряли его брака с курсисткой-бесприданницей. Отец, рязанский священник, не одобрял и то, что сын пошел в науку. Мать Варвара Ивановна, души не чаявшая в Иване, своем первенце, нашла ему невесту с хорошим приданным. Но сын оказался неумолим, он мечтал только о браке по любви и хотел найти в жене друга, способного помочь в самоусовершенствовании. Тридцатилетнему И.П. Павлову казалось, что его характер сложился и начал «костенеть». В письме к двадцатилетней невесте Саре он писал: «Вот почему так крепко держусь за тебя моим сердцем и мыслию. Не больше ли изменюсь и сам в хорошую сторону, имея приятелем, женой близкого человека, которому предстоит еще такое большое развитие» [8]. Свадьба состоялась. Оба супруга очень любили друг друга, но оказались к семейной жизни неподготовленными. Они заключили соглашение: ничто не должно отвлекать Ивана Петровича от научной работы. Гостей принимать только по субботам, а самим выходить «в люди» – на концерты, в театры, в гости – только по воскресеньям. Все остальное время – научные занятия. Первое время супруги жили очень скромно, если не сказать бедно. Денег не хватало даже на посуду и мебель. Только любовь служила лекарством от бытовых

невзгод. Однако спокойного семейного счастья не получилось. Умер их первенец. Мальчик родился здоровым и ничто не предвещало беды. Во время отпуска И.П. Павлов отдыхал вместе с семьей в деревне, а когда уехал, через несколько дней ребенок заболел и умер. И.П. Павлов винил во всем себя. Вернувшись в Петербург, Сара тяжело переживала потерю. Павлов обратился к С.П. Боткину, своему учителю и покровителю, и тот вылечил жену ученого. На следующий год они с женой отправились за границу – по научным делам Ивана Петровича. В Бреславле в октябре 1884 года у Павловых родился сын Владимир. Всего же у Павлова было четверо детей: Владимир, Вера, Виктор и Всеволод. Вообще, история жизни Ивана Петровича Павлова – это рассказ не только о научной деятельности, но и о семье. В семье он не позволял себе не излишней горячности, ни резких выражений, чем грешил на работе. Семья помогала ему преодолевать все жизненные невзгоды и служебные неурядицы, служила надежным тылом в жизненной борьбе [3].

Однако не только ученики и соратники оставили нам воспоминания о И.П. Павлове. Его образ нашел отражение и в произведениях русских художников и скульпторов, которые лично были знакомы с выдающимся физиологом. Каким же видели ученого его творческие современники, какие грани характера И.П. Павлова раскрывают перед нами их произведения?

Самыми известными являются портреты, написанные М.В. Нестеровым. Первая встреча И.П. Павлова и М.В. Нестерова произошла в 1930 году на квартире ученого на Васильевском острове. В своих воспоминаниях художник отмечал: «Я был сразу им покорен, покорен навсегда... Иван Петрович был донельзя самобытен, непосредствен. Этот старик 81 года был “сам по себе” – и это “сам по себе” было настолько чарующе, что во мне исчез страх перед неудачей, осталась лишь неугомонная жажда написать этого дивного старца» [9]. Во время работы над портретом перед М.В. Нестеровым постепенно раскрывался характер ученого, и он писал своей дочери О. ШрETER, что лицо И.П. Павлова напоминает ему в какие-то моменты лицо Л.Н. Толстого.

На первом портрете художник изобразил ученого за чтением книги на террасе дома в Колтушах (рис. 3). Взгляд Ивана Петровича сосредоточен, сквозь строчки он беседует с автором произведения. Лицо ученого овеяно мягким сиянием лета. И.П. Павлову портрет понравился, однако М.В. Нестеров остался недоволен. Он хотел пере-



Рисунок 1. Дом семьи Павловых в Рязани.
Figure 1. The Pavlov family in Ryazan.

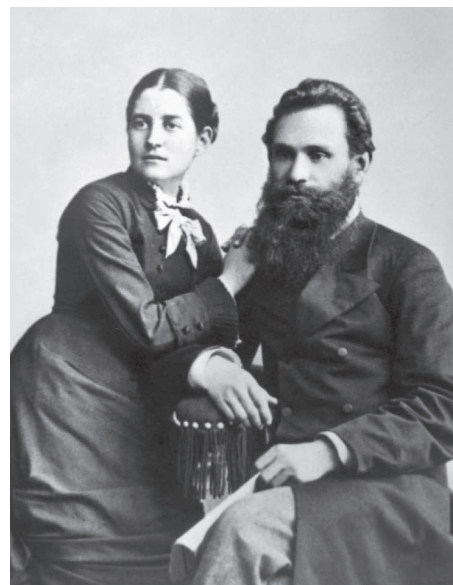


Рисунок 2. И.П. Павлов и С.В. Карчевская (1881).
Figure 2. I.P. Pavlov and S.V. Karchevskaya (1881).

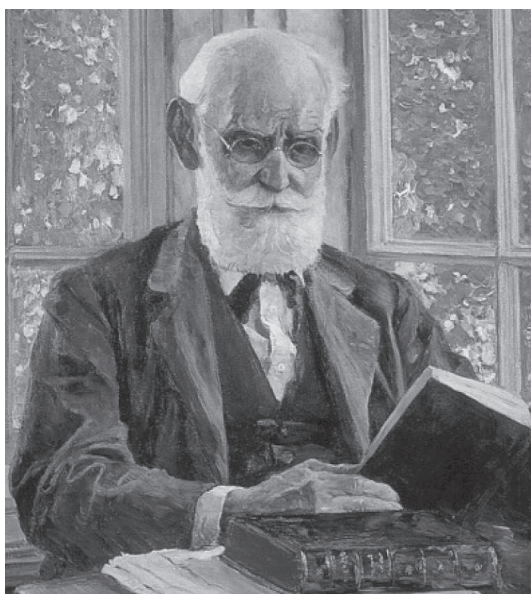


Рисунок 3. М.В. Нестеров. Портрет И.П. Павлова. Слева – 1930 г. (ГТГ), справа – 1935 г. (ГТГ).
Figure 3. M.V. Nesterov. Portrait of I.P. Pavlova. On the left – 1930 (Tretyakov Gallery); on the right – 1935 (State Tretyakov Gallery).

дать нечто большее: «Я мог тогда уже видеть иного Павлова, более сложного, в более ярких его проявлениях, я видел, что необходимо написать другой портрет этого замечательного человека» [9].

В 1935 году художник пишет второй портрет Ивана Петровича (рис. 3).

Его модели в то время было 85 лет. Работая в Колтушах, М.В. Нестеров наблюдал ученого и в момент беседы, и во время экспериментов или отдыха. М.В. Нестерова восхищали прямота и честность И.П. Павлова, его увлеченность всем,

к чему он прикасался, дух экспериментатора, ясный ум ученого. Художник смог выявить главное в человеке – силу духа, энергии. Многие коллеги И.П. Павлова отмечали, что Иван Петрович мнение свое выражал горячо, отстаивал с юношеским пылом. На портрете И.П. Павлов как бы спорит с невидимым собеседником. М.В. Нестеров выразил творческую силу человеческого разума, красоту и значительность личности – созидающей и действующей. Его руки, сжатые в кулаки, опущены на листок с графиком работы. За эти его кула-

ки – сильные и властные художник опасался: они ему были необходимы для раскрытия характера модели, но «кто же изображает великого ученого с кулаками?». В своих воспоминаниях М.В. Нестеров писал: «Самым рискованным в моем портрете были два положения: темный силуэт головы на светлом фоне и руки, сжатые в кулаки. Жест характерный, но необычный для портрета вообще, да еще столь прославленного и старого человека, каким был Иван Петрович... Но, когда я, колеблемый сомнениями, хотел «жест» заменить иным положением рук, все запротестовало, и я, подчиняясь внутреннему велению и желанию окружающих, остановился на этой своей первоначальной мысли» [9]. Действительно, этот жест – есть пластический сгусток характера и темперамента ученого. И.П. Павлов на портрете – воинствующий борец, каким он и был до конца своей жизни.

И.П. Павлов написан в профиль, но его фигура неразрывно связана с пейзажем за окном веранды. Фон понравился Ивану Петровичу, так как все, что вошло в него, было воплощением мечтаний последних лет его жизни. За светло-голубой верандой, где сидит И.П. Павлов, виден городок (Колтуши) – белые дома с черепичными крышами. За ним расстилается типичный пейзаж окрестностей Петербурга с темно-серой полоской неба на горизонте. Бледный свет ранней осени проникает на веранду. Он превращает серый костюм И.П. Павлова и белую скатерть стола в почти сиреневые. Солнечным светом согреты и белые звездочки «убора невесты» – скромного цветка в простом горшке.

Не прошло года после написания портрета, как И.П. Павлов скончался. После его смерти М. Нестеров написал третий портрет великого физиолога – литературный. И без этого литературного портрета не обходится ни одна книга о И.П. Павлове – ученом и человеке.

Теперь пришло время рассказать о том, как создавал скульптурный портрет И.П. Павлова С.Т. Конёнков. Летом 1929 г. в Нью-Йорке проходил международный конгресс физиологов. Друг семьи скульптора доктор Фёдор Левин – любимый ученик академика И.П. Павлова – привел ученого в дом С.Т. Конёнкова. Они сразу нашли общий язык. Мир искусства не был чужд физиологу. В детстве он зачитывался книгами Жюль Верна. Пушкин, Толстой и Шекспир были его любимыми писателями. И.П. Павлов прекрасно знал русские сказки и прибаутки, свою маленькую внучку сравнивал со Снегурочкой. С.Т. Конёнков вспоминал слова ученого: «А вы знаете, моя маленькая

внучка удивительно похожа на Снегурочку. Мы ее и называем Снегурочкой. А какая она хрупкая и нежная... Вот-вот растает, как Снегурочка» [10]. Иван Петрович часто вспоминал и родную Рязань, заливные луга над Окой, картину Левитана «Над вечным покоем...». Иван Петрович вместе с сыном коллекционировал картины русских художников, в основном передвижников. В его собрании были работы Репина, Сурикова, Верещагина, Левитана, Семирадского, других художников. Однако И.П. Павлову больше нравились работы Владимира Маковского, а не Сурикова или Репина. Иван Петрович подробно рассказывал о своих любимых картинах, очень тонко говорил о мастерстве Поленова, В. Васнецова, о портретах В. Серова, вспоминал свою встречу с Репиным в Финляндии, тепло отзывался о художнике Ярошенко, который написал портрет его сына Владимира. И.П. Павлов считал, что «Мария с младенцем» Васнецова, которую он видел в Киевском соборе, – величайшее произведение, равносильное «Мадонне» Рафаэля. Действительно многие работы русских художников недооценены в полной мере, в том числе самобытная палитра В. Васнецова. Иван Петрович не скрывал симпатий и к древним русским иконописцам. Он так же был знатоком эпохи Возрождения, любил Тициана, считал, что дух Возрождения никогда не иссякнет, и с присущим ему юмором бичевал декадентские направления в искусстве. Ученый был врагом лжи и фальши не только в жизни, но и в искусстве. Кроме картин, И.П. Павлов собирал коллекцию бабочек. Он так же любил разводить цветы. Это увлечение ученый сохранил до конца жизни. Особое место на его грядках занимали левкои.

С первой встречи Иван Петрович поразил С.Т. Конёнкова своей простотой и непосредственностью. «В Павлова я влюбился с первого взгляда, – писал скульптор в своих воспоминаниях, – между мной и моей моделью сразу возникли сердечные отношения... У меня появилось ощущение, будто я давно знаю этого человека...» [10]. С.Т. Конёнкову удалось в скульптурном портрете Павлова сказать главное о человеке, передать проникновенность его умных и веселых глаз, выражающих выдающуюся силу ученого (рис.4). Но больше всего взволновали скульптора русская душа И.П. Павлова, его простота и откровенность.

Во время встречи они пили чай с медом и русским пасечником, проникшим в тайны природы, показался С.Т. Конёнкову и сам Иван Петрович. Земная мудрость, открытая и вместе с тем вла-

дение «высшей тайной» сквозят во взоре умных, проникающих глаз, в одухотворенных чертах лица. Скульптурный портрет, созданный С.Т. Конёнковым, – не стилизация под «старичка-полевичка», а только намек на русское происхождение одного из величайших ученых XX столетия. Нью-Йоркская встреча обернулась большой дружбой.

Работы Сергея Конёнкова и Михаила Нестерова взаимно дополняют друг друга, создавая вместе цельный образ великого ученого. В 1929 г. внимание скульптора привлекли и выразительные руки И.П. Павлова, которые позже были запечатлены на знаменитом портрете М. Нестерова. «Слова и интонации сливались с движением жилистых рук, – писал позже Сергей Тимофеевич, – это были руки хирурга ... руки трудового человека, необыкновенно пластичные, выразительные...» [10].

Русское искусство XX века не только сохранило для нас образ выдающегося физиолога, но и отдало дань уважения его питомцам, без которых невозможно было бы развитие мировой науки.

В 1890 году в Санкт-Петербурге был открыт первый в России научно-исследовательский медико-биологический центр – Императорский Институт экспериментальной медицины (ИЭМ). Его основателем и попечителем был принц А.П. Ольденбургский. Руководителем отдела физиологии, а с 1913 г. почётным директором института стал И.П. Павлов. За работы по физиологии, выполненные в стенах Института принца А.П. Ольденбургского, как часто называли в то время ИЭМ, ученый и получил Нобелевскую премию. Свои исследования И.П. Павлов и его ученики выполняли на животных, в частности на собаках. И независимо от наших взглядов на проблему использования животных в научных целях необходимо признать, что именно экспериментальные исследования позволили науке совершить существенный рывок вперед в начале XX века.

В августе 1935 г. на территории ИЭМ был открыт памятник Научным экспериментам или «Памятник собаке», как его теперь называют. Он был приурочен к открытию XV Международного конгресса физиологов. Известно, что для банкета для участников конгресса изготовили шоколадную собаку. Именно на собаках И.П. Павлов выполнил всемирно известные эксперименты в области пищеварения. Автор памятника – И. Ф. Безпалов, который был проектировщиком научного городка в Колтушах. Памятник, по мысли И.П. Павлова, должен был напоминать исследователям об их долге перед подопытными животными. Он представляет собой постамент, на котором находится

скульптура добермана-пинчера. Постамент обрамляют рельефы, изображающие научные эксперименты. Сколько бы его не называли «памятником собаке» – прежде всего это «памятник научным экспериментам». На постаменте с четырех сторон расположены барельефы с высказываниями Павлова. На одной стороне памятника изображено, как собака, вылизывая у своего сородича загноившуюся на шее рану после операции, спасает его от смерти (рис. 5). И.П. Павлов рассказывал, что до этого все собаки, подвергавшиеся такой операции, погибали.

На другом барельефе показано как собака, разломав штукатурку и сделав из нее пористую подстилку, подсказала ученым прием, благодаря которому истекающий из искусственного отверстия поджелудочный сок не разъедает брюхо собаки. На третьей стороне постамент изображены собака под хлороформной маской и цитата из работы Павлова: «Пусть собака помощница и друг человека с доисторических времен приносится в жертву науке, но наше достоинство обязывает нас, чтобы это происходило непременно и всегда без ненужного мучительства». Известно, что свои опыты И.П. Павлов проводил с учетом асептики, антисептики, под общим наркозом. Он не ставлял животных страдать. Однако противники вивисекций называли Ивана Петровича «палач», «мучитель». И.П. Павлов же говорил, что каждая операция проводится под наркозом, как человеку. После операции собаки прекрасно поправляются. Лишь «...в некоторых случаях, когда дело идет о малых дополнительных операциях на очень ценных животных и имеются какие-либо сомнения относительно абсолютной безопасности наркоза, разумнее причинить животному боль и доставить самому себе неприятность оперировать без наркоза» [11].

С «зелеными» физиолог имел давние счёты. Еще в 1903 г. ему пришлось заседать в комиссии по расследованию вопроса о злоупотреблении вивисекциями. Комиссия была образована в ответ на резолюцию военного министерства, наложенную на письмо (от 28 февраля 1903 г.) председатели Общества покровительства животных баронессы В.И. Мейендорф. Доклад баронессы назывался «О вивисекции, как возмутительном и бесполезном злоупотреблении во имя науки». Комиссия опровергла доводы противницы вивисекций в корректных тонах. И.П. Павлову показалось, этого мало, и он выступил с особым мнением, не сговывая себя в выборе выражений. «Когда я приступаю к опыту, связанному в конце концов

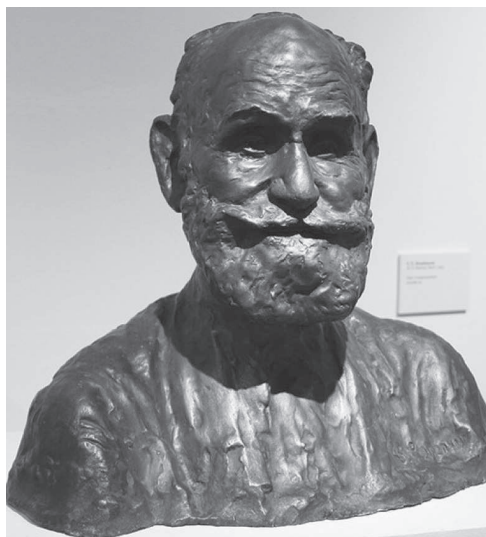


Рисунок 4. С.Т. Конёнков. И.П. Павлов. Бюст (1930 г.). Гипс тонированный, 40х48х24 (Мемориальный музей «Творческая мастерская С.Т. Конёнкова»).

Figure 4. S.T. Kononkov "I.P. Pavlov" Bust. 1930 tinted gypsum, 40x48x24 (Memorial Museum "Creative Workshop of S. T. Kononkov").



Рисунок 5. И.Ф. Безпалов. Памятник научным экспериментам (1935 г., Санкт-Петербург).

Figure 5. I.F. Bezpalov. Monument to scientific experiments (1935, St. Petersburg).



Рисунок 6. В.В. Лишев. Памятник И.П. Павлову (1951 г., Колтуши).

Figure 6. V.V. Lyshev. Monument I.P. Pavlov (1951, Koltushi).

с гибелью животного, я испытываю тяжелое чувство сожаления, что прерываю ликующую жизнь, что являюсь палачом живого существа...» [12]. Но лишь будучи «палачом» поневоле, во имя высокой цели можно испытывать подлинные нравственные терзания, которые и не могут понять «покровители животных» – не им судить физиологов! Таков главный смысл «особого мнения» ученого. О ложной «заботе» покровителей животных И.П. Павлов писал с негодованием: «Нет, это не высокое и благородное чувство жалости к страданиям всего живого и чувствующего; это одно из плохо замаскированных проявлений вечной вражды и борьбы невежества против науки, тьмы против света» [12].

И.П. Павлов написал большую работу – руководство к применению для проведения экспериментов на животных – «Общая техника физиологических опытов и вивисекций» (1910) – с двадцатью пятью рисунками, включающими зажимы для морд, вивисекционные столы. Некоторые инструменты изображены и на барельефах памятника.

Стройный, красивый пес на пьедестале не похож на жертву. Фистулы не торчат из брюха, и цела голова. Последствия ли экстирпации коры полушария головного мозга, психическое ли возбуждение слюнных желез или зависимость величины пищевых условных рефлексов от количества безусловного подкрепления – он не знает, что будут на нем изучать. Но результаты этих исследований человеку очень нужны... Иван Петрович очень любил

своих собак, даже писал им письма! Известны случаи, когда нужно было оперировать любимую собаку, и И.П. Павлов не мог делать это сам. Тогда он поручал операцию своим ассистентам.

В Колтушах тоже есть памятник И.П. Павлову и его четвероногому другу. Этот памятник знают немногие... Он создавался к 100-летию со дня рождения физиолога в 1949 году, однако был открыт только в 1951 г. Скульптор В. В. Лишев изобразил ученого в полный рост в хирургическом халате. Рядом с И.П. Павловым сидит доверчиво прижавшаяся к его ногам собака (рис. 6).

В заключение следует отметить, что имя И.П. Павлова – выдающегося ученого-физиолога – стало символом русской науки. Он прожил долгую и счастливую жизнь. Из 86 лет более 60 были отданы науке. Его учениками были Л.А. Орбели, П.К. Анохин, Э.А. Асратян и многие другие. В знак признания заслуг И.П. Павлова избрали «старейшиной физиологов мира». Идеи И.П. Павлова получили дальнейшее развитие в работах научных школ, созданных его учениками. Они нашли продолжение и в современных исследованиях новых поколений физиологов. Успешно реализуется в настоящее время и тезис И.П. Павлова о неразрывной связи физиологии и медицины, экспериментальных и клинических исследований.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Горький М. Из воспоминаний о И.П. Павлове. Очерк. *Правда* 1936;62
Gor'kij M. Izvospominanijol. P. Pavlove. Ocherk. *Pravda* 1936; 62. (In Russ.)
2. Дюбуа-Реймон ЭГ. О границах познания природы: семь мировых загадок. URSS, 2010;5–69
Dyubua-Rejmon EG. *O graniczaxpoznanijaprirody: sem' mirovy'xzagadok*. URSS, 2010;5–69. (In Russ.)
3. Асратян ЭА. Иван Петрович Павлов. Жизнь, творчество, современное состояние учения. Наука, М., 1974;13–116
Asratyan EA. *Ivan Petrovich Pavlov. Zhizn', tvorchestvo, sovremennoe sostoyanie ucheniya*. Nauka, M., 1974;13–116. (In Russ.)
4. Баркрофт Д. Основные черты архитектуры физиологических функций. Биомедгиз, М., 1937;3–5
Barkroft D. *Osnovny'e cherty arxitektury fiziologicheskix funkcij*. Biomedgiz, M., 1937;3–5. (In Russ.)
5. Анохин П.К. Иван Петрович Павлов. Жизнь, деятельность и научная школа. АН СССР, М.-Л., 1949;6
Anoxin PK. *Ivan Petrovich Pavlov. Zhizn', deyatel'nost' inauchnayashkola*. AN SSSR, M.-L., 1949;6. (In Russ.)
6. Павлов И.П. Избранные произведения. Акад. наук, М., 1949;1–6
Pavlov IP. *Izbranny'e proizvedeniya*. Akad. nauk, M., 1949;1–6. (In Russ.)
7. Голиков Ю.П., Ланге К.А. И.П. Павлов: PRO ET CONTRA. Антология. РХГИ, СПб., 1999;308–324
Golikov YuP, Lange KA. *I.P. Pavlov: PRO ET CONTRA. Antologiya*. RXGI, SPb., 1999;308–324. (In Russ.)

8. Письма Павлова к невесте. Москва 1959;10:155–181
Pis'ma Pavlova k neveste. *Moskva* 1959;10:155–181 (In Russ.)
9. Нестеров МВ. Давние дни. Встречи и воспоминания. М., 1959;328–330
Nesterov MV. *Davnie dni. Vstrechi i vospominaniya*. M., 1959; 328–330. (In Russ.)
10. И.П. Павлов в воспоминаниях современников. Наука, Л., 1967; 325–331
I.P. Pavlov v vospominaniyax sovremennikov. Nauka, L., 1967; 325–331. (In Russ.)
11. Павлов И.П. Полное собрание сочинений. АН СССР, М., 1951–1954; 6: 10–15
Pavlov IP. *Polnoe sobranie sochinenij*. ANSSSR, M., 1951–1954;6:10–15. (In Russ.)
12. Заключение комиссии о вивисекции и особое мнение Павлова. *Известия Военно-медицинской академии* 1904; VIII(3):322–328
Zaklyuchenie komissii o vivisekcii i osoboe mnenie Pavlova. *Izvestiya Voenno-Medicinskoi Akademii* 1904;VIII(3):322–328. (In Russ.)

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

Парастаева Марина Магрезовна, канд. биол. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почек, ст. науч. сотр. Тел.: +7(812)346-39-26; E-mail: parastaeva@list.ru

Береснева Ольга Николаевна, канд. биол. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почек, ст. науч. сотр. Тел.: +7(812)346-39-26; E-mail: beresnevaolga@list.ru. ORCID: 0000-0002-7532-2405

About the authors:

Marina M. Parastaeva, PhD, senior researcher
Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney. Phone: +7(812)346-39-26; E-mail: parastaeva@list.ru

Olga N. Beresneva, PhD, senior researcher
Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney. Phone: +7(812)346-39-26; E-mail: beresnevaolga@list.ru. ORCID: 0000-0002-7532-2405

Поступила в редакцию: 29.05.2019

Принята в печать: 19.03.2020

Article received: 29.05.2019

Accepted for publication: 19.03.2020

© Коллектив авторов, 2020
УДК 616.61(092)Мазуренко

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-107-108

К ЮБИЛЕЮ ПРОФЕССОРА СЕРГЕЯ ОЛЕГОВИЧА МАЗУРЕНКО

TO THE ANNIVERSARY OF THE PROFESSOR SERGEY OLEGOVICH MAZURENKO

Для цитирования: К юбилею профессора Сергея Олеговича Мазуренко. *Нефрология* 2020;24(3):107-108. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-107-108

For citation: To the anniversary of the professor Sergey Olegovich Mazurenko. *Nephrology* (Saint-Petersburg) 2020;24(3):107-108. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-107-108

Профессору Санкт-Петербургского государственного университета, заведующему кафедрой пропедевтики внутренних болезней Сергею Олеговичу Мазуренко исполнилось 60 лет.

Сергей Олегович родился в 1960 году в Москве. В 1983 году закончил лечебный факультет Первого Ленинградского государственного медицинского института им. акад. И.П. Павлова. После окончания интернатуры начал свой трудовой путь с рядового врача центральной районной больницы г. Кировска Ленинградской области. С 1987 по 1989 год обучался в ординатуре по специальности терапия на базе Ленинградского государственного санитарно-гигиенического медицинского института. В эти же годы начал научную деятельность под руководством профессора Бориса Ильича Шулутко. В 1989 году поступил в очную аспирантуру при кафедре факультетской терапии ЛСГМИ. Занимался разработкой клинических и морфологических критериев, используемых в оценке прогноза больных, страдающих хроническими формами гломерулонефритов. В 1992 году успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Сравнительная оценка морфологических и клинико-лабораторных характеристик первичного мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита и их прогностическое значение».

С 1 сентября 1999 года Сергей Олегович Мазуренко работает на медицинском факультете СПбГУ. В университете продолжил исследования, направленные на изучение нарушений фосфорно-кальциевого и костного метаболизма при хронической болезни почек. Основал один из первых в Санкт-Петербурге центров остеопороза и метаболических заболеваний скелета на базе клинической больницы № 122 имени Л.Г. Соколова. Сергеем Олеговичем разработаны критерии оценки



риска переломов у больных, получающих лечение гемодиализом и перенесших трансплантацию почек, изучен полиморфизм генов, ассоциированных с риском развития остеопороза и переломов. Доказана связь потери минеральной плотности костей больных, получающих лечение гемодиализом, с риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. В Санкт-Петербургском государственном университете Сергей Олегович прошел путь от ассистента до профессора кафедры терапии, успешно защитив в 2009 году докторскую диссертацию на тему «Остеопороз при хронической почечной недостаточности (распространенность, факторы риска, диагностика, клиника, прогноз)». С сентября 2014 года на Сергея Олеговича Мазуренко возложены обязанности заведующего кафе-

дрой пропедевтики внутренних болезней, а также главного терапевта Санкт-Петербургской городской больницы «Святого Георгия». Помимо научной деятельности, Сергей Олегович Мазуренко продолжает активно заниматься клинической работой, имеет врачебный стаж 36 лет. Являясь одним из ведущих специалистов страны по проблемам метаболических заболеваний костей, Сергей Олегович постоянно читает лекции в различных городах, ежегодно выступает на Российских и международных конференциях. Член научного общества терапевтов им. С.П. Боткина, Российской ассоциации остеопороза, Международного фонда остеопороза. Автор более 120 научных публикаций, включая учебники и учебные пособия. Работает на клинических базах кафедры, где осуществляет консультативную работу, участвует в консилиумах, клинических разборах, работе комиссии по изучению летальных исходов. В течение многих лет руководит студенческим научным обществом. Его студенты ежегодно представляют

результаты своих исследований на международной медико-биологической научной конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина. Человек и его здоровье», а также на Российских и международных конференциях и съездах.

За все годы практической и научной работы Сергей Олегович Мазуренко проявил себя как творчески работающий, инициативный педагог, как специалист высочайшего класса, чем заслужил уважение и авторитет студентов и своих коллег.

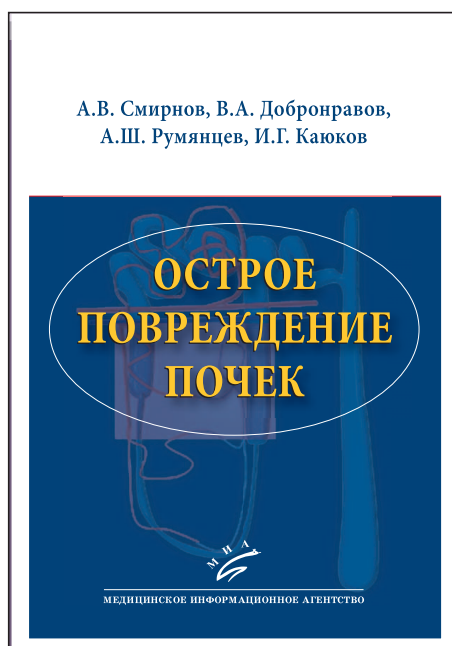
Редакция журнала «Нефрология» сердечно поздравляет Сергея Олеговича с юбилеем, желает дальнейших профессиональных успехов, научных достижений и крепкого здоровья!

Поступила в редакцию: 01.03.2020

Принята в печать: 19.03.2020

Article received: 01.03.2020

Accepted for publication: 19.03.2020



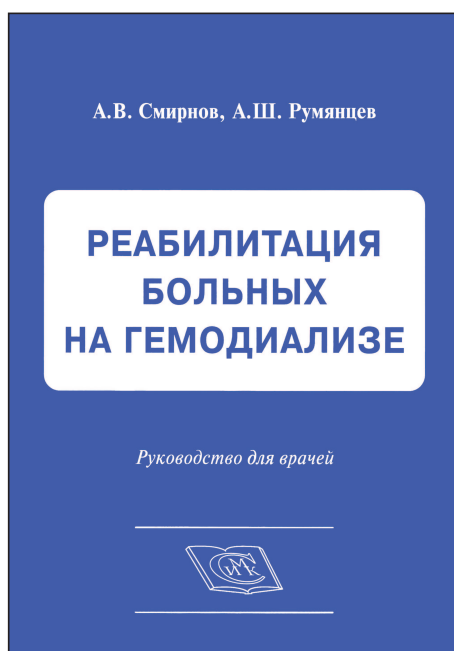
Глава 1.	Концепция, классификации, эпидемиология ОПП	
	(И.Г. Каюков, А.В. Смирнов).....	11
1.1.	Концептуальные проблемы ОПП	11
1.2.	Эпидемиология ОПП	21
1.3.	Исходы и прогноз ОПП.....	24
	Литература.....	27
Глава 2.	Обзор патофизиологии острого повреждения почек	
	(В.А. Добронравов)	30
2.1.	Факторы, определяющие клубочковую фильтрацию	31
2.2.	Преренальное ОПП (преренальная азотемия).....	35
2.3.	Тубулярный некроз	40
2.3.1.	Механизмы ишемического повреждения тубулярного эпителия (ишемический тубулярный некроз).....	40
2.3.2.	Механизмы токсического повреждения тубулярного эпителия ОПП (токсический тубулярный некроз)	52
2.3.3.	Пигментный острый тубулярный некроз.....	59
2.3.4.	Повреждение и регенерационные процессы при тубулярном некрозе	63
2.4.	Механизмы ОПП при повреждении клубочка (гломерулярное ОПП).....	65
2.4.1.	ОПП при воспалительном поражении клубочков	65
2.4.2.	ОПП при тромботической микроангиопатии	68
2.5.	ОПП на фоне интерстициального воспаления (острый интерстициальный нефрит)	71
2.6.	Обструкция оттока мочи как причина ОПП	74
	Литература.....	76

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков
ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Глава 3.	Клиника и диагностика острого повреждения почек	
	(А.В. Смирнов).....	80
3.1.	Методологические принципы клинической диагностики острого повреждения почек. Концепция континуума клинической диагностики	80
3.2.	Предиктивная диагностика острого повреждения почек	84
3.2.1.	Клиническая эпидемиология вне- и внутрибольничного острого повреждения почек.....	84
3.2.2.	Факторы риска и ассоциированные состояния при остром повреждении почек.....	87
3.2.3.	Значение биомаркеров в предиктивной диагностике острого повреждения почек (Я.Ю. Пролетов, Е.С. Саганова, О.В. Галкина)	94
3.3.	Презентационная диагностика острого повреждения почек.....	106
3.3.1.	Варианты клинической презентации острого повреждения почек.....	107
3.3.2.	Семиологическая дифференциальная диагностика симптома олиго-/анурии.....	110
3.3.3.	Диагностика неолитургических вариантов острого повреждения почек. Дифференциальная диагностика ОПП и ХБП.....	147
3.3.4.	Клиническое течение, осложнения и прогноз острого повреждения почек.....	149
	Литература.....	194
Глава 4.	Клинические синдромы острого повреждения почек	
	(А.В. Смирнов).....	207
4.1.	Клинические синдромы гипоперфузии почек.....	207
4.1.1.	Патогенетические факторы гипоперфузии почек. Понятие о шоке.....	207
4.1.2.	Гиповолемический синдром.....	217
4.1.3.	Кардиоренальные синдромы	228
4.1.4.	Синдром интраабдоминальной гипертензии	238
4.1.5.	Гепаторенальный синдром (А.Ш. Румянцев).....	242
4.1.6.	Острый макроваскулярный синдром	252
4.1.7.	Острый ишемический тубулярный некроз и острый кортикальный некроз	254
4.2.	Гломерулярные синдромы при остром повреждении почек	255
4.2.1.	Острый и быстро прогрессирующий нефритические синдромы.....	256
4.2.2.	Острый микроваскулярный синдром.....	267
4.3.	Тубулоинтерстициальные синдромы острого повреждения почек	280
4.3.1.	Клинико-морфологические корреляции при поражении тубулоинтерстиция	280
4.3.2.	Синдром острого токсического тубулярного некроза	283
4.3.3.	Острый гем-пигментный синдром	286
4.3.4.	Острый тубулоинтерстициальный нефритический синдром.....	295
	Литература.....	298

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков
ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Глава 5.	Общие принципы лечения и профилактики ОПП (А.Ш. Румянцев).....	305
5.1.	Профилактика ОПП.....	305
5.2.	Лечение преренального ОПП	320
5.3.	Лечение ренального ОПП.....	329
5.4.	Лечение постренального ОПП	333
5.5.	Нутритивная поддержка при ОПП	334
5.6.	Заместительная почечная терапия при ОПП	339
5.7.	Перспективы профилактики и лечения ОПП	350
	Литература.....	352
Глава 6.	Частные вопросы диагностики и лечения острого повреждения почек.....	357
6.1.	Особенности острого повреждения почек у детей (Н.Д. Савенкова, М.А. Чемоданова)	357
6.1.1.	Терминология и классификация ОПП у детей.....	357
6.1.2.	Эпидемиология ОПП у детей	359
6.1.3.	Этиология ОПП у детей.....	359
6.1.4.	Диагностика ОПП у детей.....	361
6.1.5.	Степени тяжести ОПП у детей.....	364
6.1.6.	Терапия ОПП у детей	365
6.1.7.	Прогноз и исход ОПП у детей.....	368
	Литература	370
6.2.	Профилактика и лечение ОПП при сепсисе (А.Ш. Румянцев).....	371
6.2.1.	Эпидемиология и определение термина сепсис	371
6.2.2.	Патогенез ОПП при сепсисе	373
6.2.3.	Профилактика сепсиса.....	378
6.2.4.	Профилактика и лечение ОПП при сепсисе.....	379
	Литература	383
6.3.	Профилактика и лечение ОПП при ожоговой болезни (А.Ш. Румянцев).....	383
6.3.1.	Ожоги и ожоговая болезнь	383
6.3.2.	Патогенез ОПП при ожоговой болезни.....	387
6.3.3.	Лечение ожоговой болезни	388
	Литература	392
6.4.	Контраст-индуцированное ОПП (И.Г. Каюков, А.Ш. Румянцев)	393
6.4.1.	Терминология и определения	393
6.4.2.	Этиопатогенез	394
6.4.3.	Эпидемиология	395
6.4.4.	Клиника и диагностика.....	396
6.4.5.	Профилактика и лечение.....	397
6.4.6.	Заключение	411
	Литература	412
6.5.	Острое повреждение почек при лептоспирозе (Т.В. Антонова, И.Г. Каюков).....	415
	Литература	428
6.6.	Острое повреждение почек при хантавирусных инфекциях (И.Г. Каюков, Т.В. Антонова).....	430
	Литература	444
6.7.	Острое повреждение почек после трансплантации гемопозитических стволовых клеток (К.А. Смирнов)	446
	Литература	467
	Приложение (О.В. Галкина, И.Г. Каюков)	472



Авторский коллектив.....	8
Предисловие.....	9
Глава 1. Факторы ограничения жизнедеятельности и физической работоспособности пациентов с терминальной почечной недостаточностью.....	11
1.1. Белково-энергетическая недостаточность и воспалительный стресс (А.Ш. Румянцев)	19
1.2. Саркопения у больных, получающих заместительную почечную терапию (Р.В. Голубев, А.В. Смирнов)	19
Глава 2. Методология оценки нарушений функций организма и ограничения жизнедеятельности при терминальной почечной недостаточности.....	44
2.1. Методы оценки нарушений функций организма (К.А. Вишневский, А.Ш. Румянцев).....	44
2.1.1. Виды нарушений функций организма человека	44
2.1.2. Оценка ограничения жизнедеятельности	45
2.2. Оценка качества жизни пациентов с терминальной почечной недостаточностью (И.А. Васильева)	47
Приложение. Опросник KDQOL-SF™ 1.3	73
Глава 3. Антропометрические и лабораторные методы оценки физического состояния больного	91
3.1. Антропометрические и лабораторные методы диагностики белково-энергетической недостаточности (А.Ш. Румянцев)	91
3.1.1. Диетическая оценка	92
3.1.2. Субъективная глобальная оценка	95
3.1.3. Функциональные тесты	97
3.1.4. Лабораторная оценка	97
3.1.5. Антропометрические показатели и показатели состава тела.....	99
3.1.6. Основные принципы лечения белково-энергетической недостаточности питания у пациентов, получающих лечение хроническим гемодиализом.....	106

Приложения. Нормативы потребления основных питательных веществ у пациентов, получающих лечения хроническим гемодиализом	111
А. Потребление белка.....	111
Б. Калорийность диеты	112
В. Потребления основных минералов	113
3.2. Биоимпедансометрия (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов)	115
3.3. Тест с 6-минутной ходьбой (К.А. Вишневский)	117
Глава 4. Физическая реабилитация пациентов с ХБП С5д	125
4.1. Общие принципы применения дозированных физических нагрузок и их эффективность (К.А. Вишневский, А.Ш. Румянцев).....	126
4.2. Влияние дозированных физических нагрузок в междиализный период на функциональное состояние организма пациентов с ХБП, получающих лечение гемодиализом (Н.Ю. Коростелева, А.В. Смирнов, А.Ш. Румянцев).....	135
4.2.1. Влияние дозированных физических нагрузок на показатели пищевого статуса.....	135
4.2.2. Влияние дозированных нагрузок на динамику физической работоспособности.....	139
4.2.3. Влияние дозированных физических нагрузок на состояние сердечно-сосудистой системы	146
4.2.4. Динамика артериального давления по результатам суточного мониторинга	149
4.2.5. Динамика пульсового давления по результатам суточного мониторинга	151
4.2.6. Влияние дозированных физических нагрузок на структурно-функциональные особенности миокарда левого желудочка.....	153
4.2.7. Влияние дозированных физических нагрузок на выраженность анемии.....	158
4.2.8. Влияние дозированных физических нагрузок на дислипидемию.....	159
4.2.9. Влияние дозированных ФН на состояние дыхательной системы.....	161
4.2.10. Причины нерегулярности занятий лечебной гимнастикой	169
4.2.11. Кумулятивная выживаемость больных на фоне дозированных физических нагрузок	174
4.2.12. Интердиализные тренировки: механизмы действия и возможные ограничения.....	176
Приложения	188
Примерный комплекс упражнений I двигательного режима	188
Примерный комплекс упражнений II двигательного режима	189
Примерный комплекс упражнений III двигательного режима.....	190
4.3. Дозированные физические нагрузки на велотренажере (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов)	192
4.4. Накожная билатеральная электростимуляция мышц (НБЭМ) нижних конечностей (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов)	195
Приложения	198
Опросник оценки выраженности ограничений жизнедеятельности Бартел, адаптированный для пациентов с ХБП 5Д	198
Шкала Борга для оценки восприятия тяжести физической нагрузки и выраженности одышки и усталости.....	203
Рекомендации по организации и выполнению дозированных физических нагрузок на велотренажере во время сеанса ГД	203
Рекомендации по выполнению накожной билатеральной электростимуляции мышц нижних конечностей во время сеанса ГД	204

Глубокоуважаемые авторы! С 2019 года в Правила для авторов внесены ряд изменений. Перед направлением рукописи в Редакцию просим Вас внимательно с ними ознакомиться. Работы, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения. Для удобства Вашей работы на сайте журнала <https://journal.nephrolog.ru/> в разделе «Прием статей» размещены шаблоны, использование которых существенно упростит подготовку рукописи согласно Правилам.

Журнал «Нефрология» публикует статьи по актуальным вопросам клинической и экспериментальной нефрологии и смежных областей.

Информация представляется в следующем виде: **передовые и оригинальные статьи, обзоры, лекции, материалы для последипломного образования по нефрологии, наблюдения из практики, краткие сообщения, методические сообщения, дискуссия и информация** (дискуссионные статьи, рецензии, письма в редакцию, сообщения о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов по нефрологии в России и за рубежом, отчеты о них, аннотации новых книг по нефрологии и т.д.), **официальные документы, юбилей, реклама.**

Все статьи, поступающие в Редакцию, проверяются системой «Антиплагиат» (<https://www.antiplagiat.ru/>), рецензируются двумя экспертами, обсуждаются на заседаниях Редколлегии. Подробнее информация о политике журнала размещена на сайте <https://journal.nephrolog.ru/> в разделе «О журнале».

Направляя статью в журнал, авторы гарантируют, что поданные материалы не были ранее опубликованы полностью или по частям в любой форме, в любом месте или на любом языке. Также авторы гарантируют, что статья не представлена для рассмотрения и публикации в другом журнале.

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором выполнена работа (образец сопроводительного письма размещен на сайте журнала и на последней странице Правил). На первой странице статьи должны быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов. Ставя свою подпись, каждый автор, тем самым, передает права на издание своей статьи журналу «Нефрология».

Сканы указанных документов должны быть направлены в Редакцию одновременно с рукописью (в формате PDF или JPEG; см. *Общие правила*). Оригиналы — направлены почтой или переданы лично (если применимо).

Общие правила. Рукопись должна быть загружена на сайт из личного кабинета одного из авторов (сайт <https://journal.nephrolog.ru/> → О журнале → Прием статей → Отправка статей или Главная страница, Отправить статью).

Все компоненты статьи должны быть в ОДНОМ файле в формате doc или docx. Печать шрифтом Times New Roman не менее 12-го кегля через 2 интервала с полями 2,5 см по обе стороны текста. Отдельными файлами (в формате PDF или JPEG) загружаются официальное направление учреждения, первая страница статьи с визой и подписью научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения, а также последняя страница с подписями всех авторов.

Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) реферат; 3) ключевые слова; 4) сведения об авторах; 5) текст статьи; 6) таблицы; 7) иллюстрации; 8) библиографический список; 9) сведения о конфликте интересов.

Титульный лист должен содержать на русском и английском языках:

1) инициалы и фамилии авторов; 2) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким; 3) полное название учреждения и подразделения (кафедры, лаборатории и т.д.), где работает каждый из авторов, город, страна. Аббревиатуры, например, НИИ, СПбГМУ и т.д., недопустимы. Если авторов несколько и работают они в разных учреждениях, то приводится список этих учреждений с цифровыми ссылками принадлежности авторов к определенному учреждению; 4) информацию об авторе, с которым Редакция и читатели могут вести переписку: фамилия, инициалы, полный почтовый адрес, место работы, телефон, e-mail, ORCID. При отсутствии номера ORCID* его необходимо получить, зарегистрировавшись на сайте <https://orcid.org/>. Пример оформления информации о контактном авторе:

Проф. Кротов Михаил Петрович
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 3463926; E-mail: krotov@mail.ru. ORCID: 0000-0000-0000-0000

Prof. Mihail P. Krotov
197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Propedeutics of Internal Diseases. Phone: (812) 3463926; E-mail: krotov@mail.ru. ORCID: 0000-0000-0000-0000

На сайте журнала размещен шаблон оформления титульного листа.

Реферат оригинальной статьи должен быть структурированным и *включать пять обязательных рубрик*: а) введение; б) цель исследования; в) пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ); г) результаты; д) заключение. Реферат должен быть информативным, соответствовать содержанию статьи и составлять по объему 200–250 слов. После реферата помещаются **«ключевые слова»** (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. *Рефераты обзоров, лекций и других материалов составляются в произвольной форме. Объем реферата прежний – 200–250 слов. И реферат, и ключевые слова представляются на русском и английском языках.*

На сайте журнала размещен шаблон оформления реферата.

Сведения об авторах статьи на русском и английском языках: фамилия, имя, отчество (полностью), ученая степень/звание, полный почтовый адрес учреждения, название учреждения, подразделение, должность, телефон, адрес электронной почты, ORCID* (предоставление ORCID является обязательным для всех авторов). Пример оформления сведений об одном из авторов:

Проф. Кротов Михаил Петрович, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 3463926; E-mail: krotov@mail.ru. ORCID: 0000-0000-0000-0000

Prof. Mikhail P. Krotov MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Propedeutics of Internal Diseases. Phone: (812) 3463926; E-mail: krotov@mail.ru. ORCID: 0000-0000-0000-0000

Текст оригинальной статьи должен иметь следующую структуру: *введение, пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ), результаты, обсуждение, заключение. Объединение рубрик недопустимо!* (например «Результаты и обсуждение»). Подобные статьи не рассматриваются и не рецензируются.

Рубрикация обзоров, лекций, дискуссионных статей, наблюдений из практики, методических сообщений может быть произвольной.

Введение. В нем кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публи-

кации, формулируется необходимость проведения исследования и его цель.

Пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ). Приводятся количественные и качественные характеристики больных или других объектов исследования (здоровые люди, экспериментальные животные, патологоанатомический материал и т.д.). Упомянуты все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках необходимо указать производителя и страну.

Дается подробное описание статистических методов исследования: название пакета прикладных статистических программ (страна-производитель, компания); в каком виде представлены центральные тенденции в зависимости от вида распределения показателей; какие использованы критерии при использовании количественных и качественных показателей; какие критерии использованы для оценки силы взаимосвязи между показателями; какие многомерные методы исследования применяли; критерий отклонения нулевой статистической гипотезы.

Результаты. Следует представлять их в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением показателей, традиционно измеряемых в других единицах. Рисунки и таблицы размещаются в тексте статьи в месте их первого упоминания.

Обсуждение. Следует выделить новые и важные аспекты результатов исследования и по возможности сопоставлять их с литературными данными. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты».

Заключение должно кратко суммировать основные итоги работы. В этот раздел можно включить обоснованные рекомендации.

На сайте журнала размещен шаблон оформления текста оригинальной статьи.

Объем оригинальной статьи, как правило, не должен превышать 10–15 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 6–8 страниц, лекций и обзоров – 20–25 страниц.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи, не изменяя их смысла.

К публикации в журнале принимаются оригинальные статьи, выполненные на современном методическом и методологическом уровне, с соблюдением «Этических принципов проведения научных

медицинских исследований с участием человека» и в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации», все упомянутые в работе люди должны дать информированное согласие на участие в исследовании. Научно-исследовательские проекты, требующие использования экспериментальных животных, должны выполняться с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Все медикаменты и изделия медицинского назначения, используемые в исследованиях, должны иметь соответствующую регистрацию и сертификаты.

При публикации результатов клинического исследования (научное исследование с участием людей, которое проводится с целью оценки эффективности и безопасности лекарственного препарата) необходимо указание на разрешение соответствующего Этического комитета.

При упоминании фамилий отдельных авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (инициалы и фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). Если статья написана более чем двумя авторами, в тексте указываются инициалы и фамилия только первого автора, после которой следует «и соавт.».

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. **В библиографический список не следует включать ссылки на диссертационные работы и тезисы конференций**, так как для рецензентов ознакомление с ними затруднительно.

Таблицы. В тексте статьи таблицы располагаются в месте первого их упоминания. Каждая таблица печатается через два интервала и должна иметь название и порядковый номер. Нумерацию следует выполнять арабскими цифрами, последовательно, по мере использования таблиц в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Необходимо всегда указывать, в каком виде представлены в таблице центральные тенденции (средняя арифметическая ± ошибка средней и т.п.), величину показателя статистической значимости. *При наборе таблиц не надо использовать символы, имитирующие линейки (псевдографику, дефис, символ подчеркивания).* **Название таблицы и примечания к ней должны быть переведены на английский язык.**

Иллюстрации (рисунки, схемы, диаграммы) располагаются в тексте статьи в месте их первого

упоминания. Нумерация – арабскими цифрами, последовательная, по мере упоминания. Иллюстрации должны быть представлены в электронном виде в формате *TIF, *JPG (фотографии – только в формате *TIF), не должны быть перегружены текстовыми надписями. Подписи к иллюстрациям печатаются через два интервала. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов: стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения, способ окраски или импрегнации. **Названия иллюстраций и примечаний к ним, текст «легенды» должны быть переведены на английский язык.**

Иллюстрации, как правило, публикуются в черно-белом варианте, что необходимо учитывать при маркировке столбиковых диаграмм и графиков. *Иллюстрации могут быть опубликованы в цветном формате за счет авторов.* Авторы, желающие поместить иллюстрации в таком виде, должны предварительно согласовать данный вопрос с Редакцией.

Источник финансирования. Приводятся данные об источнике финансирования (если имеется). Например: «Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 97-04-49434 и 00-04-49548)».

Выражение признательности. После раздела «Заключение» автор (авторы) могут: выразить признательность за научную или техническую помощь в создании статьи; поблагодарить за предоставленную финансовую и материальную поддержку с указанием ее характера; раскрыть финансовые отношения, которые могут повлечь за собой «конфликт интересов» (см. «Конфликт интересов»).

В этом разделе могут быть названы лица, внесшие интеллектуальный вклад в написание статьи (с указанием их роли или характера вклада), который, однако, не был достаточным для включения их в число авторов. Характеристика может быть, например, следующей: «научный консультант», «рецензирование проекта исследования», «участие в сборе данных» или «участие в клиническом исследовании». Такие лица должны дать письменное согласие на обнародование своих имен. Авторы несут ответственность за его получение, так как читатели могут сделать заключение об одобрении этими людьми представленных данных или выводов статьи.

Библиографический список печатается через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. *В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов.*

Не следует включать в библиографический список авторефераты кандидатских и докторских диссертаций, так как их основные результаты должны

быть опубликованы в журналах из списка ВАК (это один из справедливых способов увеличения импакт-фактора научного журнала). Также не следует включать в библиографический список тезисы докладов, так как для рецензентов ознакомление с ними затруднительно.

Библиографический список должен содержать в основном ссылки на публикации не старше 5 лет. Число ссылок на любые публикации старше 10 лет не может превышать 20 % от библиографического списка. Приветствуются ссылки на статьи, опубликованные в журнале «Нефрология».

Порядок составления библиографического списка следующий: а) фамилия(и) и инициалы автора(ов) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные; г) DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Проверять наличие DOI следует на сайте <https://search.crossref.org/>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название публикации на английском языке. Подавляющее большинство зарубежных журнальных статей и многие русскоязычные статьи, опубликованные после 2013 года, зарегистрированы в системе CrossRef и имеют уникальный DOI.

При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилии. Пробелы и точки между инициалами не ставятся). При больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и др.» (в иностранной литературе «et al.»). В некоторых случаях, когда в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители, после фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»). После инициалов последнего автора или после «и др.» / «et al.» ставится точка для того, чтобы выделить начало названия статьи. Точка в конце полного описания библиографического источника не ставится.

Авторы несут ответственность за правильность оформления ссылок и, следовательно, возможность их корректного распознавания и автоматического цитирования.

Ссылки на журнальные статьи. В библиографическом описании статьи из журнала (после ее названия) приводится сокращенное название журнала (курсивом) и через пробел год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой, без пробела – том и номер журнала (или, если применимо, – № тома, в скобках № журнала, также без пробелов), после двоеточия без пробела следует указать страницы (первую и последнюю через дефис без пробелов). В описаниях статей из журналов, имеющих сквозную нумерацию страниц на протяжении тома, указание номера журнала необязательно. На-

звания отечественных журналов в библиографическом списке следует приводить в общепринятых сокращениях, иностранных – в принятых в PubMed.

Пример ссылки на англоязычную статью:

1. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med* 2010;123(11):1001–1006. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.06.019

Ссылки на русскоязычные источники приводятся не только на языке оригинала, но и на английском языке. Англоязычная часть должна находиться с новой строки, без нового номера. В самом ее конце в круглые скобки помещают указание на исходный язык оригинала (In Russ.). doi (при наличии) следует указывать в конце ссылок.

Фамилии и инициалы всех авторов и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Уточнить данные можно на сайте Научной электронной библиотеки (<https://elibrary.ru/>) или собственном сайте журнала. Название журнала должно соответствовать варианту, зарегистрированному в ISSN. Многие сайты журналов размещают на своих страницах уже готовые ссылки для цитирования (русско- и англоязычные). После названия журнала – выходные данные (см. выше). Если оригинальный перевод метаданных на английский язык по каким-то причинам недоступен, следует выполнить перевод самостоятельно. Правильность перевода является ответственностью авторов.

Пример ссылки на русскоязычную статью при наличии англоязычных данных в исходном тексте и doi:

1. Мухин НА, Богданова МВ, Рамеев ВВ, Козловская ЛВ. Аутовоспалительные заболевания и поражения почек. *Тер арх* 2017;89(6):4–20. doi: 10.17116/terarkh20178964-20

Mukhin NA, Bogdanova MV, Rameev VV, Kozlovskaya LV. Autoinflammatory diseases and kidney involvement. *Ter arh* 2017;89(6):4–20. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh20178964-20

Пример ссылки на русскоязычную статью, опубликованную в журнале «Нефрология»:

1. Наточин ЮВ. Нефрология и фундаментальная наука. *Нефрология* 2012;16(1):9–21. doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-9-21

Natochin YuV. Nephrology and fundamental science. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2012;16(1):9–21. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-9-21

Точка в конце полного описания библиографического источника не ставится.

Ссылка на книгу. В библиографическом описа-

нии книги (после названия) приводятся название издательства, город, год издания (все через запятую и пробел), после точки с запятой через пробел – номера страниц через дефис, на которые конкретно ссылается автор (или указание общего количества страниц в книге, если ссылка дается на нее в целом). Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки – с заглавной буквы ставится «В:» («In:») и фамилия(и) автора(ов) или выступающего в его качестве редактора, затем название книги и выходные данные ее. Название книги выделяется курсивом. В конце в круглые скобки помещают указание на исходный язык оригинала (In Russ.).

Примеры:

1. Волошин АИ, Субботин ЮК. *Болезнь и здоровье: две стороны приспособления*. Медицина, М., 1998; 5–17

Voloshin AI, Subbotin JuK. *Disease and health: two sides of the adjustments*. Medicina, M., 1998; 5–17 (In Russ.)

2. Ноздрачев АД. Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы. В: Чазов ЕИ, ред. *Болезни органов кровообращения*. Медицина, М., 1997; 8–89

Nozdrachev AD. Functional morphology of the cardiovascular system. In: Chazov EI, ed. *Diseases of the circulatory system*. Medicina, M., 1997; 8–89 (In Russ.)

3. Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*, 2nd ed. Delmar Publishers, Albany (N.Y.), 1996; 44–50

4. Phillips SY, Whisnant YP. Hypertension and stroke. In: Laragh YH, Brenner BM, eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*, 2nd ed. Raven Press, New York, 1996; 465–478

Конфликт интересов. В соответствии с рекомендациями Международного комитета редакторов медицинских журналов [International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication. URL: <http://www.icmje.org/index.html> (Updated April 2010)] конфликт интересов, касающийся конкретной рукописи, возникает в том случае, если один из участников процесса рецензирования или публикации – автор, рецензент или редактор имеет обязательства, которые могли бы повлиять на его или ее мнение (даже если это и не происходит на самом деле). Финансовые отношения (например, связанные с приемом на

работу, консультациями, владением акциями, выплатой гонораров и заключениями экспертов), прямые или через близких родственников – наиболее частая причина возникновения конфликта интересов. Тем не менее возможны и другие причины: личные отношения, научное соперничество и интеллектуальные пристрастия.

Доверие общественности к процессу рецензирования и достоверности публикуемых статей частично зависит от того, насколько успешно проблема конфликта интересов решалась во время их написания, рецензирования и редактирования. Предвзятость в статье часто можно выявить и устранить при тщательном изучении использованных научных методов и выводов. Предвзятость, связанную с финансовыми отношениями и их влияниями, выявить гораздо труднее. Участники процесса рецензирования и публикации должны сообщать о наличии конфликта интересов. Эта информация должна быть доступной, чтобы можно было оценить степень влияния этого конфликта. Журнал «Нефрология» не принимает статьи от авторов, имеющих конфликт интересов.

Порядок публикации статей. Как правило, статьи, направленные в журнал, публикуются в порядке поступления в Редакцию. При прочих равных условиях подписчики (по предоставлению ксерокопии подписного абонемента) имеют право на первоочередное размещение материалов. При этом преимущество отдается докторантам, аспирантам и соискателям в том случае, если они являются подписчиками журнала. Также вне очереди могут быть опубликованы статьи, подготовленные по заказу Редакции журнала «Нефрология».

Плата за публикацию. При соблюдении всех вышеперечисленных Правил публикация статьи в журнале «Нефрология» является бесплатной для авторов и учреждений, в которых они работают. Редакция может потребовать оплату в следующих случаях:

1. За публикацию цветных иллюстраций.
2. При большом количестве иллюстративного материала (свыше 8 иллюстраций).
3. За публикацию статей, носящих рекламный характер.

Информация о политике журнала, включая этику публикаций, рецензирование и редактирование, авторское право и прочее, подробно размещена на сайте <https://journal.nephrolog.ru/> в соответствующем разделе (см. раздел «О журнале» → «Политика журнала»).

Адрес редакции: 197101, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, корпус 54, журнал «Нефрология».

Телефон: (812) 338-69-01; факс (812) 338-69-15

E-mail: journal@nephrolog.ru

интернет-сайт: <http://journal.nephrolog.ru>

ОБРАЗЕЦ СОПРОВОДИТЕЛЬНОГО ПИСЬМА
(размещен на сайте <http://journal.nephrolog.ru>)

Реквизиты направляющего учреждения

Главному редактору
журнала «Нефрология»
профессору А.В. Смирнову

Сопроводительное письмо к научной статье

Направляем научную статью (ФИО всех авторов, название статьи) для опубликования в журнале «Нефрология» (ISSN 1561-6274), входящем в Перечень журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных положений диссертационного исследования.

Настоящим письмом гарантируем, что размещение научной статьи в журнале «Нефрология» не нарушает ничьих авторских прав. Авторы также гарантируют, что статья содержит все предусмотренные действующим законодательством об авторском праве ссылки на цитируемых авторов и издания, а также используемые в статье результаты и факты, полученные другими авторами или организациями. Авторы несут ответственность за научное содержание статьи и гарантируют оригинальность предоставляемого материала. Статья не включает материалы, не подлежащие опубликованию в открытой печати, в соответствии с действующими нормативными актами.

Направляя рукопись в журнал «Нефрология», авторы, тем самым, соглашаются на передачу журналу авторских прав в объеме и на условиях, изложенных в Правилах для авторов журнала «Нефрология».

Авторы передают на весь срок действия исключительных прав журналу «Нефрология» права на использование научной статьи путем ее воспроизведения, использования научной статьи целиком или фрагментарно в сочетании с любым текстом, фотографиями или рисунками, в том числе путем размещения полнотекстовых сетевых версий номеров на Интернет-сайте журнала «Нефрология».

Авторы в соответствии со ст. 6 Федерального закона «О персональных данных» от 27.07.2006 г. №152-ФЗ согласны на обработку своих персональных данных, а именно: фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание, должность, место(а) работы и/или обучения, контактная информация по месту работы и/или обучения, в целях опубликования представленной статьи в журнале «Нефрология».

Авторы подтверждают, что направляемая статья нигде ранее не была опубликована, не направлялась и не будет направляться для опубликования в другие научные издания без уведомления об этом Редакции журнала «Нефрология».

Также удостоверяем, что авторы научной статьи согласны с Правилами для авторов, утвержденными Редакцией журнала «Нефрология».

Переписку вести с (ФИО)

Почтовый адрес:

Телефон:

E-mail:

Авторы статьи: (Личные подписи всех авторов статьи)

Руководитель учреждения

Круглая печать учреждения

