

Патология органов мочевой системы у детей (современные аспекты)

М.С. Игнатова

МНИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ, Москва

Urinary system pathology (up to date aspects)

M.S. Ignatova

Ключевые слова: болезни органов мочевой системы – экопатология, пиелонефрит, нефротического синдрома, наследственные болезни почек, почечная недостаточность, генетика в нефрологии.

На основании эпидемиологических данных показано нарастание частоты патологии органов мочевой системы на рубеже XX и XXI веков. Отмечается увеличение экодетерминированных заболеваний, которые проявляются уже в первые месяцы жизни ребенка. За счет улучшения диагностических возможностей в структуре патологии почек у детей увеличивается частота рефлюкс-нефропатии. В последние годы нарастает число больных с гормонорезистентным нефротическим синдромом. Генетические исследования показывают, что гормонорезистентность нередко связана с природой нефротического синдрома, развитие которого обусловлено мутациями генов, кодирующих белки подоцитов, а также с мутацией WT1 гена. Наиболее изученным и часто встречающимся среди наследственных нефропатий оказывается синдром Альпорта. Основной причиной развития хронической почечной недостаточности в детском возрасте в настоящее время, как и 25 лет тому назад, являются наследственные и врожденные нефропатии.

The epidemiology study up to date has shown the increase in the urinary system pathology. Nephropathies are often in ecologically damaged regions and as a rule they start in the first months of life. Modern diagnostic approaches allow identification of the early stages of reflux-nephropathies in children. Steroid-resistant nephrotic syndrome in children has been observed more often than in previous 20 years. Mutation in genes encoding podocin and other proteins of podocytes as well as mutation in the WT1 gene are the main reasons for steroid resistance in children with nephrotic syndrome. Alport syndrome is known and is often observed among hereditary nephropathies in children. Hereditary and congenital nephropathies account for the vast majority of cases of chronic renal failure in childhood now as it was 25 years ago.

В последние годы отмечается нарастание частоты заболеваний органов мочевой системы (ОМС) в детской популяции, изменение нозологической характеристики нефропатий и представлений о сущности ряда заболеваний почек и органов мочевыведения. Об увеличении частоты болезней ОМС говорят эпидемиологические данные. По данным исследований, проведенных в 70–80 годах в 13 регионах России с охватом более 100 000 детей от 0 до 15 лет, частота заболеваний ОМС в среднем составляет 29:1000 детской популяции [5]. Однако в некоторых регионах, в частности в Северной Осетии, число больных нефропатиями достигало 84:1000 детей, что Д.В. Албегова связывала с влиянием свинцовых рудников.

В настоящее время отмечается нарастание экологического неблагополучия во всем мире, что связано с интенсивным развитием промышленности. Во многих регионах России наблюдается увеличение частоты болезней ОМС по сравнению со средними показателями, выявленными два десятилетия тому назад. В частности это отмечается на территории Оренбуржья, загрязненной тяжелыми металлами. По данным

государственной статистической отчетности, проанализированной Н.Ф. Перепелкиной и соавт. (2002) [13], только за последние пять лет прошлого столетия число больных с нефропатиями в Оренбурге возросло более чем на 20:1000 детей, что в 2 раза больше, чем в России в целом (табл. 1).

Эпидемиологические исследования, проведенные в экологически загрязненных и относительно «чистых» районах Москвы и Подмоскovie в 90-х годах, показали,

Таблица 1
Распространенность болезней мочеполовой системы у детей, проживающих в городе Оренбурге, Оренбургской области и России в целом (на 1000 населения)
(по данным Н.Ф. Перепелкиной и др., 2002 г.)

Зона распространения	1996 г.	1997 г.	1998 г.	1999 г.	2000 г.
г. Оренбург	32,3	48,4	46,8	44,2	53,9
Оренбургская область	27,8	31,8	32,4	33,7	35,8
Россия в целом	34,1	36,1	39,4	41,3	43,7

Адрес для переписки: г. Москва, ул. Талдомская, д. 2, Московский НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ
Телефон: 488-51-13 (р). Игнатова Мария Сергеевна
E-mail: nephrolog@pedklin.ru

Таблица 2

Микробно-воспалительные заболевания ОМС по данным нефрологической клиники МНИИП и ДХ МЗ РФ

Нозологические формы	1991–1992 гг.		2001–2002 гг.	
	абс. ч	%	абс. ч	%
Пиелонефрит обструктивный	31	12,4	156	34,0
Пиелонефрит обструктивно-метаболический	112	45,0	119	26,0
Пиелонефрит метаболический	52	20,9	53	11,5
Цистит	11	4,5	30	6,5
ПМР (+ИМС)	43	17,2	51	11,0
Рефлюкс-нефропатия	–	–	50	11,0
Всего	249	100,0	459	100,0

Таблица 3

Характер нефротического синдрома по данным отделения нефрологии МНИИП и ДХ МЗ РФ

Нефротический синдром при гломерулонефрите	1971–1985 гг.		1986–1998 гг.	
	абс.	%	абс.	%
Гормоночувствительный (чаще минимальный гломерулонефрит)	326	82,7	116	62,4
Гормонорезистентный (различные морфологические варианты)	68	17,3	70	37,6
Всего	394	100	186	100

что при загрязнении окружающей среды тяжелыми металлами частота патологии ОМС достигает 187:1000 детей и имеет тенденцию к нарастанию [11]. При отсутствии явного экологического загрязнения частота заболеваний ОМС – 60:1000 детей, что в 3 раза меньше, чем при наличии экологического неблагополучия, но в 2 раза больше, чем в 70–80 годах. Причем развитие патологии ОМС в регионе, загрязненном тяжелыми металлами, проявляется уже в первые месяцы жизни ребенка. Как правило, при этом в семьях отмечается почти в 50% случаев наследственная отягощенность по заболеваниям почек [1]. Нарастание количества больных как в экологически неблагоприятных, так и относительно «чистых» районах говорит об истинном увеличении частоты болезней ОМС в детской популяции. Суть данного явления изучается с позиции роли экологии, экономических влияний, этнических особенностей. Причем обращается внимание на отдельные формы патологии почек, особенно неблагоприятные в прогностическом отношении. К подобным заболеваниям относится болезнь Берже. В Японии, Франции, Италии, Австралии частота IgA-нефропатии колеблется от 18 до 40% первичных гломерулопатий у детей, а в США, Канаде и Англии встречается в 2–10% случаев гломерулонефрита [24]. Более того, эпидемиологические данные по Японии показали, что ежегодно отмечается прирост случаев болезни Берже у детей на 4,5:100 000. Существенная разница частоты IgA-нефропатии в разных этнических группах связана не столько с использованием для диагностики почечной биопсии, но генетическими влияниями.

Наиболее распространенным заболеванием ОМС в детской популяции является инфекция мочевой системы (ИМС). Об этом говорят эпидемиологические данные, показавшие, что 18 из 29:1000 детской популяции это пациенты с микробно-воспалительными заболеваниями почек и органов мочевого выведения [3]. Анализируя характер инфекции мочевой системы у детей в 10 летнем интервале времени, можно отметить изменение нозологической структуры (табл. 2).

Это проявляется прежде всего в том, что в последнее время в нефрологической клинике у детей стала возможной диагностика рефлюкс-нефропатии благодаря использованию нефросцинтиграфии. Безусловно, на увеличение частоты патологий ОМС в популяции и изменение представлений о сущности нефропатий влияет появление и широкое использование УЗИ, компьютерной и магнитно-резонансной томографии, молекулярно-генетических, цитогенетических и других современных методов исследования.

В последние годы отмечается увеличение числа больных с гормонорезистентным нефротическим синдромом (ГРНС) [7] (табл. 3).

В расшифровке подобного изменения нозологической характеристики имеет значение использование почечной биопсии, выявляющей в большинстве случаев фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), частота которого, по данным А.Н. Цыгина и соавт., 2003 [23], в последние годы увеличилась. В определении нозологической сущности ГРНС важно проведение генетических исследований. Ye J. et al., 2003 [25], исследуя ген глюкокортикоидных рецепторов NR3C1 при ГРНС, гормоночувствительном (ГЧНС) и в контроле

нашли 6 вариантов полиморфизма этого гена. Причем оказалось, что только два аллеля встречаются при ГРНС, что, по мнению авторов, может быть причиной гормонорезистентности.

Заболевания почек у детей, протекающие с выраженной протеинурией, являются серьезной проблемой в детской нефрологии. В настоящее время изменяются представления о патогенезе протеинурии [19]. Если до недавнего времени основной акцент в происхождении протеинурии делался на состояние базальных мембран клубочковых капилляров, то в последнее время становится очевидной роль белков подоцитов: нефрина, подоцина, α -актинина-4, внутриклеточных адаптирующих молекул CD2AP и других. Хотя на Международном конгрессе нефрологов (Берлин, июнь 2003 г.) в программном докладе, открывающем нефрологический форум, G. Schatz отметил, что расшифровка генома человека не может решить проблемы происхождения всех его заболеваний, однако уже в настоящее время существуют данные о возможностях подобного рода. Открытие мутантного гена NPHS1, локализованного на хромосоме 19q 13.1, и продукта гена – нефрина практически решило вопрос о происхождении врожденного нефротического синдрома финского типа [20]. Вскоре после идентификации гена нефрина N. Boue et al. (2000) [16] обнаружили мутацию другого гена NPHS2, кодирующего подоцин, что проявляется семейным нефротическим синдромом, морфологическим выражением которого оказывается ФСГС. Имеются данные, говорящие о возможности развития ФСГС в связи с одновременной мутацией NPHS1+NPHS2, что проявляется развитием ФСГС [22]. ГРНС может быть следствием мутации WT1 гена при развитии Денис-Драш- или Фрайзер-синдромов (табл. 4). Во всех случаях обнаруженной мутации генов, кодирующих изучаемые белки,

Таблица 4

Моногенно наследуемые гломерулярные нефропатии, гены которых идентифицированы

Заболевание	Тип передачи	Мутантный ген	Локализация гена	Продукт гена
Врожденный НС Финского типа	аутосомно-рецессивный	HPHS1	19q13.1	Нефрин
ФСГС с ГРНС	аутосомно-рецессивный	HPHS2	1q25-q31	Подопин
Синдром Дениг-Драша	спонтанные мутации	WT1 8 или 9 экзон	11p13	Фактор транскрипции семейства цинкового пальца
Синдром Фрайзера	спонтанные мутации	WT1 9 интрон	chrom 11	Фактор транскрипции семейства цинкового пальца
Синдром Nal Patella	аутосомно-рецессивный	LMX1B	9q34	Транскрипционный фактор LIM-homeodomain
Периодическая болезнь	аутосомно-рецессивный	MEFV	chrom 16	Пириин
Синдром Альпорта	X-сцепленный	COL4A5	Xq21-22	Цепи коллагена 4 типа
	аутосомно-рецессивный	COL4A3	chrom 2	
	аутосомно-доминантный	COL4A4	chrom 2	

при лечении больных с нефротическим синдромом выявлялась резистентность не только к глюкокортикоидам, но и другим иммуносупрессантам.

Протеинурический синдром у больных с Денис-Драш- и Фрайзер-синдромами обычно безотечный, для диагностики важно определение псевдогермафродитизма и наличия у девочек хромосомного набора 46,XY [9]. Протеинурия может быть доминирующим синдромом и при других заболеваниях у детей: поликистозной болезни почек, нефронофтисе Фанкони, синдроме де Тони-Дебре-Фанкони и других, генетическая сущность которых в настоящее время уточняется (табл. 5).

Отличительной особенностью наследственной и врожденной патологии ОМС является «случайное» обнаружение, торпидное течение, быстрое развитие почечной недостаточности. Для так называемой приобретенной патологии почек и органов мочевыведения более характерно острое начало и циклическое или волнообразное течение заболевания [5].

Однако при приобретенных, как и при наследственных протеинурических вариантах нефропатии возможно изменение количества или качества белков подоцитов. Это может проявиться в уменьшении количества нефрина в подоцитах при нефротическом синдроме у детей с минимальными изменениями в гломерулах, где не выявляется семейной отягощенности [18]. В настоящее время проводятся исследования гена NPHS1 у больных с НС, морфологически проявляющимся минимальными изменениями в гломерулах, и

оказывается, что для тяжелых случаев этого заболевания характерны особые варианты нефрина. Эти данные подводят к положению, что так называемые приобретенные заболевания почек являются по своей сути мультифакторными, для них свойственно как наличие предрасположенности к возникновению заболевания, так и его прогрессированию. В этой связи хотелось бы поддержать точку зрения Н.П. Бочкова с соавторами [2], высказанную еще в 1994 г., что все болезни человека, в том числе и заболевания почек, могут быть разделены на 4 группы. Первую (моногенно-наследуемые заболевания) объединяет положение, что мутация гена является этиологическим фактором болезненного процесса. Вторую и третью группы болезней трудно разграничить, так как роль предрасположенности и экзогенного влияния при них просто меняются местами. Именно эти заболевания относятся к мультифакторным. Истинно экзогенными оказываются болезни, где имеет место травма, отравление, укусы ядовитого животного и подобные. Роль генетических влияний сказывается только на процессе регенерации.

В последнее время во всем мире проводится поиск генетических факторов предрасположенности к развитию мультифакторных (обычно называемых приобретенными) заболеваниями. В наших ранее проводимых исследованиях предрасположенность к развитию дизметаболической нефропатии с оксалатно-кальциевой кристаллурией (с ОКК) находили в однотипности изменений белковых и липидных компонентов цитомембран почечных канальцев у родителей и пораженных детей [5]. Большое внимание обращается на состояние здоровья матери, что в большой мере определяет антенатальное и постнатальное развитие ребенка [14]. Показано, что при наличии у беременной пиелонефрита последний является фактором риска развития у ребенка анатомических аномалий ОМС. Это положение было проверено в исследованиях, проведенных нами совместно с Центром охраны здоровья матери и ребенка. Было обследовано 68 детей, родившихся от 62 матерей, страдавших гломерулонефритом или пиелонефритом (табл. 6). Действительно, у большинства матерей, страдающих пиелонефритом, родились дети с пороками ОМС, осложненными в дальнейшем пиелонефритом (общая продолжительность наблюдения была 13 лет).

Предрасположенность к развитию различных форм гломерулонефрита изучается на основе анализа анти-

Таблица 5

Нефропатии с позиций генных влияний: моногенно-наследуемые (по данным МНИИ педиатрии и ДХ МЗ РФ, n = 2650)

Болезни	Клинические формы	n (%)
Аутосомно-доминантные (АД)	АД аномалии почек	2,28
	АДПВП,	0,32
	ПТА*, ГД** и др.	0,72
Аутосомно-рецессивные (АР)	Нефронофтис Фанкони,	0,40
	Болезнь де Тони-Дебре-Фанкони,	0,16
	АРПВП и др.	0,52
Сцепленные с X-хромосомой	Наследственный нефрит (COL4A5), Несхарный диабет и др.	8,14
		0,12
<i>Итого</i>		13,0

* ПТА – почечный тубулярный ацидоз.

** ГД – гитопластическая дистазия.

Таблица 6
Болезни ОМС у детей от матерей, страдающих нефропатиями

Заболевание ребенка	Заболевание матери		Особенности*
	ГН	пиелонефрит	
Пороки ОМС	4	35	у половины наследственно обусловлены
Пиелонефрит	3	25	вторичный
ГН	0	3	
ТИН	1	6	
Двуметаболическая нефропатия с ОКК	4	7	у 2/3 генетически детерминированы
Дисплазия почек	0	4	биопсия
Семейная нефропатия	0	4	не проводилась
Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря	1	5	
Всего	13	47**	

* У 5 детей патология других органов, у 4 патология нет.

** Частое сочетание пороков ОМС с пиелонефритом и другими нефропатиями привело к тому, что число болезней превышает количество больных.

Таблица 7
Генетические факторы предрасположенности и прогрессирования IgA-нефропатии

IgA-нефропатия (болезнь Берге)
Генетические факторы предрасположенности
Ген I-альфа 1 (переключатель продукции IgG в антенатальном периоде)
C3FF – аллель компонента
Генетические факторы прогрессирования
Фенотип GT/TT (ответствен за структуру ФАТ)
DD – аллель АПФ
Уверглобия G38A (GG – фенотип)
Средовые
Повторные инфекции верхних дыхательных путей

генов системы HLA [12]. Наиболее четко прослежены молекулярно-генетические факторы предрасположения к развитию и прогрессирующему течению IgA-нефропатии (табл. 7) [26].

Более того, в случаях семейного распространения болезни Берге трудно исключить моногенный характер ее возникновения, тем более что уже есть предположения о кандидатах в гены IgA-нефропатии, на что было указано в докладе F. Schena на Международном нефрологическом конгрессе (2003).

Изучение генетических факторов предрасположенности к развитию врожденных обструктивных уропатий включено в программу Национального Института Здоровья США (Bethesda, USA). По данным Ehrich J. et al. (1991) [17], пороки развития ОМС встречаются с частотой 3–6:1000 новорожденных и представлены различными обструктивными уропатиями. Одной из основных задач является изучение клеточных и молекулярных основ эмбриогенеза, обнаружение специфических генетических дефектов, ведущих к развитию и прогрессированию нефропатий при обструктивных уропатиях, в частности при гидронефрозе [16]. Экспериментальные исследования определяют, что чем

раньше в антенатальном периоде у животных развивается обструкция мочевой системы, тем выраженной проявления почечного дизэмбриогенеза. Клинические исследования Э.М. Дегтяревой (1989) [4] показали частое сочетание пороков развития мочевыводящей системы, структурного почечного дизэмбриогенеза и нефропатии либо в виде тубулоинтерстициального нефрита (ТИН), либо в виде гломерулонефрита (ГН), плохо поддающихся терапии (табл. 8).

Гипопластическая дисплазия sui generis отмечалась только у 22 детей. У остальных больных с ГД наблюдались проявления ТИН (23), ГН (74), нефрита болезни Шенлейн–Геноха (10) или их сочетания. Изучение причин развития ГН при гипопластической дисплазии почек можно было связать с минорными нарушениями иммунитета в виде парциального гипоиммунного состояния, способствующего появлению циркулирующих иммунных комплексов, что в конечном итоге могло привести к развитию иммунокомплексного нефрита. Развитие ТИН связывалось с наслоением инфекции. Исследования последних лет показывают, что при пороках развития мочевыводящей системы происходит постепенное вовлечение в патологический процесс почек. При обструктивной уропатии отмечается вазоконстрикция, макрофагальная инфильтрация почечного интерстиция с развитием тубулоинтерстициального фиброза. В этом процессе важную роль играют различные цитокины, факторы роста, вызывающие пролиферацию и/или апоптоз в почечной ткани вследствие активизации специфических рецепторов на клеточных мембранах. Немаловажную роль в развитии ОМС имеют компоненты ренин-ангиотензиновой системы. F. Lombardo et al. (2003) [21] причину почечного дизэмбриогенеза в виде гипоплазии почек видят в несовершенстве ренин-ангиотензиновой системы. Сравнительный анализ аллелей генов АПФ, рецепторов ангиотензина 1 и ангиотензиногена у детей с почечным дизэмбриогенезом в сравнении с контролем (здоровыми детьми) подтвердил предположение о снижении активности указанной системы. Это несомненно новый шаг изучения почечных дисплазий, имеющих нередко семейный характер.

Среди моногенно-наследуемых нефропатий наиболее изученным оказывается наследственный нефрит

Таблица 8
Морфологические варианты нарушения состояния почечной ткани (по данным нефрологической клиники МНИИ педиатрии и ДХ МЗ РФ, 1972–1989)

Морфологическая характеристика	Количество
Кистозные варианты пороков,	24
из них:	
АДПВП	5
АРПВП	2
Нефронофтиз Фанкони	4
Кистозная дисплазия	12
Кистоз IV типа (по Поттер)	1
Бескистозные варианты пороков,	174
из них:	
Бескистозная дисплазия	7
Сегментарная гипоплазия	4
Олигонефрония	5
Гипопластическая дисплазия (ГД)	158

Таблица 9

**Характер наследственных нефропатий
в нефрологической клинике МНИИП и ДХ МЗ РФ**

Нозологические формы	2001–2002 г.	
	абс. ч.	%
1. Наследственный нефрит	32	2,6
2. Поликистозная болезнь почек	23	1,8
– АРПКБ	4	0,3
– АДПКБ	19	1,5
3. Наследственные синдромы	5	0,4
– Денис-Драш	2	0,16
– Фрайвер	1	0,08
– Ретта	1	0,08
– Галактозилемия	1	0,08
4. Инфантильный НС (происхождение не расшифровано)	3	0,24
5. Тубулопатии	3	0,24
– несахарный диабет	1	0,08
– почечный тубулярный ацидоз	2	0,16
Всего (n = 1238)	66	5,3

(синдром Альпорта), который встречается в популяции чаще, чем диагностируется [8]. Наследственный нефрит является неиммунной гломерулопатией, связанной с мутацией гена, кодирующего одну из фракций коллагена IV типа. Среди наследственных нефропатий синдром Альпорта в нефрологической клинике встречается чаще, чем другие генетически-детерминированные болезни (табл. 9).

Механизм развития болезни – делеция или точковая мутация генов: COL4A5, COL4A3, COL4A4. Результат – нарушение структуры базальной мембраны клубочкового капилляра. Это в конечном итоге приводит к гематурии и/или протеинурии с последующим снижением функции почек вплоть до ХПН. При наличии точковой мутации заболевание может скрываться под диагнозом «бессимптомной гематурии». При обнаружении делеции гена COL4A5 заболевание имеет характер классического синдрома Альпорта с наличием у пробанда и в семье патологии слуха и/или зрения, раннего развития ХПН. Несомненно важно антенатальное определение мутации генов при классическом синдроме Альпорта и других наследственных нефропатиях, имеющих неблагоприятный прогноз.

В многочисленных исследованиях из различных стран мира на Международном нефрологическом конгрессе (Берлин, 2003) указывалось на необходимость исследования в постнатальном периоде жизни полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы. При обнаружении особенностей аллелей генов ангиотензиногена, ангиотензина, рецепторов ангиотензина I важно своевременное использование ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина 1, что может затормозить развитие ХПН при приобретенных и генетически детерминированных заболеваниях почек. Именно при врожденных и наследственных нефропатиях уже в детском возрасте развивается почечная недостаточность, требующая заместительной терапии [6]. Это положение подтверждается результатами Российского регистра почечной недостаточности у детей [10]. Проблемой остается своевременная диагностика врожденных и наследственных заболеваний почек и увеличение в России возможностей своевременного

проведения заместительной терапии (экстракорпорального очищения и почечной трансплантации) детям различного возраста с терминальной стадией почечной недостаточности.

Заключение

Расшифровка генома человека заставила по-новому взглянуть на нефрологические заболевания у детей. Становится очевидным, что не только увеличивается число моногенно-наследуемых заболеваний, как определяемых ранее, так и вновь диагностируемых, но выявляются генетические причины болезней, длительно считавшихся идиопатическими. В большей мере в экспериментальных условиях, но и в клинике начинают расшифровываться причины предрасположения к развитию и прогрессированию хронических заболеваний почек, которые на основании получаемых данных должны быть отнесены к мультифакториальным. Выявляются аллели генов ренин-ангиотензиновой системы, белков подоцитов, которые позволяют понять механизмы развития различных нефропатий. Именно генетические аспекты должны быть приоритетными при изучении нефропатий в настоящее время.

Литература

1. Ахмедова З.А. Развитие почечной патологии у детей с первых месяцев жизни и особенности кариотипа больных с нефропатиями из региона с повышенным уровнем тяжелых металлов. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2001: 22.
2. Бочков Н.П., Захаров А.Ф., Иванов В.И. Медицинская генетика: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1984.
3. Вельтищев Ю.Е., Игнатова М.С. Профилактическая и превентивная нефрология: Лекции для врачей. М., 1996: 61.
4. Дегтярева Э.М. Нефропатии при пороках развития почечной ткани у детей. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1989: 49.
5. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Детская нефрология. Руководство для врачей. Л.: Медицина, 1989: 455.
6. Игнатова М.С., Гроссман П. Хроническая почечная недостаточность у детей. М.: Медицина, 1986.
7. Игнатова М.С., Курбанова Э.Г. Иммуносупрессивная терапия нефротического синдрома у детей. М.: Novartis, 2000: 101.
8. Игнатова М.С., Цаликова Ф.Д. Наследственный нефрит (синдром Альпорта). В кн. Нефрология. Руководство для врачей / Под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина, 2000: 340–345.
9. Игнатова М.С., Шатохина О.В. Клинико-генетические аспекты диагностики нефропатий у детей. Нефрология и диализ 2003; 5; 1: 8–14.
10. Молчанова Е.А., Валов А.П., Каабак М.М. Первые результаты формирования Российского регистра хронической почечной недостаточности у детей. Нефрология и диализ 2003; 5; 1: 64–68.
11. Османов И.М. Клиникопатогенетические особенности и тактика лечения поражений почек у детей в экологически неблагоприятных регионах. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1996: 46.
12. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. СПб.: СОТИС, 1997: 718.
13. Перепелкина Н.Ф., Вялкова А.А., Естемеев В.М. Медицинская помощь детям с заболеваниями органов мочевой системы: проблемы и решения в условиях реформированного здравоохранения. Нефрология и диализ 2002; 2; 2: 260–263.
14. Шехтман М.М., Бархатова Т.Т. Заболевания внутренних органов и беременность. М.: Медицина, 1982: 193–213.
15. Boute N, Gribouval O, Roselli S et al. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. Nat Genet 2000; 24: 349–354.
16. Cavalier R, Peters C. Congenital urinary tract obstruction: Proceedings of the State-Of-Art Strategic Planning Workshop-National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA, 11–12 March 2002. Pediatr Nephrol 2003; 18: 576–606.
17. Ehrlich J, Loirat Brunner F et al. Report on management of renal

failure in children in Europe 1991. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7; (Suppl 2): 36–48.

18. Furness P, Hall L, Shaw J. et al. Glomerular expression of nephrin is decreased in acquired human nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1234–1237.

19. Jalanko H. Pathogenesis of proteinuria: lessons learned from nephrin and podocin. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 487–491.

20. Kestila M, Lenkkeri U, Mannikko M. et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein-nephrin is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1998; 1: 575–582.

21. Lombardo F, Peruzzi L, Amore A. et al. Association between genes conditioning low renin angiotensin system activity (RAS) and severe hypodysplastic congenital nephropathy. *World Congress of Nephrology. Abstract book Berlin 2003*: 268.

22. Schwarz K, Simons M, Reiser J. et al. Podocin, a raft-associated

component of the glomerular slit diaphragm, interacts with CD2AP and nephrin. *J Clin Invest* 2001; 108: 1621–1629.

23. Tsygin A, Sergeeva T, Vosnesenskaya T. et al. Growing incidence of focal and segmentary glomerulosclerosis as a cause of steroid-resistant nephrotic syndrome in Russian children. *Nephrology, Dialysis, Transplantation. Abstract book of World Congress of Nephrology. Berlin, 2003*: 259–260.

24. Utsunomija Y, Koda T, Kado T. et al. Incidence of pediatric IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 511–515.

25. Ye J, Ding J, Huang J. et al. Association analyses of glucocorticoid receptor gene polymorphisms with steroid-resistant in idiopathic nephrotic syndrome of children. *Abstract book of World Congress of Nephrology. Berlin, 2003*: 60.

26. Yoshikawa N, Tanaka R, Iijima K. Pathophysiology and treatment of IgA nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 446–457.

Апоптоз – физиология и патология (Обзор литературы)

С.С. Паунова

Российский государственный медицинский университет, Москва

Apoptosis – physiology and pathology

S.S. Paunova

Ключевые слова: апоптоз, каспазы, митохондрии, семейство Bcl-2 протоонкогенов, Fas (C95, APO-1)-рецепторы, TNF-рецепторы.

Апоптоз, или запрограммированная гибель клетки (ЗГК), является естественным физиологическим процессом, представляющим собой основной компонент эмбриогенеза, морфогенеза и роста тканей, необходимый для поддержания нормального тканевого гомеостаза. Наряду с этим известна роль апоптоза в ряде патологических состояний, таких, как злокачественные новообразования, синдром приобретенного иммунодефицита, некоторые нейродегенеративные и аутоиммунные заболевания, инфекционные процессы.

Апоптоз регулируется комплексом генетических, молекулярных, биохимических факторов, наиболее важными из которых являются рецепторы гибели клетки, каспазы, митохондрии, семейство Bcl-2 протоонкогенов, отдельные опухоль-подавляющие гены.

Изучение молекулярного механизма апоптоза и его регуляции способствует более глубокому и полному пониманию патофизиологии множества заболеваний, что, в свою очередь, необходимо для выработки новых подходов к лечению этих состояний.

Apoptosis (programmed cell death) occurs normally for maintenance of a tissue homeostasis and plays an important role in morphogenesis, embryogenesis and tissue growth.

On the other hand apoptosis may be involved in different pathological processes such as malignancy, infectious diseases and autoimmune disorders. Apoptosis is regulated by various mediators. Caspases, death receptors, mitochondria, Bcl-2 protooncogenes and tumor suppressor genes are considered to be the most important of them. Advances in apoptosis regulation research suggest new options for therapy of wide range of human pathologies.

Апоптоз, или запрограммированная гибель клетки (ЗГК), является естественным физиологическим процессом, представляющим собой основной компонент эмбриогенеза, морфогенеза и роста тканей. Он происходит в устаревших или поврежденных клетках и необходим для поддержания нормального тканевого гомеостаза. Наряду с этим известна существенная роль апоптоза в развитии ряда патологических состояний, таких, как злокачественные новообразования, син-

дром приобретенного иммунодефицита, некоторые нейродегенеративные и аутоиммунные заболевания, инфекционные процессы и пр. [41, 61, 78]. С 1885 года по настоящее время апоптоз представляет собой предмет всестороннего и тщательного изучения. В конце IX века Флеминг [24] впервые описал явление, названное «хроматолизом». В 1972 Kerr и Wyllie [45] предложили термин «apoptosis», используя греческое название «листопада». В последние годы этот процесс представляет

*Адрес для переписки: 119991, г. Москва, Ломоносовский просп., д. 2/62. Научный центр здоровья детей РАМН
Телефон: 133-34-39. Паунова Светлана Стояновна*