

22. Defining reduced urine output in neonatal ICU: importance for mortality and acute kidney injury classification / C.T. Bezerra, L.C. Vaz Cunha, A.B. Libório.
23. *Askenazi, D.* Acute kidney injury in critically ill newborns: what do we know? What do we need to learn? / D.J. Askenazi, N. Ambalavanan, S.L. Goldstein // *Pediatr. Nephrol.* — 2009. — № 24. — P.265—274.
24. *Jetton, J.G.* Update on acute kidney injury in the neonate / J.G. Jetton, D.J. Askenazi // *Curr. Opin. Pediatr.* — 2012. — № 24. — P.191—196.
25. *Yur'eva, E.A.* Diagnosticheskii spravochnik nefrologa / E.A. Yur'eva, V.V. Dlin. — M.: Overlei, 2007. — 352 s.
26. *Bellomo, R.* Acute renal failure: Time for consensus / R. Bellomo, J. Kellum, C. Ronco // *Intensive Care Med.* — 2001. — № 27. — P.1685—1688.
27. Endocytic delivery of lipocalinsiderophore- iron complex rescues the kidney from ischemia-ischemia-reperfusion injury / K. Mori [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 2005. — № 115. — P.610—621.
28. The early biomarker of acute kidney injury: in search of the Holy Grail / P.M. Honore, O. Joannes-Boyau, W. Boer // *Intensive Care Med.* — 2007. — № 33. — P.1866—1868.
29. Acute kidney injury in critically ill newborns: What do we know? What do we need to learn? / D.J. Askenazi, N. Ambalavanan, S.L. Goldstein // *Pediatr. Nephrol.* — 2009. — Vol. 24. — P.265—274.
30. New Equations to Estimate GFR in Children with CKD / G. Schwartz, A. Mun, M. Schneider, R. Mak [et al.] // *Am. Soc. Nephrol.* — 2009. — Vol. 20. — P.629—637.
31. Baseline Values of Candidate Urine Acute Kidney Injury (AKI) Biomarkers Vary by Gestational Age in Premature Infants / D.J. Askenazi, R. Koralkar, E.B. Levitan [et al.] // *Pediatr. Res.* — 2011. — № 70(3). — P.302—306.
32. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury / Kashani [et al.] // *Nephrol. Crit. Care.* — 2013. — № 17(1). — 25 p.

© Э.К. Петросян, 2013

УДК 616.61-008.6-053.31

ВРОЖДЕННЫЙ НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ЭТИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ (обзор литературы)

ЭДИТА КОНСТАНТИНОВНА ПЕТРОСЯН, докт. мед наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии № 1
Российского национального исследовательского медицинского университета, Москва,
тел. (495) 936-92-74, e-mail: Ed3565@yandex.ru

Реферат. Врожденный нефротический синдром (ВНС) является редким заболеванием почек, характеризующийся тяжелой протеинурией, гипопроteinемией и отеками, наблюдающиеся сразу после рождения. В большинстве случаев он обусловлен генетически опосредованными дефектами компонентов гломерулярного фильтрационного барьера, особенно нефрина и подоцина. ВНС может также быть частью какого-либо синдрома или вызван перинатальной инфекцией. Иммуносупрессивная терапия не эффективна при генетических формах ВНС. Трансплантация почек является единственным эффективным лечением. Перед проведением операции следует провести коррекцию гипоальбуминемии. Гиперкалорийная диета является одной из составляющей в ведении этих больных, а также коррекция гипотиреоза, минеральных нарушений, профилактика тромбозов и инфекционных осложнений. Исход пациентов с ВНС без серьезных экстраренальных осложнений сравним с исходом других групп пациентов после трансплантации почки.

Ключевые слова: протеинурия, нефротический синдром, нефрин, подоцин, трансплантация почки

ONGENITAL NEPHROTIC SYNDROME: ETIOLOGY, DIAGNOSIS, TREATMENT (literature review)

EDITA K. PETROSYAN

Abstract. Congenital nephrotic syndrome (CNS) is a rare kidney disorder characterized by heavy proteinuria, hypoproteinemia, and edema starting soon after birth. The majority of cases are caused by genetic defects in the components of the glomerular filtration barrier, especially nephrin and podocin. CNS may also be a part of a more generalized syndrome or caused by a perinatal infection. Immunosuppressive medication is not helpful in the genetic forms of CNS, and kidney transplantation is the only curative therapy. Before the operation, management of these infants largely depends on the magnitude of proteinuria. In severe cases, daily albumin infusions are required to prevent life-threatening edema. The therapy, also includes hypercaloric diet, thyroxin and mineral substitution, prevention of thrombotic episodes, and prompt management of infectious complications. The outcome of CNS patients without major extrarenal manifestations is comparable with other patient groups after kidney transplantation.

Key words: proteinuria, nephrotic syndrome, nephrin, podocin, kidney transplantation.

Врожденный нефротический синдром (ВНС) — состояние, характеризующееся выраженной протеинурией, гипоальбуминемией и отеками, наблюдающиеся в течение первых трех месяцев после рождения. Нефротический синдром (НС), выявленный спустя три месяца, но в течение первого года (4—12 мес), определен как инфантильная форма НС. Идиопатический НС наблюдается в детском возрасте после года [1]. Эти определения были использованы

на протяжении десятилетий в помощь практическим врачам. Однако последние исследования демонстрируют, что многие генетические дефекты, являющиеся причиной развития ВНС, могут проявляться в разном возрасте, тем самым ставя под сомнения используемую в настоящее время классификацию ВНС, поскольку все три формы характеризуются общей этиологией, клиникой и исходом НС (таблица). Совершенно очевидно, что такое деление НС в большей степени определено

временным показателем его дебюта. В данной статье описаны наиболее значимые причины развития ВНС, подходы к диагностике и ведению детей в зависимости от этиологии НС.

Этиология врожденного нефротического синдрома

Генетические
Мутация гена нефрина (NPHS1, финский тип ВНС). Мутация гена подоцина (NPHS2) Мутация гена WT1 (синдром Денис—Драша, синдром Фрайзера, изолированный ВНС). Мутации гена LamB2 (синдром Пирсона, изолированный ВНС). Мутация гена PLCE1. Митохондриальная цитопатия (синдром глухоты, диабета, кардиомиопатии). ВНС с или без патологии ЦНС и других пороков развития (отсутствие генных дефектов)
Инфекционные
Врожденный сифилис. Токсоплазмоз, малярия. Цитомегаловирус, краснуха, гепатит В, ВИЧ
Другие причины
Неонатальная системная красная волчанка. Неонатальные аутоантитела против нейтральной эндопептидазы. Неонатальный НС, обусловленный лечением матери стероидами и хлорфенирамином

Врожденный нефротический синдром финского типа (мутации гена NPHS1) характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования. Большая часть младенцев рождаются преждевременно с низкой массой тела. Плацента увеличена, вес ее превышает массу новорожденного более чем на 25%. Отечный синдром у новорожденного наблюдается уже при рождении или в течение нескольких последующих дней вследствие развившегося тяжелого нефротического синдрома. Массивная протеинурия сопровождается выраженной гипоальбуминемией и серьезной гипогаммаглобулинемией. Морфологическая картина почек характеризуется наличием микрокист в тубулярном аппарате в сочетании с подоцитарной патологией — диффузное сглаживание «ножек» подоцитов [28]. Иммуногистохимическое исследование выявило отсутствие нефрина в щелевой диафрагме.

В 1998 г. Kestila и соавт. обнаружили ген, ответственный за развитие врожденного нефротического синдрома финского типа — NPHS1, расположенный на 19-й хромосоме (19q13.1) [30]. Он состоит из 29 экзонов. Среди финской популяции отмечаются две мутации: делеция во 2-м экзоне — Fin-major и нонсенс-мутация в 26-м экзоне — Fin-minor. Обе мутации ведут к нарушению синтеза нефрина. Среди пациентов нефинской популяции описаны более 60 различных, включая делецию, миссенс- и нонсенс-мутации в других экзонах [4].

Структурн, нефрин — трансмембранный белок, относящийся к суперсемейству иммуноглобулинов с адгезивными функциями, с молекулярной массой 185-kDa, состоящий из 1241 аминокислотного остатка [34]. Нефрин имеет три отличающихся области: большая внеклеточная область, трансмембранная и внутриклеточная области. Высокогликолизированная внеклеточная область состоит из восьми иммуноглобулиновых частей и одной фибронектиновой части. Внутриклеточная область содержит несколько остатков

тирозина, которые являются возможными локусами для фосфорилирования. Фактически, нефрин, как было выявлено, находится в состоянии фосфорилирования [49]. Структура нефрина и местоположение его в щелевой диафрагме вело к гипотезе, что гомофильное взаимодействие нефрина связывает два противоположных подоцита, формируя последнюю [22].

Пристальное изучение генетических мутаций NPHS1 позволило обнаружить более легкие формы течения врожденного нефротического синдрома финского типа.

Koziell и соавт. [31] описали клиническое течение ВНСФТ у шестерых детей, пятеро из которых были из Мальты. При генетическом исследовании была обнаружена гомозиготная мутация R 1160X гена NPHS1. Более легкое течение ВНСФТ Koziell связывает с женским полом, так как пятеро из шести детей были девочками. Schultheiss и соавт. [47] описали ВНСФТ у двух близнецов, мальчика и девочки с персистирующим течением нефротического синдрома с рождения. Хроническая почечная недостаточность развилась у них в 20 и 24 года. При генетическом исследовании выявлены гетерозиготные мутации NPHS1 — L130F и C623F. Patrakka и соавт. [40] привели клинический случай ВНСФТ у девочки с мутацией во 2-м экзоне R743C. Степень протеинурии у девочки значительно снизилась при лечении ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и метиндола. Интересно, что при сочетанной мутации в Fin-major и Fin-minor локусах, эффект на аналогичной терапии не получен.

Генетически обусловленное отсутствие синтеза нефрина у больных нефротическим синдромом финского типа, формирует другую, не менее важную, проблему, связанную с рецидивом НС в трансплантированной почке. Циркулирующие аутоантитела к нефрину играют патогенетическую роль в рецидиве НС после трансплантации [7].

Аутосомно-рецессивный нефротический синдром и мутация гена NPHS2. Роль подоцина в формировании НС была наиболее изучена после обнаружения гена, кодирующего этот белок. NPHS2-ген подоцина расположен в хромосоме 1q25-q31 [9]. Мутация гена подоцина выявлена в 45—55% случаев при семейном НС и в 8—20% случаях спорадически возникшего НС.

Описаны более чем 30 патологических мутаций: миссенс-мутации, нонсенс-мутации, делеции, приводящие к изменениям структуры белка [46]. Обнаружено, что среди населения Франции и Германии наиболее часто встречается R138Q-мутация [52], в то время как мутация P20L отмечалась у итальянцев, и при семейном НС в турецкой популяции. Мутация гена подоцина также была обнаружена у пациентов с врожденным и инфантильным НС. Исследовав 27 детей с врожденным нефротическим синдромом Schultheiss и соавт. выявили гомозиготные и гетерозиготные мутации по подоцину у 11 младенцев и у 15 по нефрину [47]. И только у одного ребенка не было найдено генетических аномалий. Weber и соавт. описали три случая врожденного НС с гомозиготной мутацией R138Q [52]. Интересным является проявление гетерозиготных мутаций подоцина в фенотипе. Замечено, что появление протеинурии варьирует от нескольких месяцев от рождения до нескольких лет. Более того, было продемонстрировано, что трое из девяти детей с гетерозиготными мутациями имели стероидную чувствительность, а двое ответили

на терапию циклоспорином А [46]. Однако у 5 из 10 пациентов с гетерозиготными мутациями наблюдался достаточно быстрый выход в ХПН. А больные с благоприятным течением нефрита в морфологической картине имели признаки ФСГС, при иммуногистохимическом исследовании почечной ткани отмечалось нарушение в распределении подоцина в подоцитах [57]. Кроме того, гетерозиготные мутации подоцина отмечались у фенотипически здоровых родителей больных детей с гомозиготными мутациями того же аллеля. Все эти данные требуют дальнейшего изучения и осмысления.

Морфологическими маркерами НС, вызванного мутациями подоцина, чаще всего является ФСГС, реже минимальные изменения и еще реже IgM-нефропатия. Однако в экспериментальной работе Huber и соавт. [29] у мышей-нокаут по NPHS2 отмечалось внутриутробное развитие НС, а в морфологической картине отмечался выраженный мезангиальный склероз в сочетании с тубулярным кистозом с вакуолизацией эпителия, что во многом напоминает морфологическую картину врожденного НС финского типа. При электронной микроскопии отмечалось диффузное сглаживание «ножек» подоцитов. Данный НС характеризуется стероидрезистентностью и, более того, его не удалось купировать, используя в лечении циклоспорин А и циклофосфан.

В последнее время появились работы, в которых продемонстрированы сочетанные мутации гена подоцина и нефрина в структуре ВНС [47]. Так, у 5 больных с гомозиготной мутацией NPHS1 был выявлен гетерозиготный полиморфизм R229Q, а у 4 пациентов с гомозиготной мутацией NPHS2 также отмечалась гетерозиготная мутация NPHS1.

Другой, не менее важной проблемой является возможность развития НС в трансплантате. Данные двух крупных исследований указывают, что возникновение НС у пациентов с мутациями NPHS2 редки. Ruf и соавт. только у 2 (8%) из 24 пациентов с мутациями NPHS2 зафиксировали протеинурию в посттрансплантационный период [48]. По данным Weber и соавт., среди 32 пациентов с двумя NPHS2 мутациями, только у одного вновь появилась протеинурия с формированием ФСГС в трансплантате спустя 2 года после проведенной операции [52]. Интересным оказался тот факт, что этот пациент имел гомозиготную мутацию R138Q, а донорская почка была материнской с гетерозиготной мутацией R138Q. Bertelli и соавт. описали два случая возврата НС из девяти больных с гомозиготной и гетерозиготной NPHS2 мутацией [7]. Эти два пациента имели гомозиготную мутацию R138Q. Протеинурия выявлена спустя 10 и 300 дней после трансплантации. У последнего при морфологическом исследовании биоптата обнаружен ФСГС. Купировать НС удалось только используя плазмаферез в сочетании с циклофосфамидом. При этом формирование антиподоцитарных антител не отмечалось ни у одного из пациентов. Значимым фактором для формирования ФСГС и связанного с ним НС отводится наличие циркулирующего фактора проницаемости, который всегда выявляется у больных с мутацией подоцина [10]. Возможно, что в ряде случаев рецидивы ФСГС в трансплантате обусловлены наличием этого фактора у больных.

Синдром Пиерсона. В 1963 г. Pierson и соавт. описали врожденный нефротический синдром в сочетании с аномалиями глаз в виде микрокории [42]. Однако генетическая основа данного синдрома была выявлена M. Zenker и соавт., исследовавшие в двух близкород-

ственных семьях с 11 потомками, имевших аномалии глаз (микрокорию) [61]. С помощью гомозиготного картирования этих семей они смогли выявить кандидатный ген, локализованный на 3p14-p22 хромосоме, ответственный за синтез β_2 -ламинина. В настоящее время обнаружено более 10 мутантных локусов гена, клинически проявляющегося синдромом Пиерсона. Морфологически синдром Пиерсона характеризуется диффузным мезангиальным склерозом. В ряде случаев в сочетании с полулуниями [50].

β_2 -ламинин является одним из цепей сложного гетеротримерного пептида, играющего различную роль в разных тканях. Гетеротримерный пептид содержит три цепи ламининовых белков: α -, β - и γ -цепи. В 2005 г. была создана номенклатура ламинина, основанная на разновидности и количестве цепей, образующих молекулу, например, ламинин-521 содержит $\alpha 5$ -, $\beta 2$ - и $\gamma 1$ -цепи [2]. Молекула ламинина является компонентом базальной мембраны гломерулы, сетчатки, а также базального листка внутриглазных мышц и нейромускулярного синапса глаз. Более того, ламинин играет роль в дифференциации пресинаптических и постсинаптических цепей периферической нервной системы в скелетной мускулатуре. У мышей-нокаут по гену $LAMB2^{-/-}$ отмечалась клиническая симптоматика паралича, обусловленная нарушением мышечной сократимости. Генетический анализ у детей с врожденным и инфантильным НС, среди которых мутация $LAMB2$ встречалась в 2,5%, продемонстрировал, что в дебюте клинически синдром Пиерсона может проявляться изолированным НС [27]. Глазные нарушения реализовываются в более поздний период. Более того, микрокория является не единственной формой патологии глаз, характерной для синдрома Пиерсона. Описаны случаи ВНС в сочетании с катарактой и миопией, при которых находили мутации $LAMB2$ [24]. В 2007 г. Elke Wühl и соавт. описали клинические признаки нервной симптоматики больных с синдромом Пиерсона [54]. У части детей в возрасте от 1,3 до 4,8 года с мутацией гена $Lamb2$, которым была проведена трансплантация почки, отмечалась выраженная мышечная гипотония, нарушение психомоторного развития и развитие слепоты.

Нефротический синдром, обусловленный мутацией гена $PLCE1$ (NPHS3). В 2006 г. группа ученых выявила новую мутацию гена NPHS3 ($PLCE1$ -фосфолипазы С эпсилон-1), обуславливающая развитие врожденного и инфантильного нефротического синдрома, морфологически характеризующийся преимущественно диффузным мезангиальным склерозом или ФСГС [26]. Интересной оказалась эффективность стероидной терапии в сочетании с ингибиторами кальциневрина у детей с гомозиготной укороченной мутацией NPHS3. Последующие исследования показали, что мутации в $PLCE1$ были выявлены в 28% случаев изолированного ДМС [20]. Последние работы продемонстрировали, что нарушение функции $PLCE1$ является следствием различных мутаций и что у части людей мутация $PLCE1$ может протекать бессимптомно [6]. Это означает, что еще предстоит выделить гены-модификаторы, взаимодействие которых приводит либо к развитию ДМС, либо к ФСГС [21].

$PLCE1$ является членом семейства фосфолипазных белков, которые катализируют гидролиз полифосфоинозитов, таких как фосфатдидинозитол-4,5-бисфосфат [$PtdIns(4,5)P_2$] к производству второго посредника

Ins (1,4,5) P3 и диацилглицерола [56]. Продукты этой реакции инициируют каскад внутриклеточных ответов, которые приводят к росту клеток, дифференцировке и экспрессии генов. Механизмы, вследствие которых мутации гена PLCE1 вызывают нефротический синдром, не до конца изучены. Было установлено, что PLCE1 экспрессируется в развивающихся и зрелых подоцитах и что в результате мутации гена PLCE1 экспрессия подоцина и нефрина уменьшается [37].

Мутации гена супрессора опухоли Вильмса (WT1). Ген WT1, кодирующий транскрипционный фактор, состоит из 10 экзонов. С 1-го по 6-й экзон кодируют транскрипционно-регулирующую область, богатую пролин/глутаминовой кислотами, а с 7-го по 10-й экзон осуществляют кодирование четырех цинковых «пальцев» ДНК-связывающих область. Два альтернативно связанных региона, один из которых соответствует 17 аминокислотным остаткам и кодируется 5-м экзоном, а второй, кодируемый 9-м экзоном — трем аминокислотам — лизин-треонин-серин (KTS), определяют синтез четырех изоформ белка с определенными устойчивыми размерами и функциями [44].

Выраженная экспрессия WT1 отмечается в период эмбриогенеза, являясь антагонистом PAX2. В зрелой почке экспрессия WT1 сохраняется в подоцитах и в эпителиальных клетках капсулы Шумлянско—Боумана. В экспериментальной работе на мышах при разрушении гена WT1 отмечалось отсутствие почек и гонад, что подтверждало ключевую роль данного гена в формировании мочеполовой системы [43].

Синдром Дениса—Драша. Ассоциация врожденно нефротического синдрома с мужским псевдогермафродитизмом и нефробластомой характеризуется как синдром Дениса—Драша (Denys—Drash) [36]. Впервые этот синдром был описан в 1967 г. P. Denys и соавт. [14]. В 1970 г. A. Drash и соавт. опубликовали аналогичное наблюдение [16]. При синдроме Дениса—Драша выявлена миссенс-мутация гена WT1, картированного на хромосоме 11p13. Большинство миссенс-мутаций выявлены в 8-м и 9-м экзоне, кодирующие 2-й и 3-й цинковый «палец». Эти мутации изменяют структурную организацию последних, и следовательно, в результате нарушается их способность связывания с ДНК [41].

У большинства больных отмечается либо отсутствие, либо снижение ядерной экспрессии WT1, с чем связано структурное изменение белка [59]. Нарушенная экспрессия WT1 приводит к повышенной экспрессии его антагониста PAX2, который в норме в поздние стадии развития клубочка не обнаруживается.

В клинической картине чаще наблюдается изолированная протеинурия. Нефротический синдром может формироваться позже и характеризуется стероидрезистентностью. В морфологической картине ткани почек определяется диффузный мезангиальный склероз. Нефробластома, как правило, появляется позже остальных компонентов триады [14, 16]. Этот факт побуждает к исключению нефробластомы и проведению кариотипирования у детей с женским фенотипом, больных гломерулопатией с морфологической картиной мезангиального склероза. Все больные с генотипом 46XY имеют урогенитальный синус или женский фенотип и дисгенезию гонад. НС прогрессирует в ХПН до 4 лет.

Синдром Фрайзера характеризуется сочетанием мужского псевдогермафродитизма, прогрессивной гломерулопатией и гонадобластомой [17]. Дебют заболе-

вания, проявляющийся изолированной протеинурией, диагностируют в раннем или в дошкольном возрасте. Следует отметить, что течение заболевания более благоприятное в сравнении с синдромом Денис—Драш. ХПН наступает спустя 20—30 лет от дебюта болезни. Морфологически гломерулопатия при синдроме Фрайзера характеризуется как фокально-сегментарный гломерулосклероз. О синдроме Фрайзера следует думать при наличии нефротического синдрома у женщин в сочетании с аменореей [3].

Причиной развития данного синдрома служит мутация в 9-м интроне гена WT1, в результате которой снижается синтез +KTS изоформы белка. Полуколичественный ПЦР-анализ, проведенный у больных, обнаружил снижение количества +KTS изоформ в сравнении со здоровыми [13]. Классический синдром Фрайзера включает гломерулопатию, с женским фенотипом и кариотипом 46 XY. Однако в ряде случаев синдром Фрайзера может диагностироваться у женщин с генетическим женским кариотипом и гломерулопатией в виде ФСГС [12, 13]. Denatug и соавт. [13] описал случай семейного нефротического синдрома у матери и ее ребенка. Маме в возрасте 6 лет диагностировали стероидрезистентный нефротический синдром. У нее был фенотипический и генетический женский тип с нормальными половыми функциями. У ее дочери был диагностирован синдром Дениса—Драша и выявлен кариотип 46XY. При генетическом исследовании гена WT1 и у матери и у дочери обнаружена мутация в 9-м интроне. Второе наблюдение касается семьи, в которой мать с персистирующим гормонорезистентным НС родила двух девочек [12]. У одной из них была диагностирована первичная аменорея, кариотип 46XY и гонадальный дисгенез в сочетании с гломерулопатией. У ее сестры половое развитие было нормальное и женский кариотип. Однако при генетическом исследовании у всех троих была выявлена мутация гена WT1 в 5-й позиции в 9-м интроне. Таким образом, мутации гена WT1 могут быть причиной развития гломерулопатии с ФСГС у девочек.

Следует отметить, что в трансплантированной почке у больного с синдромом Дениса—Драша и синдромом Фрайзера, рецидив заболевания не отмечается, что позволяет продлить жизнь обреченных детей.

Синдром Галловой—Мовата характеризуется сочетанием микроцефалии, врожденного нефротического синдрома и грыжей пищеводного отверстия диафрагмы и является чрезвычайно редким генетическим заболеванием, которое передается по аутосомно-рецессивному пути.

В 1968 г. Galloway и Mowat впервые описали брата и сестру с микроцефалией, грыжей пищеводного отверстия диафрагмы и нефротическим синдромом, которые в возрасте 20 и 28 мес умерли от почечной недостаточности [18]. Sharigo и соавт. наблюдали вторую семью без родственных связей между родителями, сын и дочь в которой имели грыжу пищеводного отверстия диафрагмы, проявляющаяся рвотой с рождения, аномально большие уши [48]. Альбуминурия присутствовала с самого рождения. При аутопсийном исследовании почек этих детей была выявлена микрокистозная дисплазия в сочетании с фокально-сегментарным гломерулосклерозом. Более того, у девочки наблюдалось расщепление передних камер обоих глаз. Брат умер в возрасте 14 дней, а сестра в 3 года. В 1987 г. Roos и соавт. опубликовали 12 случаев с аналогичной кли-

нической картиной [45]. В 1994 г. Garty и соавт. описали еврейскую близкородственную семью (между дядей и племянницей) североафриканского происхождения, в которой из 8 детей 2 мальчика и одна девочка имели врожденный нефротический синдром, обусловленный диффузным мезангиальным склерозом, микроцефалией и задержкой психомоторного развития [19]. Все 3 детей умерли в возрасте до 3 лет. Garty и соавт. опубликовали 19 случаев врожденного нефротического синдрома с микроцефалией, у 4 из них были выявлены гистологические признаки диффузного мезангиального склероза [19]. При наличии врожденного гипотиреоза, обусловленного гипоплазией щитовидных желез, гипоплазия надпочечников может также входить в структуру данного синдрома.

Однако поиск гена, ответственного за развития этого синдрома, до настоящего времени не увенчался успехом. Так, A. Dietrich и соавт. исследовали у 18 детей с синдромом Galloway—Mowat мутации генов β 2-ламнина (LAMB2), α 5-ламнина (LAMA5), α 3-интегрина (ITGA3), β 1-интегрина (ITGB1) и α -актина-4 (ACTN4) [15]. Отсутствие мутаций в вышеописанных генах исключило роль белков, кодируемых этими генами в патогенезе синдрома Galloway—Mowat.

Негенетические формы ВНС. Несмотря на то что генетические формы составляют подавляющее большинство ВНС, однако в развивающихся странах инфекции могут также являться этиологической основой развития ВНС. Давно известно, что врожденный сифилис может обуславливать развитие нефротического синдрома у новорожденных [51], морфологической основой которого является мембранозная нефропатия. Антибактериальная терапия пенициллином препятствует развитию необратимых поражений почек. Токсоплазмоз, врожденная краснуха, вирусный гепатит В и вирус иммунодефицита человека также могут вызвать развитие ВНС. Как правило, его проявление наблюдается у детей старше 1 года, но может встречаться и в неонатальном возрасте. N. Vesbas и соавт. опубликовали случай ВНС, ассоциированного с цитомегаловирусной инфекцией [8]. Однако следует помнить, что в случае отсутствия эффекта от противовирусной терапии ганцикловиром у этих детей необходимо определить генетическую основу ВНС. Среди неинфекционных форм ВНС хотелось бы отметить системную красную волчанку, наблюдаемую у новорожденных от матерей с данным заболеванием [36], а в последнее время ассоциацию ВНС с аллоиммунизацией новорожденных против нейтральных эндопептидаз, экспрессируемых на подоцитах [11].

Диагностика ВНС основана на клинико-лабораторных изменениях, характерных для нефротического синдрома независимо от возраста. Как правило, для ВНС характерна тяжелая протеинурия до 20 г/л, гипоальбуминемия — менее 10 г/л. Однако степень протеинурии может варьировать в зависимости от клинической формы НС. В мочевом синдроме нередко присутствуют эритроциты и лейкоциты. Функция почек в течение первых месяцев остается сохранной. Вследствие гипоальбуминемии, гипертония не наблюдается, ее появление быстрее служит маркером формирования нефросклероза и развития почечной недостаточности. Для новорожденных с ВНС финского типа характерно увеличение массы плаценты более 25% от нормы. Но аналогичные изменения могут наблюдаться и при других формах ВНС [14]. При ультразвуковом исследо-

вании почек отмечается их увеличение и гиперэхогенность коркового слоя. Биопсия почек мало помогает в определении этиологии ВНС, поскольку многие формы имеют схожие морфологические изменения, такие как болезнь минимальных изменений, фокально-сегментарный гломерулосклероз, диффузный мезангиальный склероз. Более того, такие изменения, как дилатация и фиброз канальцев, не имеют прогностического значения для детей с ВНС. Морфологическое исследование следует проводить в случае наличия антител к нефрину, подоцину, ламинину и другим компонентам подоцита для иммуногистохимического исследования почек. Генетическое исследование является золотым стандартом для определения генетических форм ВНС. Учитывая, что ВНС входит в состав некоторых синдромов, необходимо тщательное обследование других органов и систем для выявления их аномалий строения или нарушения функции. Следует помнить, что при изолированном ВНС возможна гипертрофия миокарда, которую не следует рассматривать в структуре полисиндромного поражения.

ВНС финского типа может быть заподозрен еще в пренатальном периоде. При повышении уровня альфа-фетопротеина в амниотической жидкости и в сыворотке крови матери, при исключении анэнцефалии и других мальформаций следует заподозрить ВНС финского типа. Следует помнить, что для гетерозиготных форм ВНС финского типа данное повышение альфа-фетопротеина может быть транзитным, поэтому следует провести повторный анализ до 20-й нед беременности [39].

Ведение детей с ВНС. В отличие от детей более старшего возраста с НС, использование стероидов и других иммуносупрессивных препаратов не рекомендуется. Основная цель в лечении заключается в контроле отека, азотемии, предупреждении и лечении осложнений, таких как инфекция и тромбозы. В большинстве случаев трансплантация почки является единственным лечением.

Инфузия альбумина. Величина потери белка с мочой является основным критерием для определения дозы и длительности инфузии альбумина. Как правило, используют 20% раствор альбумина вместе с внутривенным введением фуросемида (0,5—1 мг/кг). Поскольку инфузия альбумина будет ежедневной, следует использовать центральные венозные катетеры. Инфузия альбуминов в первые недели должна продолжаться не более 2 ч, а доза составлять 1—5 мл/кг. В дальнейшем, через несколько недель, доза альбумина увеличивается до 15—20 мл/кг с увеличением продолжительности введения до 6 ч. Данная терапия корректирует гипоальбуминемии и отечный синдром.

Медикаментозная терапия. С антипротеинурической целью можно использовать ингибиторы АПФ и индометацин [35]. Однако новорожденные с ВНС финского типа и с мутацией гена подоцина на данную терапию не отвечают [23]. Для коррекции гипотиреоза, характерного для детей с ВНС, необходимо назначение препаратов тироксина в дозе 6,25—12,5 мг/сут. Лечение инфекции осуществляется антибактериальными препаратами, но не следует их применять в постоянном режиме с целью профилактики инфекции, так как, кроме развития устойчивости бактерий к антибактериальным препаратам, эффектов предупреждения инфекции она не имеет. А вот для предупреждения тромбозов следует использовать антикоагулянты, например варфарин.

Нутритивная поддержка. Основная цель нутритивной поддержки — это обеспечить высококалорийное питание (130 ккал/кг сут) с высоким содержанием белка (3—4 г/кг/сут). Грудное молоко и молочные смеси являются первыми продуктами для питания детей с ВНС. Увеличение белковой нагрузки должно происходить за счет казеинового белка, а калорийность может быть увеличена путем использования рапсового и подсолнечного масла [25]. Подключение глюкозных полимеров может также покрывать затраченную энергию растущего младенца. Коррекция гиперпаратиреоза у детей с ВНС проводится использованием витамина D2 (400 МЕ/сут), препаратами кальция (500—1000 мг/сут) и магния (50 мг/день). Несмотря на выраженные отеки, у этих детей следует поддерживать водный баланс ежедневным потреблением воды около 100—130 мл/кг.

Нефроэктомия. Односторонняя нефроэктомия, используемая в некоторых центрах, уменьшает потерю белка, а тем самым и частоту инфузий альбумина [32]. У этих детей возможна пересадка почки в более позднем возрасте.

Другой подход заключается в проведении двусторонней нефроэктомии при регистрации ВНС, подключения заместительной почечной терапии в виде перитонеального диализа и проведения трансплантации почки при достижении ребенком веса 9 кг и более с экстраперитонеальным размещением трансплантата. В ряде клиник двусторонняя нефроэктомия с подключением перитонеального диализа проводится при весе ребенка не менее 7 кг [23].

И третий путь терапевтического подхода при ВНС — раннее проведение трансплантации почки с внутрибрюшинным размещением трансплантата при одновременной двусторонней нефроэктомии.

Трансплантация почки. Почечная трансплантация является единственным эффективным способом лечения детей с ВНС. Обычно трансплантацию почек детям с ВНС проводят в возрасте 1—2 лет, используя почку взрослого человека. Поэтому для поддержания оптимального кровотока в почечной артерии ребенку следует проводить обильную гидратационную терапию (3000 мл/м²) [23]. Использование иммуносупрессоров должно быть сбалансированным для предотвращения отторжения почек, с одной стороны, с другой — чтобы избежать многие побочные эффекты, обусловленные этими препаратами. Рецидивы НС в аллотрансплантате весьма редки, но в случае их регистрации возможно использование циклофосфамида и плазмофереза [33].

Выживаемость пациентов, по данным единичных центров, в течение 5 лет составляет более 90%, а выживаемость трансплантата — более 80% [5, 38]. Хроническая нефропатия аллотрансплантата является одной из основных проблем у этих пациентов и второй трансплантации им не избежать в старшем возрасте.

Выводы. В течение последних нескольких лет наши знания о генетической и молекулярной основах ВНС резко возросло. Структурные белки подоцита играют ведущую роль в клубочковой фильтрации, а мутации в генах, кодирующие нефрин, подоцин, ламинин и белок опухоли Вильямса, в большинстве случаев является причиной развития ВНС. Следует ожидать, что в ближайшем будущем будут найдены генетически обусловленные дефекты других белков подоцита как этиологический фактор ВНС. Однако хочется отметить, что за последние годы достигнут определенный прогресс в ведении таких больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Antignac, C.* Genetic models: clues for understanding the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome / *C. Antignac // J. Clin. Invest.* — 2002. — Vol. 109. — P.447—449.
2. A simplified laminin nomenclature / *M. Aumailley [et al.] // Matrix Biology.* — 2005. — Vol. 24, № 5. — P.326—332.
3. Donor splice site mutations in the WT1 gene are responsible for Frasier syndrome / *S. Barbaux, P. Niaudet, M.C. Gubler [et al.] // Nat. Genet.* — 1997. — Vol. 17. — P.467—469.
4. Mutation spectrum in the nephrin gene (NPHS1) in congenital nephrotic syndrome / *O. Beltcheva, P. Martin, U. Lenkkeri, K. Tryggvason // Hum. Mutat.* — 2001. — Vol. 17. — P.368—373.
5. Changing trends in pediatric transplantation: 2001 Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative study / *M. Benfield, R. McDonald, S. Bartosh [et al.] // Pediatr. Transplant.* — 2003. — № 7. — P.321—331.
6. *Hinkes, B.G.* NPHS3: new clues for understanding idiopathic nephrotic syndrome / *B.G. Hinkes // Pediatr. Nephrol.* — 2008. — Vol. 23. — P.847—850.
7. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation in patients with mutations of podocin / *R. Bertelli, F. Ginevri, G. Caridi [et al.] // Am. J. Kidney Dis.* — 2003. — Vol. 41. — P.1314—1321.
8. Cytomegalovirus-related congenital nephrotic syndrome with diffuse mesangial sclerosis / *N. Besbas, U. Bayrakci, G. Kale [et al.] // Pediatr. Nephrol.* — 2006. — Vol. 21. — P.740—742.
9. *Niaudet P. & Antignac C.* NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome / *N. Boute, O. Gribouval, S. Roselli [et al.] // Nat. Genet.* — 2000. — Vol. 24. — P.349—354.
10. Serum glomerular permeability activity in patients with podocin mutations (NPHS2) and steroid-resistant nephrotic syndrome / *M. Carraro, G. Caridi, M. Bruschi [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol.* — 2002. — Vol. 13. — P.1946—1952.
11. Role of truncating mutations in MME gene in fetomaternal alloimmunisation and antenatal glomerulopathies / *H. Debiec, J. Nauta, F. Coulet [et al.] // Lancet.* — 2004. — № 364. — P.1194—1196.
12. Frasier syndrome: a cause of focal segmental glomerulosclerosis in a 46,XX female / *L. Demmer, W. Primack, V. Loik [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol.* — 1999. — Vol. 10. — P.2215—2218.
13. Mother-to-child transmitted WT1 splice-site mutation is responsible for distinct glomerular diseases / *E. Denamur, N. Bocquet, B. Mougnot [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol.* — 1999. — Vol. 10. — P.2219—2223.
14. Association d'un syndrome anatomopathologique de pseudohermaphroditisme masculine, d'une tumeur de Wilms, d'une nephropathie parynchymateuse et d'une mosaïcisme XX/XY / *P. Denys, P. Malvaux, H. Van den Berghe [et al.] // Arch. Pediatr.* — 1967. — Vol. 24. — P.729—739.
15. Analysis of genes encoding laminin beta2 and related proteins in patients with Galloway—Mowat syndrome / *A. Dietrich, V. Matejas, M. Bitzan [et al.] // Pediatr. Nephrol.* — 2008. — Vol. 23, № 10. — P.1779—1786.
16. A syndrome of pseudohermaphroditism, Wilms tumor, hypertension and degenerative renal disease / *A. Drash, F. Sherman, W. Hartmann [et al.] // J. Pediatr.* — 1970. — Vol. 76. — P.585—593.
17. *Frasier, S.* Gonadoblastoma associated with pure gonadal dysgenesis in monozygotic twins / *S. Frasier, R.A. Bashore, H.D. Mosier // J. Pediatr.* — 1964. — Vol. 64. — P.740—745.
18. *Galloway, W.H.* Congenital microcephaly with hiatus hernia and nephrotic syndrome in two sibs / *W.H. Galloway, A.P. Mowat // J. Med. Genet.* — 1968. — Vol. 5. — P.319—321.
19. Microcephaly and congenital nephrotic syndrome owing to diffuse mesangial sclerosis: an autosomal recessive syndrome / *B.Z. Garty, B. Eisenstein, J. Sandbank [et al.] // J. Med. Genet.* — 1994. — Vol. 31. — P.121—125.
20. Mutations in PLCE1 are a major cause of isolated diffuse mesangial sclerosis (IDMS) / *R. Gbadegesin, B.G. Hinkes,*

- B. Hoskins [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2008. — Vol. 23, № 4. — P.1291—1297.
21. Exclusion of homozygous PLCE1 (NPHS3) mutations in 69 families with idiopathic and hereditary FSGS / R. Gbadegesin, B. Bartkowiak, P.J. Lavin [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* — 2009. — Vol. 24. — № 2. — P.281—285.
 22. Homodimerization and Heterodimerization of the Glomerular Podocyte Proteins Nephric and NEPH1 / P. Gerke, T.B. Huber, L. Sellin [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2003. — Vol. 14. — P.918—926.
 23. *Jalanko, H.* Congenital nephrotic syndrome / H. Jalanko // *Pediatr. Nephrol.* — 2009. — Vol. 24. — P.2121—2128.
 24. Recessive missense mutations in LAMB2 expand the clinical spectrum of LAMB2-associated disorders / K. Hasselbacher [et al.] // *Kidney Int.* — 2006. — Vol. 70. — P.1008—1012.
 25. Congenital nephrotic syndrome / C. Holmberg, K. Tryggvason, M. Kestila, H. Jalanko; E. Avner, W.E. Harmon, P. Niaudet (eds) // *Pediatric nephrology.* — 5th ed. — Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2004. — P.503—516.
 26. Positional cloning uncovers mutation in PLCE1 responsible for a nephritic syndrome variant that may be reversible / B. Hinkes, R.C. Wiggins, R. Gbadegesin [et al.] // *Nat. Genet.* — 2006. — Vol. 38. — P.1397—1405.
 27. Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2) / B.G. Hinkes, B. Mucha, C.N. Vlangos, R. Gbadegesin [et al.] // *Pediatrics.* — 2007. — Vol. 119, № 4. — P.907—919.
 28. Renal pathology in congenital nephrotic syndrome of Finnish type: a quantitative light microscopic study of 50 patients / N.-P. Huttunen, J. Rapola, J. Vilksa, N. Hallman // *Int. J. Pediatr. Nephrol.* — 1980. — Vol. 1. — P.10—16.
 29. Molecular basis of the functional podocin-nephrin complex: mutations in the NPHS2 gene disrupt nephrin targeting to the lipid raft microdomains / T.B. Huber, M. Simons, B. Hartleben [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* — 2003. — Vol. 12. — P.3397—3405.
 30. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein — nephrin — is mutated in congenital nephrotic syndrome / M. Kestila, U. Lenkkeri, M. Mannikko [et al.] // *Mol. Cell.* — 1998. — Vol. 1. — P.575—582.
 31. Genotype/phenotype correlations of NPHS1 and NPHS2 mutations in nephrotic syndrome advocate a functional interrelationship in glomerular filtration / A. Koziell, V. Grech, S. Hussain [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* — 2002. — Vol. 11. — P.379—388.
 32. *Kovacevic, L.* Management of congenital nephrotic syndrome / L. Kovacevic, C. Reid, S. Ridgen // *Pediatr. Nephrol.* — 2003. — Vol. 18. — P.426—430.
 33. Plasma exchange and retransplantation in recurrent nephrosis of patients with congenital nephritic syndrome of the Finnish type / A.M. Kuusniemi, E. Qvist, Y. Sun [et al.] // *Transplantation.* — 2007. — Vol. 83. — P.1316—1323.
 34. Structure of the gene for congenital nephrotic syndrome of the Finnish type (NPHS1) and characterization of mutations / U. Lenkkeri, M. Mannikko, P. McCready [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* — 1999. — Vol. 64. — P.51—61.
 35. A stepwise approach to treatment of early onset nephritic syndrome / C. Licht, F. Eifinger, M. Gharib, G. Offner [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* — 2000. — Vol. 14. — P.1077—1082.
 36. *Massengill, S.F.* Infantile systemic lupus erythematosus with onset simulating congenital nephrotic syndrome / S.F. Massengill, G.A. Richard, W.H. Donnelly // *J. Pediatr.* — 1994. — Vol. 124, № 1. — P.27—31.
 37. Mutational analysis of PLCE1 gene in families with autosomal recessive steroid-resistant nephritic syndrome (SRNS) / F. Nevo, O. Gribouval, A. Pawtowski [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2007. — Vol. 18. — P.132.
 38. Graft function 5—7 years after renal transplantation in early childhood / E. Qvist, J. Laine, K. Runnholm [et al.] // *Transplantation.* — 1999. — Vol. 67. — P.1043—1049.
 39. Proteinuria and prenatal diagnosis of congenital nephrosis in fetal carriers of nephrin gene mutations / J. Patrakka, P. Martin, R. Salonen [et al.] // *Lancet.* — 2002. — Vol. 359. — P.1575—1577.
 40. Recurrence of nephrotic syndrome in kidney grafts of patients with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type: role of nephrin / J. Patrakka, V. Ruotsalainen, P. Reponen [et al.] // *Transplantation.* — 2002. — Vol. 73. — P.394—403.
 41. Germline mutations in the Wilms' tumor suppressor gene are associated with abnormal urogenital development in Denys-Drash syndrome / J. Pelletier, W. Bruening, C.E. Kashtan [et al.] // *Cell.* — 1991. — Vol. 67. — P.437—447.
 42. An unusual congenital and familial congenital malformative combination involving the eye and kidney / M. Pierson, J. Cordier, F. Hervouuet, G. Rauber // *J. Genet. Hum.* — 1963. — Vol. 12. — P. 184—213.
 43. The candidate Wilms' tumor gene is involved in genitourinary development / P.K. Jones, S. Fleming, D. Davidson [et al.] // *Nature.* — 1990. — Vol. 346. — P.194—197.
 44. *Reddy, J.C.* The WT1 Wilms' tumor suppressor gene: how much do we really know? / J.C. Reddy, J.D. Licht // *Biochim Biophys Acta.* — 1996. — Vol. 1287. — P.1—28.
 45. Congenital microcephaly, infantile spasms, psychomotor retardation, and nephrotic syndrome in two sibs / R. Roos, P. Maaswinkel-Mooy, H. Kanhai [et al.] // *Europ. J. Pediatr.* — 1987. — Vol. 146. — P.532—536.
 46. Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome / R.G. Ruf, A. Lichtenberger, S.M. Karle [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2004. — Vol. 15. — P.722—732.
 47. No evidence for genotype/phenotype correlation in NPHS1 and NPHS2 mutations / M. Schultheiss, R.G. Ruf, B.E. Mucha [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* — 2004. — Vol. 19. — P.1340—1348.
 48. Congenital microcephaly, hiatus hernia and nephrotic syndrome: an autosomal recessive syndrome. Birth Defects Orig / L.R. Shapiro, P.A. Duncan, P.B. Farnsworth, M. Lefkowitz // *Art. Ser.* — 1976. — Vol. XII, № 5. — P.275—278.
 49. Involvement of lipid rafts in nephrin phosphorylation and organization of the glomerular slit diaphragm / M. Simons, K. Schwarz, W. Kriz [et al.] // *Am. J. Pathol.* — 2001. — Vol. 159. — P.1069—1077.
 50. Pierson syndrome: a novel cause of congenital nephrotic syndrome / R. Van de Voorde, D. Witte, J. Kogan, J. Goebel // *Pediatrics.* — 2006. — Vol. 118. — P.501—505.
 51. Congenital and infantile nephrotic syndrome in Thai infants / P. Vachvanichsanong, W. Mitarnun, K. Tungsinmunkong, P. Dissaneewate // *Clin. Pediatr. (Phila).* — 2005. — Vol. 44, № 2. — P.169—174.
 52. NPHS2 mutation analysis shows genetic heterogeneity of steroid-resistant nephritic syndrome and low post-transplant recurrence / S. Weber, O. Gribouval, E.L. Esquivel [et al.] // *Kidney Int.* — 2004. — Vol. 66. — P.571—579.
 53. *Wing, M.R.* PLC-epsilon: a shared effector protein in Ras-, Rho-, and G alpha beta gammamediated signaling / M.R. Wing, D.M. Bourdon, T.K. Harden // *Mol. Interv.* — 2003. — Vol. 3. — P.273—280.
 54. Neurodevelopmental deficits in Pierson (microcoria-congenital nephrosis) syndrome / E. Wühl, J. Kogan, A. Zurawska [et al.] // *Am. J. Med. Genet A.* — 2007. — Vol. 143, № 4. — P.311—319.
 55. Variable expression of desmin in rat glomerular epithelial cells / E. Yaoita, K. Kawasaki, T. Yamamoto, I. Kihara // *Am. J. Pathol.* — 1990. — Vol. 136. — P.899—908.
 56. WT1 and PAX-2 podocyte expression in Denys-Drash syndrome and isolated diffuse mesangial sclerosis / Y. Yang, C. Jeanpierre, G.R. Dressler [et al.] // *Am. J. Pathol.* — 1999. — Vol. 154. — P.181—192.
 57. In vivo expression of podocyte slit diaphragm-associated proteins in nephritic patients with NPHS2 mutation / S.Y. Zhang, A. Marlier, O. Gribouval [et al.] // *Kidney Int.* — 2004. — Vol. 66. — P.945—950.
 58. Human laminin beta2 deficiency causes congenital nephrosis with mesangial sclerosis and distinct eye abnormalities / M. Zenker, T. Aigner, O. Wendler [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* — 2004. — Vol. 13. — P.2625—2632.

REFERENCES

1. Antignac, C. Genetic models: clues for understanding the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome / C. Antignac // *J. Clin. Invest.* — 2002. — Vol. 109. — P.447—449.
2. A simplified laminin nomenclature / M. Aumailley [et al.] // *Matrix Biology.* — 2005. — Vol. 24, № 5. — P.326—332.
3. Donor splice site mutations in the WT1 gene are responsible for Frasier syndrome / S. Barbaux, P. Niaudet, M.C. Gubler [et al.] // *Nat. Genet.* — 1997. — Vol. 17. — P.467—469.
4. Mutation spectrum in the nephrin gene (NPHS1) in congenital nephrotic syndrome / O. Beltcheva, P. Martin, U. Lenkkeri, K. Tryggvason // *Hum. Mutat.* — 2001. — Vol. 17. — P.368—373.
5. Changing trends in pediatric transplantation: 2001 Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative study / M. Benfield, R. McDonald, S. Bartosh [et al.] // *Pediatr. Transplant.* — 2003. — № 7. — P.321—331.
6. Hinkes, B.G. NPHS3: new clues for understanding idiopathic nephrotic syndrome / B.G. Hinkes // *Pediatr. Nephrol.* — 2008. — Vol. 23. — P.847—850.
7. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation in patients with mutations of podocin / R. Bertelli, F. Ginevri, G. Caridi [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* — 2003. — Vol. 41. — P.1314—1321.
8. Cytomegalovirus-related congenital nephrotic syndrome with diffuse mesangial sclerosis / N. Besbas, U. Bayrakci, G. Kale [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* — 2006. — Vol. 21. — P.740—742.
9. Niaudet P. & Antignac C. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome / N. Boute, O. Gribouval, S. Roselli [et al.] // *Nat. Genet.* — 2000. — Vol. 24. — P.349—354.
10. Serum glomerular permeability activity in patients with podocin mutations (NPHS2) and steroid-resistant nephrotic syndrome / M. Carraro, G. Caridi, M. Bruschi [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2002. — Vol. 13. — P.1946—1952.
11. Role of truncating mutations in MME gene in fetomaternal alloimmunisation and antenatal glomerulopathies / H. Debiec, J. Nauta, F. Coulet [et al.] // *Lancet.* — 2004. — № 364. — P.1194—1196.
12. Frasier syndrome: a cause of focal segmental glomerulosclerosis in a 46,XX female / L. Demmer, W. Primack, V. Loik [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 1999. — Vol. 10. — P.2215—2218.
13. Mother-to-child transmitted WT1 splice-site mutation is responsible for distinct glomerular diseases / E. Denamur, N. Bocquet, B. Mougnet [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 1999. — Vol. 10. — P.2219—2223.
14. Assotiation d'un syndrome anatomopathologique de pseudohermaphroditisme masculin, d'une tumeur de Wilms, d'une nephropathie parynchymateuse et d'une mosaïcisme XX/X Y / P. Denys, P. Malvaux, H. Van den Berghe [et al.] // *Arch. Pediatr.* — 1967. — Vol. 24. — P.729—739.
15. Analysis of genes encoding laminin beta2 and related proteins in patients with Galloway—Mowat syndrome / A. Dietrich, V. Matejas, M. Bitzan [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* — 2008. — Vol. 23, № 10. — P.1779—1786.
16. A syndrome of pseudohermaphroditism, Wilms tumor, hypertension and degenerative renal disease / A. Drash, F. Sherman, W. Hartmann [et al.] // *J. Pediatr.* — 1970. — Vol. 76. — P.585—593.
17. Frasier, S. Gonadoblastoma associated with pure gonadal dysgenesis in monozygotic twins / S. Frasier, R.A. Bashore, H.D. Mosier // *J. Pediatr.* — 1964. — Vol. 64. — P.740—745.
18. Galloway, W.H. Congenital microcephaly with hiatus hernia and nephrotic syndrome in two sibs/ W.H. Galloway, A.P. Mowat // *J. Med. Genet.* — 1968. — Vol. 5. — P.319—321.
19. Microcephaly and congenital nephrotic syndrome owing to diffuse mesangial sclerosis: an autosomal recessive syndrome / B.Z. Garty, B. Eisenstein, J. Sandbank [et al.] // *J. Med. Genet.* — 1994. — Vol. 31. — P.121—125.
20. Mutations in PLCE1 are a major cause of isolated diffuse mesangial sclerosis (IDMS) / R. Gbadegesin, B.G. Hinkes, B. Hoskins [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2008. — Vol. 23, № 4. — P.1291—1297.
21. Exclusion of homozygous PLCE1 (NPHS3) mutations in 69 families with idiopathic and hereditary FSGS / R. Gbadegesin, B. Bartkowiak, P.J. Lavin [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* — 2009. — Vol. 24. — № 2. — P.281—285.
22. Homodimerization and Heterodimerization of the Glomerular Podocyte Proteins Nephrin and NEPH1 / P. Gerke, T.B. Huber, L. Sellin [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2003. — Vol. 14. — P.918—926.
23. Jalanko, H. Congenital nephrotic syndrome / H. Jalanko // *Pediatr. Nephrol.* — 2009. — Vol. 24. — P.2121—2128.
24. Recessive missense mutations in LAMB2 expand the clinical spectrum of LAMB2-associated disorders / K. Hasselbacher [et al.] // *Kidney Int.* — 2006. — Vol. 70. — P.1008—1012.
25. Congenital nephrotic syndrome / C. Holmberg, K. Tryggvason, M. Kestila, H. Jalanko; E. Avner, W.E. Harmon, P. Niaudet (eds) // *Pediatric nephrology.* — 5th ed. — Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2004. — P.503—516.
26. Positional cloning uncovers mutation in PLCE1 responsible for a nephritic syndrome variant that may be reversible / B. Hinkes, R.C. Wiggins, R. Gbadegesin [et al.] // *Nat. Genet.* — 2006. — Vol. 38. — P.1397—1405.
27. Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2) / B.G. Hinkes, B. Mucha, C.N. Vlangos, R. Gbadegesin [et al.] // *Pediatrics.* — 2007. — Vol. 119, № 4. — P.907—919.
28. Renal pathology in congenital nephrotic syndrome of Finnish type: a quantitative light microscopic study of 50 patients / N.-P. Huttunen, J. Rapola, J. Viiska, N. Hallman // *Int. J. Pediatr. Nephrol.* — 1980. — Vol. 1. — P.10—16.
29. Molecular basis of the functional podocin-nephrin complex: mutations in the NPHS2 gene disrupt nephrin targeting to the lipid raft microdomains / T.B. Huber, M. Simons, B. Hartleben [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* — 2003. — Vol. 12. — P.3397—3405.
30. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein — nephrin — is mutated in congenital nephrotic syndrome / M. Kestila, U. Lenkkeri, M. Mannikko [et al.] // *Mol. Cell.* — 1998. — Vol. 1. — P.575—582.
31. Genotype/phenotype correlations of NPHS1 and NPHS2 mutations in nephrotic syndrome advocate a functional inter-relationship in glomerular filtration / A. Koziell, V. Grech, S. Hussain [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* — 2002. — Vol. 11. — P.379—388.
32. Kovacevic, L. Management of congenital nephrotic syndrome / L. Kovacevic, C. Reid, S. Ridgen // *Pediatr. Nephrol.* — 2003. — Vol. 18. — P.426—430.
33. Plasma exchange and retransplantation in recurrent nephrosis of patients with congenital nephritic syndrome of the Finnish type / A.M. Kuusniemi, E. Qvist, Y. Sun [et al.] // *Transplantation.* — 2007. — Vol. 83. — P.1316—1323.
34. Structure of the gene for congenital nephrotic syndrome of the Finnish type (NPHS1) and characterization of mutations / U. Lenkkeri, M. Mannikko, P. McCready [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* — 1999. — Vol. 64. — P.51—61.
35. A stepwise approach to treatment of early onset nephritic syndrome / C. Licht, F. Eifinger, M. Gharib, G. Offner [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* — 2000. — Vol. 14. — P.1077—1082.
36. Massengill, S.F. Infantile systemic lupus erythematosus with onset simulating congenital nephrotic syndrome / S.F. Massengill, G.A. Richard, W.H. Donnelly // *J. Pediatr.* — 1994. — Vol. 124, № 1. — P.27—31.
37. Mutational analysis of PLCE1 gene in families with autosomal recessive steroid-resistant nephritic syndrome (SRNS) / F. Nevo, O. Gribouval, A. Pawtowski [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2007. — Vol. 18. — P.132.
38. Graft function 5—7 years after renal transplantation in early childhood / E. Qvist, J. Laine, K. Runnholm [et al.] // *Transplantation.* — 1999. — Vol. 67. — P.1043—1049.
39. Proteinuria and prenatal diagnosis of congenital nephrosis in fetal carriers of nephrin gene mutations / J. Patrakka,

- P. Martin, R. Salonen [et al.] // *Lancet*. — 2002. — Vol. 359. — P.1575—1577.
40. Recurrence of nephrotic syndrome in kidney grafts of patients with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type: role of nephrin / J. Patrakka, V. Ruotsalainen, P. Reponen [et al.] // *Transplantation*. — 2002. — Vol.73. — P.394—403.
 41. Germline mutations in the Wilms' tumor suppressor gene are associated with abnormal urogenital development in Denys-Drash syndrome / J. Pelletier, W. Bruening, C.E. Kashtan [et al.] // *Cell*. — 1991. — Vol. 67. — P.437—447.
 42. An unusual congenital and familial congenital malformative combination involving the eye and kidney / M. Pierson, J. Cordier, F. Hervouet, G. Rauber // *J. Genet. Hum.* — 1963. — Vol. 12. — P. 184—213.
 43. The candidate Wilms' tumour gene is involved in genitourinary development / P.K. Jones, S. Fleming, D. Davidson [et al.] // *Nature*. — 1990. — Vol. 346. — P.194—197.
 44. Reddy, J.C. The WT1 Wilms' tumor suppressor gene: how much do we really know? / J.C. Reddy, J.D. Licht // *Biochim Biophys Acta*. — 1996. — Vol. 1287. — P.1—28.
 45. Congenital microcephaly, infantile spasms, psychomotor retardation, and nephrotic syndrome in two sibs / R. Roos, P. Maaswinkel-Mooy, H. Kanhai [et al.] // *Europ. J. Pediatr.* — 1987. — Vol. 146. — P.532—536.
 46. Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome / R.G. Ruf, A. Lichtenberger, S.M. Karle [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2004. — Vol. 15. — P.722—732.
 47. No evidence for genotype/phenotype correlation in NPHS1 and NPHS2 mutations / M. Schultheiss, R.G. Ruf, B.E. Mucha [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* — 2004. — Vol. 19. — P.1340—1348.
 48. Congenital microcephaly, hiatus hernia and nephrotic syndrome: an autosomal recessive syndrome. Birth Defects Orig / L.R. Shapiro, P.A. Duncan, P.B. Farnsworth, M. Lefkowitz // *Art. Ser.* — 1976. — Vol. XII, № 5. — P.275—278.
 49. Involvement of lipid rafts in nephrin phosphorylation and organization of the glomerular slit diaphragm / M. Simons, K. Schwarz, W. Kriz [et al.] // *Am. J. Pathol.* — 2001. — Vol. 159. — P.1069—1077.
 50. Pierson syndrome: a novel cause of congenital nephrotic syndrome / R. Van de Voorde, D. Witte, J. Kogan, J. Goebel // *Pediatrics*. — 2006. — Vol. 118. — P.501—505.
 51. Congenital and infantile nephrotic syndrome in Thai infants / P. Vachvanichsanong, W. Mitamun, K. Tungsinmunkong, P. Dissaneewate // *Clin. Pediatr. (Phila)*. — 2005. — Vol. 44, № 2. — P.169—174.
 52. NPHS2 mutation analysis shows genetic heterogeneity of steroid-resistant nephritic syndrome and low post-transplant recurrence / S. Weber, O. Gribouval, E.L. Esquivel [et al.] // *Kidney Int.* — 2004. — Vol. 66. — P.571—579.
 53. Wing, M.R. PLC-epsilon: a shared effector protein in Ras-, Rho-, and G alpha beta gammamediated signaling / M.R. Wing, D.M. Bourdon, T.K. Harden // *Mol. Interv.* — 2003. — Vol. 3. — P.273—280.
 54. Neurodevelopmental deficits in Pierson (microcoria-congenital nephrosis) syndrome / E. Wühl, J. Kogan, A. Zurowska [et al.] // *Am. J. Med. Genet A.* — 2007. — Vol. 143, № 4. — P.311—319.
 55. Variable expression of desmin in rat glomerular epithelial cells / E. Yaoita, K. Kawasaki, T. Yamamoto, I. Kihara // *Am. J. Pathol.* — 1990. — Vol. 136. — P.899—908.
 56. WT1 and PAX-2 podocyte expression in Denys-Drash syndrome and isolated diffuse mesangial sclerosis / Y. Yang, C. Jeanpierre, G.R. Dressler [et al.] // *Am. J. Pathol.* — 1999. — Vol. 154. — P.181—192.
 57. In vivo expression of podocyte slit diaphragm-associated proteins in nephritic patients with NPHS2 mutation / S.Y. Zhang, A. Marlier, O. Gribouval [et al.] // *Kidney Int.* — 2004. — Vol. 66. — P.945—950.
 58. Human laminin beta2 deficiency causes congenital nephrosis with mesangial sclerosis and distinct eye abnormalities / M. Zenker, T. Aigner, O. Wendler [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* — 2004. — Vol. 13. — P.2625—2632.

© Н.Л. Рыбкина, А.И Сафина, 2013

УДК 613.953.11

ПРОБЛЕМЫ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

НАДЕЖДА ЛЕОНИДОВНА РЫБКИНА, канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, тел. (843) 562-52-66
АСИЯ ИЛЬДУСОВНА САФИНА, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии и неонатологии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, тел. 8-909-308-20-25, e-mail: safina_asia@mail.ru

Реферат. Статья посвящена одной из актуальных проблем современной неонатологии — теме грудного вскармливания в раннем неонатальном периоде. Рассматриваются проблемы, связанные с организацией грудного вскармливания недоношенных новорожденных, родившихся на сроке ≥ 34 нед гестации, приводятся пути решения этих проблем и рекомендации по консультированию родителей.

Ключевые слова: грудное вскармливание, недоношенный, раннее прикладывание к груди.

PROBLEMS OF BREASTFEEDING OF THE PREMATURE INFANTS

NADEZHDA L. RYBKINA, ASIA I. SAFINA

Abstract. The article is devoted to one of the urgent problems of modern neonatology — the issue of breastfeeding in the early neonatal period. We consider the problems associated with the organization of breastfeeding preterm infants born at ≥ 34 weeks' gestation. The article provides solutions to these problems and recommendations for counseling parents.

Key words: breastfeeding premature infant, initiation of breastfeeding.

В соответствии с докладом Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) грудное вскармливание является наилучшим источником питания для грудных детей и детей младшего возраста и одним из

наиболее эффективных путей обеспечения здоровья и выживания детей. Лица, получавшие в раннем возрасте грудное вскармливание, имеют меньший шанс страдать избыточным весом или ожирением на последующих