

© А.В.Смирнов, И.И.Трофименко, В.Г.Сиповский, 2013
УДК 616-036.1-053.32

А.В. Смирнов^{1,2}, И.И. Трофименко¹, В.Г. Сиповский²

БОЛЕЗНЬ МИНИМАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ У ВЗРОСЛЫХ

A.V. Smirnov, I.I. Trofimenko, V.G. Sipovskiy

MINIMAL CHANGE DISEASE IN ADULTS

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней, ²Научно исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

В обзоре представлены современные данные о патогенезе, морфологических признаках, клинической картине и подходах к лечению болезни минимальных изменений у взрослых.

Ключевые слова: болезнь минимальных изменений, нефротический синдром, лечение.

ABSTRACT

The review presents modern data about pathogenesis, morphological characteristics, clinical picture and treatment of minimal change disease in adults.

Key words: minimal change disease, nephrotic syndrome, treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь минимальных изменений (БМИ), считаясь «детской» болезнью, тем не менее, составляет до 20% нефротического синдрома (НС) у взрослых и является третьей по частоте его причиной после мембранозной нефропатии и фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС) [1, 2].

БМИ относят к группе непролиферативных гломерулопатий, т.е. заболеваний клубочков, обусловленных иммунопатологическими процессами, но без морфологических признаков воспаления, определяемых по наличию гиперклеточности клубочка, которая может быть обусловлена как пролиферацией собственных (резидентных) клеток клубочка – мезангиальных, эндотелиальных или, в некоторых случаях, париетальных эпителиальных, так и лейкоцитарной инфильтрацией, представленной нейтрофилами, моноцитами или, реже, лимфоцитами.

Исторически для определения этой группы болезней в 1905 году немецкий патолог Friedrich von Muller предложил термин «нефроз», применив его к патологии почек, характеризующейся отсутствием морфологических признаков воспаления, в отличие от «нефрита» – воспалительного варианта заболеваний почек. Вскоре этот, исходно морфологический, термин стал использоваться

в клинике для обозначения «генерализованных отеков с альбуминурией», прежде называемых «болезнь Брайта», однако в 1929 г. Henry Christian предложил заменить его на используемый и ныне термин «нефротический синдром» [3].

Для особого, невоспалительного, варианта болезни Брайта, макроскопически характеризующегося большими желтыми почками с гистологически обнаруживаемыми отложениями нейтрального жира с двойным лучепреломлением в клетках извитых проксимальных канальцев и интерстиция, в 1913 году F. Munk ввел термин «липоидный нефроз», связывая выявляемые отложения липидов в канальцах и липидурию с общими нарушениями жирового обмена. В 1914 году F. Volhard и T. Fahr в классической монографии о болезни Брайта [4], трактуя выявляемые при нефрозе изменения как первичную жировую дегенерацию канальцев, приписали нефрозы к дегенеративным болезням с поражением канальцев, в отличие от воспалительного и артериосклеротического поражения почечной паренхимы [5, 6].

В середине 40-х годов XX столетия E. Bell вернулся к вопросу о природе «липоидного нефроза» и определенно высказался в отношении вторичного генеза повреждения канальцев при этом заболевании, в связи с чем ввел «липоидный нефроз» в группу хронических гломерулонефритов. В 1966 г. J. Hamburger и соавт., считая липоидный нефроз», безусловно, гломерулярной болезнью, с целью

Трофименко И.И. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 17, ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, тел. (812)-234-91-94, e-mail:it@nephrolog.ru

подчеркнуть факт отсутствия грубых морфологических изменений в клубочках при световой микроскопии, предложили использовать термин «минимальные изменения». В 1987 году акад. В.В. Серов предложил исключить «минимальные изменения» из группы гломерулонефритов и, наряду с мембранозной нефропатией и фокальным сегментарным гломерулярным гиалинозом/склерозом, включить их в группу первичного нефротического синдрома [7]. И вплоть до начала 2000-х годов и в отечественной, и в зарубежной научной литературе представления о БМИ, её вариантах и отношении к хроническим гломерулонефритам были весьма противоречивы [8]. В настоящее время, согласно классификации ВОЗ (ICD 10), базирующейся в основном на патоморфологической характеристике болезней, БМИ относят к гломерулярным болезням [9]. Более точная морфологическая детализация позволяет в настоящее время причислить БМИ к подоцитопатиям, т.е. болезням, обусловленным первичным повреждением или дисфункцией подоцитов [10–13].

В отечественной литературе для описания БМИ наиболее часто использовались термины «липоидный нефроз», «первичный/идиопатический нефротический синдром», «гломерулонефрит с минимальными изменениями», «нефротический синдром с минимальными изменениями», «нефропатия минимальных изменений» и др. В педиатрической практике, при отсутствии морфологически подтвержденного диагноза, а иногда и при его наличии, часто в качестве синонима БМИ используется термин «стероидчувствительный нефротический синдром». Подобное разнообразие терминологии порой путает и дезориентирует врачей различного профиля. Исходя из современных представлений, наиболее верным представляется термин «болезнь минимальных изменений». Кроме того, термин «нефротический синдром с минимальными изменениями», являющийся переводом с английского «minimal change nephrotic syndrome», может быть, к примеру, недостаточно понят в аудитории, не связанной с нефрологией, и неверно истолкован как «минимально выраженный нефротический синдром». Дословным же переводом «minimal change nephrotic syndrome» является «нефротический синдром минимальных изменений», но этот термин является вульгарным английским сокращением другого, более полного термина – «nephrotic syndrome in minimal change disease», т.е. «нефротический синдром при болезни минимальных изменений».

Патоморфология. Типичной морфологической

картиной БМИ является отсутствие каких-либо изменений со стороны гломерул при светооптическом исследовании (рис. 1).

В редких случаях, чаще у детей, встречается скудная мезангиальная гиперклеточность в нескольких гломерулярных сегментах [14, 15]. Мезангиальная гиперклеточность обнаруживается и у взрослых больных с БМИ, однако клинкоморфологическое значение данного феномена на настоящий момент остается пока недостаточно ясным и изученным [16]. Наличие склеротических изменений, лейкоцитарной инфильтрации, некроза или любых других существенных структурных изменений в клубочке исключает диагноз БМИ. В отличие от гломерул, в тубулоинтерстиции могут выявляться дистрофические изменения в виде интрацитоплазматического накопления протеинов и липидов, преимущественно в эпителии проксимальных канальцев. Светооптически подобные клеточные диспротеинозы документируются с помощью специальных окрасок. Реакция с Шифф-йодной кислотой (PAS-реакция) и серебрение по Джонсу используются для диагностики гиалиново-капельной дистрофии (рис. 2).

Липидные включения обнаруживаются в клетках при исследовании криостатных срезов красителями типа судан 3,4 или масляный красный-О (рис. 3).

Именно избыточное накопление в клетках белка и липидов при БМИ послужило поводом для введения в 1913 году F. Munk термина «липоидный нефроз». Вместе с тем, структура интерстиция при БМИ обычно мало изменена, хотя в ряде случаев можно наблюдать очаговые дисциркуляторные расстройства [17].

Обнаружение дополнительных структурных изменений при БМИ у взрослых требует проведения дифференциальной диагностики с мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом, IgM-нефропатией, C1q-нефропатией, I стадией мембранозной нефропатии вторичного генеза и др. Для этого требуется использование иммуноморфологического исследования с соответствующей панелью антител и электронной микроскопии. Следует отметить, что на патоморфологические изменения, характерные для БМИ, могут накладываться дополнительные структурные признаки, связанные, например, с наличием артериолосклероза, сахарного диабета или с осложнениями лекарственной терапии, в частности, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) [18].

При иммуноморфологическом анализе для БМИ характерно отсутствие отложений иммуногло-

булинов или фракций комплемента в структурах нефрона (рис. 4).

Лишь в редких случаях обнаруживают неспецифические отложения иммуноглобулина (Ig) М и С3с-фракции комплемента в гломерулах, что, при отсутствии электронно-плотных депозитов, не противоречит диагнозу БМИ (рис. 5–6).

В ряде случаев (от 6 до 23,8% биопсий) в мезангии клубочков больных с БМИ обнаруживают отложения депозитов IgA [19, 20]. Среди нефропатологов отношение к этой находке неоднозначное. Разные авторы расценивают такую иммуноморфологическую картину, в отличие от неспецифических отложений IgM, как частный вариант БМИ, имеющий [21] или не имеющий неблагоприятный прогноз [19, 22]. В то же время, D'Agati [17] и Xin J. Zuo и соавт. [18] пишут о возможности сочетания БМИ и IgA-нефропатии, что, на наш взгляд, учитывая существующие различия в патогенезе двух патологических процессов, патогенетически маловероятно. К тому же ответ этих пациентов на терапию глюкокортикоидами с быстрым развитием ремиссии нефротического синдрома типичен для БМИ, а не для IgA-нефропатии. В цитоплазме эпителия проксимальных канальцев при БМИ, ввиду высокой селективности протеинурии, обычно выявляется альбумин, а не иммуноглобулины, редко – С3с-фракция комплемента [17].

Ультраструктурными изменениями, характерными для БМИ и выявляемыми при трансмиссионной электронной микроскопии, являются диффузное слияние ножковых отростков подоцитов (рис. 7) и их микровиллезная трансформация (появление на эпителиальной поверхности многочисленных ворсинчатых образований, направленных в мочевое пространство) (рис. 8), при отсутствии других ультраструктурных патологических изменений в клубочках.

Ранее эти изменения расценивали как вторичные по отношению к высокой протеинурии и, следовательно, неспецифичные. В настоящее время установлено, что слияние ножковых отростков подоцитов является результатом первичной деструкции их актинового цитоскелета и/или протеинов щелевидной диафрагмы, приводящей к протеинурии, а не наоборот [13, 23, 24].

Выделяют и другие ультраструктурные признаки БМИ, такие как набухание подоцитов за счет увеличения числа органелл, внутрицитоплазматических пузырьков и вакуолей, в том числе и резорбционной природы (рис. 9), а также сегментарное расширение мезангиального матрикса и накопление в эпителии проксимальных канальцев

электронно-плотных и светлых вакуолей, в том числе липидной природы [17].

Отслойка и слущивание подоцитов от поверхности базальной мембраны и уменьшение их общего числа при БМИ бывают редко, в отличие, например, от другого варианта подоцитопатий – ФСГС, характеризующегося более тяжелым структурным повреждением подоцитов с оголениями базальной мембраны [25, 26]. Кроме того, выявлены и другие ультраструктурные различия при БМИ и ФСГС. В частности, обнаружено, что толщина ножковых отростков при их слиянии не коррелирует с величиной протеинурии, а определяется типом гломерулопатии, и, значит, характером повреждения подоцитов. Различия в толщине мест слияния ножковых отростков подоцитов при БМИ и первичной и вторичных формах ФСГС используются в дифференциальной диагностике [27, 28]. Важно отметить, что БМИ может быть неправильно диагностирована у пациентов с ФСГС при недостаточном объеме нефробиопата, в связи с фокальным расположением зон сегментарного склероза, или на ранних стадиях ФСГС, когда сегментарный склероз может регистрироваться только в юктагломерулярных клубочках [29].

Таким образом, постановка диагноза БМИ существенным образом зависит от анализа биопсийного материала посредством иммуноморфологического и ультраструктурного методов. Следует отметить, что описываемые ультраструктурные изменения при БМИ являются обратимыми и регрессируют при развитии ремиссии нефротического синдрома [10].

Патогенез. Отсутствие иммунных депозитов (отложений иммуноглобулинов и комплемента) в клубочках при патоморфологическом исследовании свидетельствует о неиммунокомплексном механизме повреждения при БМИ, что, наряду с отсутствием пролиферативных изменений в клубочке, в прежние годы позволяло считать это заболевание неиммунным. Тем не менее, ряд данных свидетельствует о вовлеченности иммунной системы в патогенез БМИ, причем, в первую очередь – клеточного иммунитета. К этим данным относятся связь обострений БМИ с атопией, инфекциями и иммунизацией, с лимфопролиферативными и аутоиммунными заболеваниями, положительный ответ на иммуносупрессивную терапию, признаки активации Т-клеточного звена иммунитета при обострении БМИ [30].

В 1974 году R.J. Shalhoub предположил существование циркулирующего в крови «фактора проницаемости», продуцируемого Т-клетками и

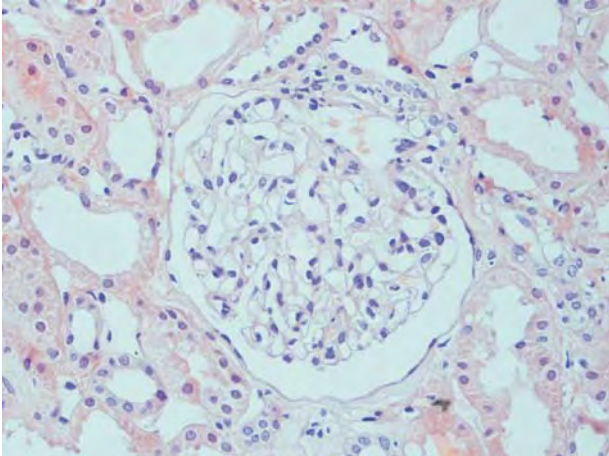


Рис. 1. Микрофотограмма больной Б. При светооптическом исследовании отсутствуют значимые патоморфологические изменения гломерул. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x40.

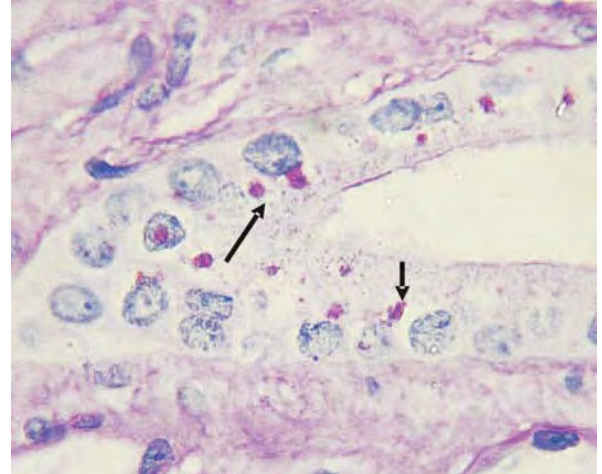


Рис. 2. Микрофотограмма больной К. Гиалиново-капельная дистрофия эпителия проксимальных канальцев почки (черные стрелки). Окраска реакция с Шифф-йодной кислотой (PAS-реакция). Ув. x 100.

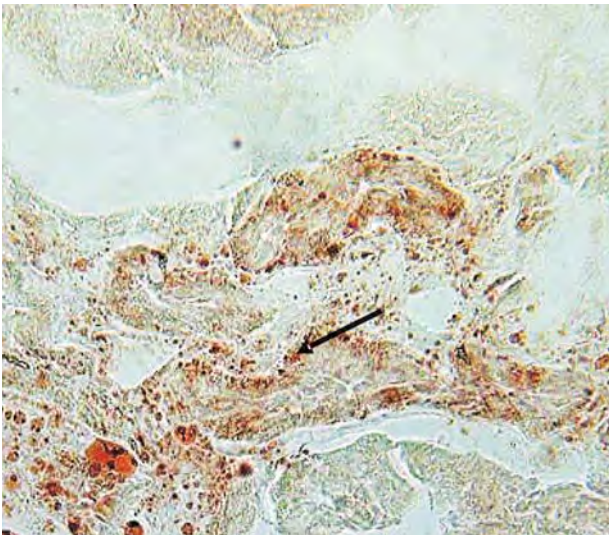


Рис. 3. Микрофотограмма больного Г. Липидные включения в цитоплазме эпителия канальцев почки (черная стрелка). Криостатные срезы. Окраска судан 3. Ув. x40.

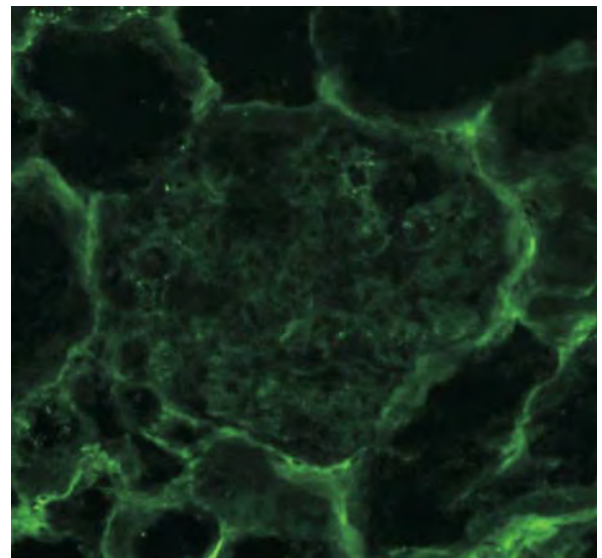


Рис. 4. Микрофотограмма криостатных срезов. Отсутствие отложений иммунных депозитов в структурах нефробиоптата больной Л. Иммунофлуоресцентное исследование антигена IgG- FITC. Ув. x 20.

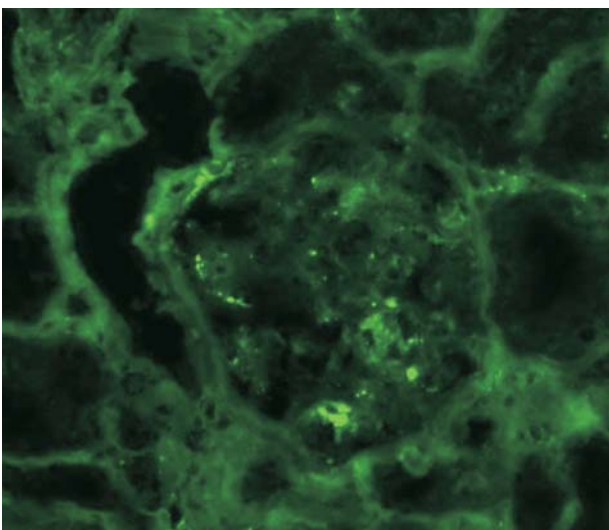


Рис. 5. Микрофотограмма криостатных срезов. Отложение иммунных депозитов в мезангии гломерул нефробиоптата больной К. Иммунофлуоресцентное исследование антигена IgM- FITC. Ув. x 20.

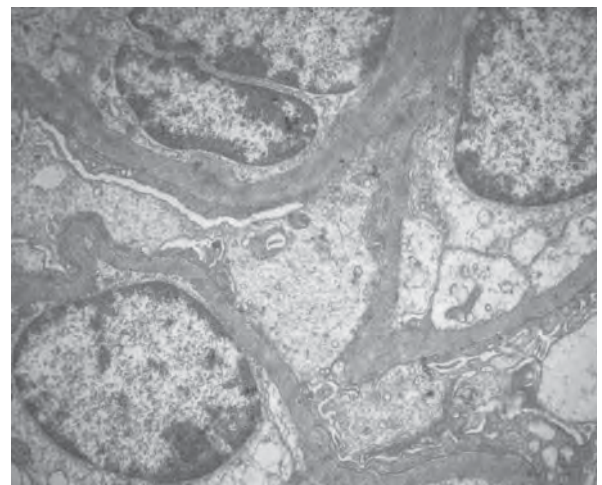


Рис. 6. Электронограмма фрагментов капиллярных петель гломерул больной К. Отсутствие электронно-плотных депозитов в структуре гломерулы. Ув. x 10000.

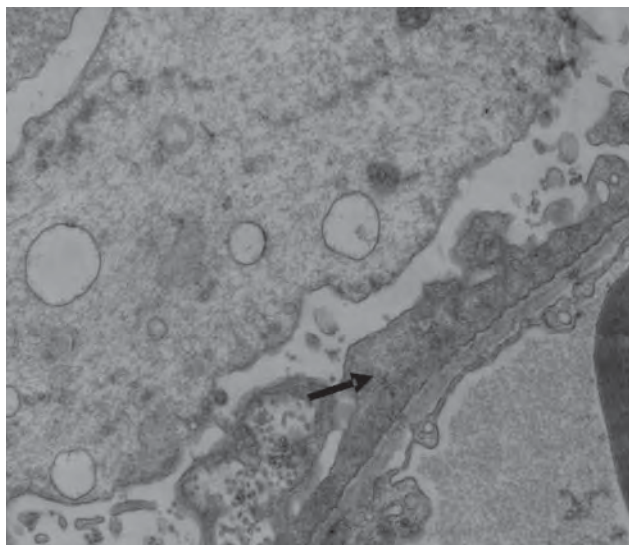


Рис. 7. Электронограмма фрагментов капиллярных петель гломерул больной Л. Диффузное слияние ножковых отростков подоцитов (черная стрелка). Ув. x 10000.

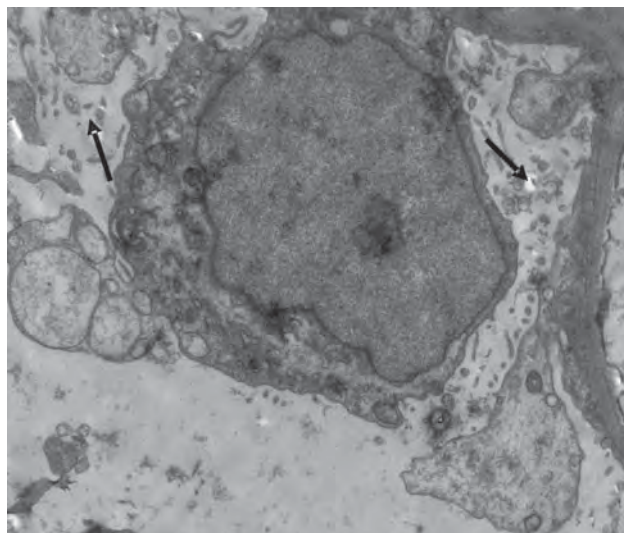


Рис. 8. Электронограмма фрагментов капиллярных петель гломерул больной Л. Тотальное слияние ножковых отростков подоцитов, микровиллезная трансформация (черная стрелки) и фрагментация цитоплазмы. Ув. x 7000.

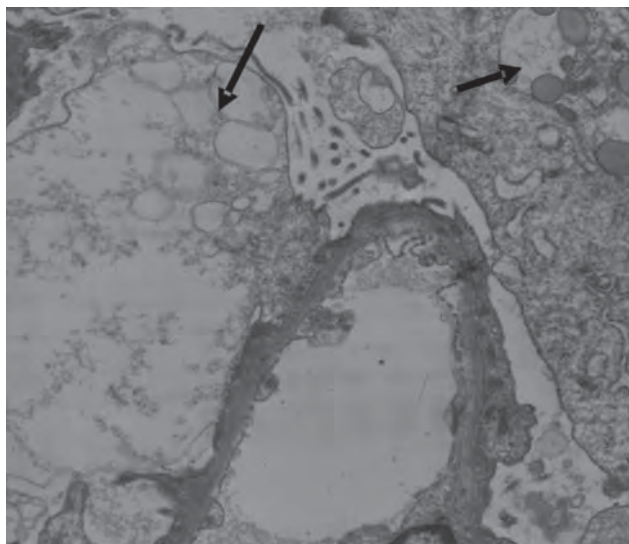


Рис. 9. Электронограмма фрагментов капиллярных петель гломерул больной И. Тотальное слияние ножковых отростков подоцитов, вакуолизация цитоплазмы подоцитов, увеличенное количество аутофагосом (черная стрелка), микровиллезная трансформация. Ув. x 6300.

вызывающего дисфункцию подоцитов и развитие протеинурии, а возможно, воздействующего и на гломерулярную базальную мембрану или активированные мезангиальные клетки. В основу своих предположений R.J. Shalhoub положил следующие факты. Во-первых, отсутствие при липоидном нефрозе в крови антител; во-вторых, случаи его ремиссии при коревой инфекции; в-третьих, частое сочетание липоидного нефроза с лимфомой Ходжкина и, наконец, эффективность при этом заболевании глюкокортикоидов (ГК).

На роль обсуждаемого «фактора проницаемости» за долгие годы изучения вопроса претендо-

вали разные цитокины и протеазы, среди которых: сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), влияющий на системную капиллярную и, в том числе, гломерулярную проницаемость [31, 32], гемопексин – протеаза, вызывающая нефрин-зависимую дезорганизацию актинового цитоскелета подоцитов, уменьшающая эндотелиальный гликокаликс и увеличивающая диффузию альбумина через гломерулярную базальную мембрану (ГБМ) [33, 34], интерлейкин (ИЛ)-13, являющийся стимулятором IgE-иммунного ответа [35, 36], и многие другие. Тем не менее, механизмы активации клеточного иммунитета, а также сам «фактор проницаемости» и механизмы повреждения подоцитов по-прежнему остаются неуточненными.

Первичное повреждение подоцитов при БМИ было продемонстрировано при ультраструктурном исследовании и проявляется слиянием их ножковых отростков. Подоциты, как известно, являются терминально дифференцированными высокоспециализированными эпителиальными клетками, выстилающими наружную поверхность ГБМ, обращенную в мочевое пространство. Они играют важную роль в функционировании клубочка – стабилизируют ГБМ, противодействуя высокому фильтрационному давлению; обеспечивают селективность фильтрационного барьера за счет щелевидной диафрагмы, регулируя фильтрацию молекул по заряду и размеру; благодаря своим контрактильным структурам, ножковые отростки подоцитов вовлечены также в регуляцию скорости клубочковой фильтрации [37]. В настоящее время установлено, что феномен слияния ножковых от-

Таблица 1

Подоцитарные протеины и кодирующие их гены при нефротическом синдроме

Локализация	Протеин/ Ген
Щелевидная диафрагма	Нефрин / <i>NPHS1</i> Подоцин / <i>NPHS2</i> <i>PLCE1</i> ¹ / <i>PLCE1</i> (<i>NPHS3</i>) <i>TRPC-6</i> ² / <i>TRPC6</i> <i>NEPH1</i> ³ / <i>NEPH1</i> (<i>KIRREL</i>) <i>CD2AP</i> ⁴ / <i>CD2AP</i>
Цитозоль	
Регуляторные белки	<i>ZO</i> – 1 ⁵ / <i>ZO</i> – 1 Тетраспаннин / <i>CD151</i>
Белки цитоскелета	α - актинин – 4 / <i>ACTN4</i> <i>MMHC-A</i> ⁶ / <i>MYH9</i> <i>Arhgap24</i> ⁷ / <i>ARHGAP24</i> <i>Myo1E</i> ⁸ / <i>MYO1E</i>
Транскрипционные факторы	<i>WT</i> – 1 ⁹ / <i>WT</i> – 1 <i>LMX1B</i> ¹⁰ / <i>LMX1B</i> <i>SMARCAL1</i> ¹¹ / <i>SMARCAL1</i> <i>INF2</i> ¹² / <i>INF2</i>

Примечание. ¹PLCE1 – фосфолипаза С эпсилон 1; ²TRPC-6 – потенциал-зависимый временный рецептор катионов 6; ³NEPH1 – нефриноподобный белок 1; ⁴CD2AP – CD2-ассоциированный протеин; ⁵ZO – 1 (zonula occludens 1) – белок плотных контактов; ⁶NMMHC-IIA – тяжелая цепь IIA немускульного миозина; ⁷Arhgap24 – протеин 24, активирующий ро-ГТФазу; ⁸Myo1E – миозин IE; ⁹WT-1 – белок опухоли Вильмса 1; ¹⁰LMX1B – LIM гомеобокс фактор транскрипции 1бета (LIM homeobox transcription factor 1, beta); ¹¹SMARCAL1 – hHARP – SWI/SNF2 – подобный, ассоциированный с матриксом; актин-зависимый регулятор хроматина, белок 1 подсемейства альфа; ¹²INF2 – инвертированный формин 2.

ростков подоцитов обусловлен нарушениями их актинового цитоскелета и представляет собой неспецифическую реакцию эпителиальной клетки на действие патогенного фактора [13, 24, 38].

Исследования случаев семейного нефротического синдрома и нефротического синдрома у близнецов позволили идентифицировать подоцитарные белки, участвующие в формировании щелевой диафрагмы, а также регуляторные белки актинового цитоскелета подоцитов, генетические мутации которых приводят к развитию врожден-

ного и приобретенного НС. Среди этих белков – нефрин, подоцин, CD2AP, Neph1, TRPC6 и др. (табл. 1) [37, 39–41].

При генетическом анализе у детей с БМИ [42], а также у пациентов с семейным рецидивирующим НС с гистологической картиной БМИ [43] выявлены фенотипические варианты нефрина, которые, вероятно, приводят к «нестабильности» щелевидной диафрагмы и её уязвимости для иммунологических стимулов с предрасположенностью к развитию НС.

Кроме того, при обострении БМИ, в отличие от ФСГС, зарегистрировано уменьшение экспрессии в подоцитах белков, участвующих в формировании сцепления подоцитов с подлежащей ГБМ, – α - и β -дистрогликанов, с нормализацией их количества при развитии ремиссии в случае успешной терапии кортикостероидами [44, 45]. Уменьшение экспрессии значимых протеинов подоцитов – нефрина, подоцина, дистрогликана выявляют и в экспериментальных моделях БМИ [35].

Данные ряда экспериментальных исследований приписывают ключевую роль в развитии селективной протеинурии нефротического уровня с типичными ультраструктурными и светооптическими изменениями, характерными для БМИ, избыточной продукции подоцитами ANGPTL4 – белка, участвующего в регуляции гомеостаза глюкозы, метаболизма липидов и препятствующего апоптозу эндотелиальных клеток. Появление протеинурии связывают, помимо других возможных механизмов, с дефицитом в ANGPTL4 остатков сиаловых кислот [46].

В экспериментальных исследованиях обнаружено также, что при БМИ подоциты не только являются объектом повреждения, но могут и приобретать провоспалительный фенотип и экспрессировать трансмембранный белок CD80, также известный

Таблица 2

Состояния, ассоциированные с болезнью минимальных изменений

Опухоли	Инфекции	Лекарственные и токсические воздействия	Атопия	Другие болезни
Лимфоопролиферативные заболевания (Ходжкинская и неходжкинская лимфомы) [56, 57], макроглобулинемия Вальденстрема [58], Солидные опухоли: карциномы ЖКТ, поджелудочной железы, простаты, легкого, почки, молочной железы, тимомы, мезотелиома яичка, саркома [50, 51, 59–65]	Вирусные (инфекционный мононуклеоз, ВИЧ, вирусный гепатит С), бактериальные (сифилис, туберкулез), микоплазмоз, эрлихиоз, паразитарные (эхинококкоз, шистосомоз, стронгилоидоз) [50, 66, 67]	НПВП, селективные ингибиторы COX-2, антибиотики (рифампицин, ампициллин/пенициллин, цефалоспорины), гамма-интерферон, золото, литий, ртуть, в том числе ртуть-содержащие косметические кремы; D-пеницилламин, изониазид, бифосфонаты, сульфасалазин, противосудорожные (триметадиян, параметадиян), этанерсепт, тиопронин [50, 53, 68–76]	Пыльца растений, молочные продукты, домашняя пыль, укусы пчел, медведь; кошачья шерсть [50]	Реакция «трансплантат против хозяина» при трансплантации гематопозитических стволовых клеток [77, 78]; системные аутоиммунные заболевания (СКВ, ревматоидный артрит), герпетический дерматит, тиреоидит, антифосфолипидный синдром, сахарный диабет тип 1, первичный билиарный цирроз, саркоидоз, болезнь Грейвса, миастения гравис, синдром Гийена – Барре

как B7.1, являющийся ко-стимулирующей молекулой Т-клеток. Повышенная экспрессия CD80 подоцитами ассоциируется с протеинурией [47]. Возможно, что неэффективный контроль экспрессии CD80 на подоцитах под воздействием либо циркулирующих цитокинов [48], либо микробных продуктов, либо аллергенов, при наличии функциональной недостаточности Т-регуляторных клеток, выявляемой при БМИ [49], может быть одним из патогенетических механизмов развития БМИ. В большинстве случаев идиопатической формы БМИ, по-видимому, не имеет единой этиологии и возникает при взаимодей-

ствии генетических и иммунологических факторов, причем вероятный дефект подоцитов и щелевидной диафрагмы вызывает предрасположенность к повреждающему действию иммунологических стимулов (рис. 10).

Важным в клинической диагностике БМИ является понимание существования не только первичной, но вторичных форм заболевания. Большинство случаев БМИ являются идиопатическими, однако у 10–20% пациентов заболевание возникает на фоне установленных причин (табл. 2) [50, 51].

При возникновении БМИ на фоне вирусных инфекций или при приеме лекарственных препаратов элиминация провоцирующего агента может привести к самостоятельному регрессу нефротического синдрома. Развитие ремиссии описано также при удалении солидных злокачественных опухолей [51, 52]. Среди лекарств самой частой причиной вторичной БМИ являются НПВП [53].

Данных о каких-то принципиальных патоморфологических отличительных признаках вторичных форм БМИ по сравнению с первичной формой болезни не имеется. Помимо перечисленных выше вторичных вариантов, описывают развитие БМИ также при ряде других гломерулярных и негломерулярных болезней. Причем, когда речь идет о возникновении БМИ при уже имеющейся аутоиммунной патологии, например БМИ при активности СКВ, вероятно, имеется не просто сочетание двух болезней. Появление БМИ в этих случаях, очевидно, является следствием уже имеющейся дисфункции



Рис. 10. Схема возможных патогенетических механизмов развития БМИ.

Т-клеточного иммунитета и, значит, представляет собой вторичную форму БМИ [54, 55].

Клиническая картина и осложнения БМИ.

Дебют БМИ характеризуется быстрым развитием картины развернутого НС, проявляющегося протеинурией более 3,5 г/сут, гипоальбуминемией, подчас непропорциональной степени протеинурии, выраженной гиперхолестеринемией, а также массивными генерализованными отеками. Почти внезапное развитие НС отличает БМИ от других причин НС, в частности, от мембранозной нефропатии, при которой развернутая картина НС развивается постепенно. Типичной чертой БМИ также является ответ на терапию глюкокортикоидами (ГК) с развитием полной ремиссии у большинства пациентов, поэтому в педиатрической практике, при отсутствии морфологической верификации, пользуются термином «стероид-чувствительный нефротический синдром».

В связи с высокой эффективностью ГК при БМИ и их широким применением данные о естественном течении заболевания крайне ограничены. До применения ГК спонтанные ремиссии, особенно ранние, были нехарактерны и чаще наблюдались лишь через несколько лет от манифестации нефротического синдрома [29, 79]. У части пациентов развитию клинической картины БМИ предшествуют инфекции верхних дыхательных путей, вакцинации, аллергические реакции, в том числе на пищевые продукты, но в большинстве случаев провоцирующего фактора выявить не



Рис. 11. Схема патогенеза отеков при нефротическом синдроме.

андидиуретического гормона (АДГ), активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатической нервной системы и стимулирующий задержку натрия и воды в почках. Это приводит к восстановлению внутрисосудистого объема, но, в тоже время, к усилению гипоальбуминемии (гипоальбуминемия разведения), что поддерживает образование отеков (рис. 11).

Однако этот ставший уже классическим механизм не является ведущим при развитии нефротических отеков. Известно, что не всякая гипоальбуминемия сопровождается отеками и значимым для их появления является

удается. Протеинурия при БМИ у детей характеризуется высокой селективностью, т.е. представлена в основном альбумином, а изменения мочевого осадка и артериальная гипертензия не характерны. У взрослых клиническая картина БМИ имеет ряд особенностей по сравнению с детьми. К примеру, реже развивается анасарка [80], протеинурия носит менее селективный характер [81], нередко встречаются артериальная гипертензия (9–55%) и микроскопическая гематурия (21–33%), однако появление макроскопической гематурии исключено [80, 82].

Генерализованные отеки являются самой частой и наиболее яркой манифестацией БМИ, особенно у детей, с развитием также и полостных отеков, в том числе асцита, гидроторакса и гидроперикарда. По утрам отеки наиболее выражены в местах с низким интерстициальным давлением (периорбитальные области) и в течение дня перемещаются в область ног у ходячих больных или крестец и поясницу у лежащих. Отеки рыхлые, подвижные, при надавливании оставляют ямку, кожа над отеками обычно бледная.

Пусковым механизмом развития отеков при НС в целом и при БМИ в частности считаются потеря альбумина с мочой и снижение онкотического давления плазмы крови, что приводит, согласно уравнению Старлинга, к движению жидкости из сосудистого в интерстициальное пространство и развитию внутрисосудистой гиповолемии [83, 84]. Сниженный объем плазмы запускает компенсаторный механизм, включающий высвобождение

уровень альбумина в плазме менее 15–20 г/л, а у пациентов с генетически обусловленной альбуминемией задержки натрия и отеков нет или они лишь умеренные, несмотря на низкое онкотическое давление плазмы крови [85, 86]. Обнаружено также, что задержка натрия при развитии обострения БМИ и появлении нефротической протеинурии выявляется ещё при нормальном содержании альбумина крови, в то время как при развитии ремиссии натрийурез появляется одновременно со снижением протеинурии, ещё при сохраняющейся выраженной гипоальбуминемии [86]. Согласно современным представлениям, «первичный дефект», приводящий к задержке натрия, находится не только в клубочке, но и в канальцах, и обусловлен, наряду с активацией РААС, также и активацией транспортеров натрия в канальцах патологически фильтруемым белком. Обнаружено нарушение транспорта натрия в различных участках нефрона, в том числе Na/K-АТФазы эпителия дистального нефрона [87], Na-H-котранспортера (NHE3) проксимального канальца [88] и активация эпителиального натриевого транспортера (ENaC), расположенного в кортикальных собирательных трубочках, рассматриваемого в настоящее время как основной фактор задержки натрия при НС [86, 89–91]. Показано, что патологическая фильтрация плазминогена и его превращение в мочевом пространстве в плазмин могут протеолитически активировать γ ENaC и, таким образом, приводить к задержке натрия и развитию отеков [89].

Помимо задержки натрия, важная роль в развитии отеков при НС придается также повышению гидравлической проводимости капилляров и капиллярной проницаемости для альбумина, что, вероятно, обусловлено как увеличением концентрации внутриклеточного кальция вследствие гипоальбуминемии, так и повышением уровня цитокинов [85, 86, 92].

Особенностью отеков при НС является также то, что при нефротическом синдроме, наряду со снижением онкотического давления плазмы, параллельно снижается интерстициальное онкотическое давление. Это объясняется как разведением интерстициального белка жидкостью, фильтрующейся из внутрисосудистого пространства вследствие снижения внутрисосудистого онкотического давления, так и увеличением лимфатического оттока, повышающего возврат белков в сосудистое русло [93].

Вероятно, именно повышенной капиллярной проницаемостью и критическим снижением градиента капиллярно-интерстициального онкотического давления объясняется особенность нефротических отеков, заключающаяся в преимущественной локализации избыточной внеклеточной жидкости в интерстициальном пространстве, без увеличения внутрисосудистого объема, что, как правило, предотвращает развитие при нефротическом синдроме тяжелой гипертензии и застоя в легких. Это, с одной стороны, объясняет гораздо лучшую переносимость отеков при НС по сравнению с сердечной недостаточностью [93, 94], а с другой стороны – лежит в основе развития тяжелой гиповолемии при неконтролируемом назначении диуретиков. Тем не менее, при НС у пациентов может быть как сниженный, так и увеличенный или нормальный внутрисосудистый объем. Снижение внутрисосудистого объема характерно в основном именно для пациентов с БМИ [93].

Таким образом, в настоящее время считается, что, наряду с повреждением гломерулярного барьера с развитием протеинурии и гипоальбуминемии, к появлению отеков при НС приводят также повышенная реабсорбция в канальцах натрия и увеличение проницаемости капилляров, способствующие трансудации жидкости в ткани (см. рис. 11).

Осложнения нефротического синдрома при БМИ. Развитие НС может сопровождаться развитием ряда жизненно опасных осложнений. К наиболее серьезным из них при БМИ относятся спонтанные венозные и артериальные тромбозы и эмболии, инфекции, острое повреждение почек и развитие выраженной гиповолемии с ортостати-

ческой гипотензией и гиповолемическим шоком (табл. 3).

Гиповолемический шок наиболее характерен именно для БМИ по сравнению с НС при других гломерулопатиях. Это осложнение развивается, как правило, у детей в дебюте развития НС и связано с характерным для этой болезни быстрым значительным уменьшением объема циркулирующей крови вследствие резкого снижения онкотического давления плазмы крови, что приводит к активации РААС [93]. Гиповолемический шок проявляется гипотонией, тахикардией, в том числе в ортостазе, признаками нарушения периферической перфузии (бледность, холодные конечности), сухостью слизистых и аксиллярных ямок, увеличением скорости наполнения капилляров (более 3 с), снижением тургора кожи, уменьшением количества мочи. Лабораторными проявлениями являются повышение уровня гематокрита, увеличение осмоляльности мочи (≥ 450 мОсм/кг) и снижение концентрации натрия мочи (≤ 10 мЭкв/л) или уменьшение фракционной экскреции натрия $< 1\%$. Кроме того, гиповолемический шок может сопровождаться абдоминальными болями и рвотой, связанными с гипоперфузией желудочно-кишечного тракта [95, 96]. Развитие гиповолемического шока при НС в отечественной литературе, как правило, обозначают термином «нефротический криз». Термин, имеющий исторические корни, представляется, однако, неудачным, так как не отражает патофизиологические механизмы описываемого явления. Непонимание же патофизиологии не позволяет грамотно подходить к профилактике, диагностике и лечению этого серьезного, угрожающего жизни осложнения, вследствие чего пользоваться им в повседневной клинической практике не рекомендуется.

Симптомы гиповолемического шока при развитии НС *de novo* или при обострении болезни, как правило, возникают рано, еще до появления клини-

Таблица 3

Основные осложнения нефротического синдрома

Осложнения нефротического синдрома

- **Гиповолемический шок**
- **Острое повреждение почек**
- **Тромбоз эмболизм.** Тромбоз глубоких вен нижних конечностей, почечных вен, тромбоз легочной артерии, другие артериальные тромбозы (редко)
- **Инфекции.** Бактериальные инфекции (пневмония, целлюлит, бактериальный перитонит, сепсис). Вирусные инфекции, в том числе характерные для иммунокомпрометированного состояния.
- **Белково-энергетическая недостаточность**

чески выраженных отеков [95]. Риск его развития увеличивается при тяжелой степени гипоальбуминемии (альбумин < 10 г/л) и сопутствующих состояниях, усугубляющих гиповолемию, таких как диарея и рвота, а также при применении высоких доз диуретиков. Гиповолемический шок при БМИ при отсутствии своевременного лечения может приводить к развитию острого повреждения почек в виде преренального острого повреждения почек и острого ишемического тубулярного некроза.

Острое повреждение почек (ОПП) разной степени тяжести встречается у четверти взрослых пациентов с БМИ, что гораздо чаще, чем при других заболеваниях почек с развитием нефротического синдрома [82, 97–100]. Более высокий риск развития ОПП имеют пациенты пожилого возраста с более низким уровнем альбумина и артериальной гипертензией [101–103]. При нефробиопсии пациентов с ОПП при НС в ряде случаев обнаруживают признаки канальцевого повреждения, вплоть до острого канальцевого некроза – потеря щеточной каймы, уплощение и атрофия клеток проксимальных канальцев и фокальная отслойка и/или слияние клеток от базальной мембраны; но иногда описывают лишь умеренный отек интерстиция. Интересно, что в некоторых биоптатах почки у пациентов с ОПП морфологических изменений в канальцах и интерстиции не обнаруживают вовсе [102, 104–106]. Патогенез почечной дисфункции, очевидно, является сложным. По всей видимости, главным механизмом развития ОПП является почечная гипоперфузия вследствие гиповолемии из-за снижения эффективного циркулирующего объема плазмы. Возможно также участие дополнительных механизмов, таких как коллапс канальцев вследствие выраженного отека интерстиция, так называемая «нефросарка», повышение внутриканальцевого давления за счет обструкции канальцев белковыми цилиндрами [107] и токсического повреждения проксимальных канальцев реабсорбируемым альбумином, конъюгированным с жирными кислотами [108, 109]. Существует точка зрения, основанная на исследованиях гломерулярной гемодинамики, что главную роль в снижении СКФ при БМИ играют изменение гломерулярной проницаемости и снижение коэффициента ультрафильтрации в отдельно взятом нефроне, возникающие вследствие потери фильтрующей поверхности при слиянии ножковых отростков поврежденных подоцитов. Подоциты, как известно, обеспечивают структурную стабильность гломерулярных капилляров и, таким образом, участвуют в регуляции гидростатического ка-

пиллярного давления [104, 110–112]. Кроме того, описанные выше изменения могут усугубляться предсуществующим у пожилых людей снижением перфузии почек вследствие артериолосклероза и артериальной гипертензии, что повышает риск развития ОПП [82]. К усугублению ишемии интерстиция и развитию почечного повреждения приводят также передозировка диуретиков, применение нефротоксичных препаратов, в том числе НПВП и йод-содержащих контрастов [113]. Не следует забывать, что, помимо вышеперечисленного, причиной острого повреждения почек может быть двусторонний тромбоз почечных вен, осложненный развитием инфаркта почек.

У большинства пациентов острое повреждение почек, ассоциированное с НС при БМИ, при лечении преднизолоном и развитии ремиссии нефротического синдрома является обратимым. Возможно и неполное выздоровление, чаще встречающееся у пациентов старше 60 лет и при предсуществующем нефросклерозе [21, 82, 102]. Однако развитие необратимой почечной дисфункции нетипично для БМИ и, как правило, характеризует наличие ФСГС.

Тромбоэмболизм является одним из наиболее частых угрожающих жизни осложнений НС и развивается примерно у 25% пациентов с НС [114]. Точные патофизиологические механизмы тромботических осложнений при НС остаются неясными, однако, вероятно, имеют значение повышенная вязкость крови, низкий уровень в плазме плазминогена, антитромбина III, протеинов С и S за счет их потери с мочой, в сочетании с гиперфибриногенемией, ингибированием активации плазминогена, повышенной агрегацией тромбоцитов; а также лечение диуретиками и ГК [115–117]. Риск венозных и артериальных тромбоэмболических осложнений при НС в 8 раз превышает таковой в общей популяции, зависит от тяжести НС и его длительности, будучи значительно выше в первые 6 мес существования НС. Чаще встречаются венозные (глубокие вены нижних конечностей, почечные, церебральные, мезентериальные вены) и реже – артериальные тромбозы [117, 118]. Встречаемость тромбоза почечных вен при НС составляет от 5 до 62% [115]. Следует подчеркнуть, что НС является причиной тромбоза почечных вен, а не его результатом, как считалось ранее. Хронический тромбоз почечных вен, как правило, протекает бессимптомно, в то время как острый тромбоз может сопровождаться болевым синдромом в области фланков живота и микро- или макроскопической гематурией, повышением лактатдегидрогеназы сыворотки крови и увеличением размеров почки

при УЗ-исследовании. Двусторонний тромбоз почечных вен может проявиться картиной ОПП, основным механизмом которого является снижение перфузионного давления и вследствие этого снижение СКФ. Методами диагностики этого осложнения служат мультиспиральная компьютерная ангиография, магнитно-резонансная томография и доплерография почечных сосудов. Однако «золотым стандартом» диагностики тромбоза почечных вен являются контрастное исследование нижней полой вены или селективная почечная венография [116]. Частота венозных тромбоэмболий у взрослых достигает 42%, среди них – 12–30% бессимптомных, причем ТЭЛА может протекать без тромбоза глубоких вен нижних конечностей или почечных вен [117].

Инфекционные осложнения. Другим серьезным осложнением НС при БМИ является развитие тяжелых и оппортунистических инфекций, что при БМИ обусловлено не только имеющейся дисфункцией Т-клеточного иммунитета, нарушением образования иммуноглобулинов и дисфункцией комплемента, но и потерей с мочой иммуноглобулинов и компонентов системы комплемента, что усугубляется приемом кортикостероидов и/или цитостатиков [82, 119].

Взрослые пациенты, несмотря на применение антибиотиков, склонны преимущественно к инфекциям, вызванным грамотрицательными бактериями с развитием инфекционных осложнений легких, кожи, брюшной полости и даже сепсиса [120, 121]. Кроме того, иммуносупрессия увеличивает риск оппортунистических инфекций (ЦМВ-инфекция, пневмоцистная пневмония) [122]. При этом госпитализация, в связи с использованием сосудистого доступа и наличием контакта с резистентными штаммами, сама по себе представляет повышенный риск инфекционных осложнений.

Вероятно также, что причиной инфекционных осложнений и/или синдрома системного воспалительного ответа при НС является транслокация микробной флоры (и липополисахаридов микробной стенки) кишечника в кровь вследствие увеличения проницаемости стенки кишки из-за её отека [123].

Частота **артериальной гипертензии** у взрослых пациентов с БМИ, в отличие от детей, по данным разных авторов составляет от 9 до 55%, что характеризует её независимый от болезни характер [80, 82].

НС характеризуется вторичной **дислипидемией** с повышением концентрации общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой (ЛПНП), очень низкой (ЛПОНП) и промежуточной плотности,

липопротеина(α), триглицеридов и снижением уровня липопротеидов высокой плотности [124]. Основным в развитии гиперлипидемии считается повышенный синтез липопротеидов низкой плотности в связи со снижением онкотического давления плазмы, которое ведет к повышенной регуляции 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы. Наряду с этим, важную роль, по-видимому, имеют потеря с мочой липорегуляторных субстанций и снижение катаболизма липидов, вероятно, за счет снижения эндотелий-связанной липопротеин-липазы и нарушения связывающей способности ЛПОНП [124, 125]. При БМИ нефротический синдром, как правило, транзиторный, и при его ремиссии дислипидемия регрессирует или выраженность её уменьшается. При длительном, резистентном к лечению НС дислипидемия представляет риск атерогенеза, сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирования ХБП.

Помимо перечисленных выше, подчас угрожающих жизни осложнений, имеющаяся при НС гипоальбуминемия НС приводит к развитию **белково-энергетической недостаточности**. При этом потеря альбумина с мочой не является единственной причиной гипоальбуминемии. Хотя синтез альбумина печенью при НС сохранен, повышение синтеза оказывается неадекватным имеющейся гипоальбуминемии, кроме того, происходят повышение канальцевого катаболизма альбумина, а также нарушение распределения альбумина между внутри- и внесосудистым пространствами. Снижение синтеза альбумина связывают с наличием воспаления, а также с повышенным уровнем цитокинов, таких как тумор некротизирующий фактор альфа (ТНФа) [126].

Лечение.

Лечение пациентов с нефротическим синдромом начинается с момента его диагностики, еще до уточнения морфологии заболевания и направлено на ликвидацию отеков и лечение других проявлений и осложнений НС.

Лечение нефротического синдрома и его осложнений

Отеки. Так как образование нефротических отеков так или иначе связано с задержкой натрия, их лечение требует, в первую очередь, ограничения натрия с пищей. Натрий необходимо ограничивать даже при использовании диуретиков, так как их эффект обратно пропорционален потреблению соли. Обычное потребление натрия составляет около 4–6 г/сут. Потребление Na^+ с пищей при НС должно быть ограничено до 2,5 – 3 г/сут, что соответствует 6–7 г NaCl в сутки [127]. Рекомендуются

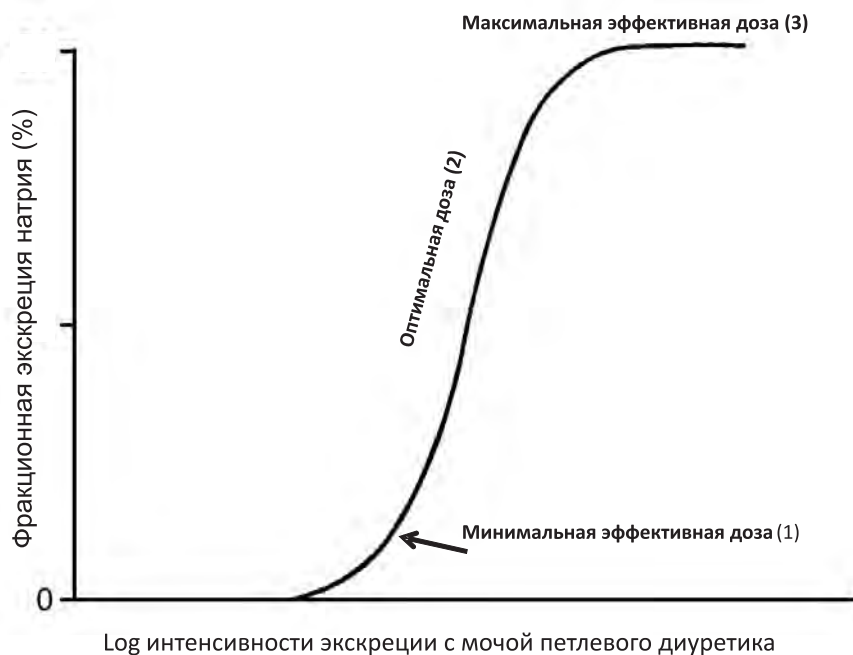


Рис. 12. Фармакодинамика петлевых диуретиков. Объяснения в тексте.

употребление натуральных продуктов, таких как овощи, фрукты, рыба, птица и мясо, в которых содержится мало соли. Подсаливание пищи и употребление соленых продуктов должно быть исключено. К продуктам с высоким содержанием поваренной соли относятся хлеб, кукурузные хлопья, плавленый сыр, соусы, соленые продукты: масло, картофельные чипсы, бисквиты, орехи, попкорн, маринады; консервированные продукты: овощи, супы, засоленные мясо и рыба [128]. Жидкость рекомендуется ограничивать до 1,5 л/сут. Резкое ограничение жидкости необходимо только при рефрактерных отеках и снижении диуреза. В этом случае объем потребляемой жидкости должен определяться объемом диуреза с учетом внепочечных потерь, которые составляют около 500 мл/сут. Однако без ограничения потребления соли, вызывающей раздражение центра жажды, рекомендации по ограничению потребления жидкости могут так и остаться «на бумаге».

Оценить потребление поваренной соли можно по суточной экскреции NaCl. При стабильном состоянии пациента, что оценивается по стабильности массы тела, экскреция NaCl соответствует его потреблению. Экскреция натрия, как уже упоминалось, не должна превышать 2,5–3 г/сут (6–7 г NaCl), при рефрактерных отеках она может быть снижена до 1,5–2 г/сут (4–5 г NaCl) [127]. Более высокие цифры экскреции натрия хлорида характеризуют избыток его поступления с пищей.

Для лечения генерализованных нефротических отеков при БМИ традиционно используют наибо-

лее мощные – петлевые диуретики (фуросемид, буметанид, торасемид), ингибирующие реабсорбцию NaCl в толстом восходящем колоне петли Генле.

По нашему многолетнему опыту, при отсутствии экстренных показаний целевое снижение массы тела при назначении мочегонных не должно быть больше 1 кг/сут во избежание развития нарушений гемодинамики вследствие электролитных расстройств и гиповолемии и связанных с ними осложнений, о чем будет сказано ниже.

Однако при НС может отмечаться разная степень резистентности к диуретикам, так

как их фармакодинамика и фармакокинетика часто изменены и, несмотря на высокие дозы петлевых диуретиков, не удается добиться отрицательного баланса натрия и уменьшения отеков. Это может иметь несколько объяснений и определяет существующие подходы к преодолению имеющейся резистентности.

Фармакодинамика всех диуретиков, действующих со стороны люминальной мембраны канальцев, описывается кривой доза–эффект, имеющей, как правило, S-образный вид (рис. 12).

Оптимальный уровень препарата в крови, оказывающий диуретический эффект (определяемый по уровню экскреции натрия) (цифра 2 на рис. 12) соответствует круто восходящему сегменту кривой, расположенному между пороговым уровнем, соответствующей минимально эффективной дозе (цифра 1 на рис. 12), и конечным плато, соответствующим максимальной экскреции натрия, т.е. максимальной дозе, выше которой не происходит нарастания диуретического эффекта (цифра 3 на рис. 12). Для достижения терапевтического эффекта необходимо, чтобы концентрация диуретика в месте оказания эффекта (просвет канальца) достигла «порогового» уровня для данного диуретика [129]. Превышение порогового уровня не дает дополнительно мочегонного эффекта, но существенно повышает вероятность появления побочных реакций, в том числе со стороны интерстиция ткани почки (интерстициальный нефрит).

При НС предпочтительнее внутривенное введение диуретиков. При пероральном приеме био-

доступность мочегонных препаратов как между разными классами, так и внутри одного класса, а также для одного и того же препарата может значительно различаться. К примеру, при энтеральном приеме абсорбция фуросемида варьирует от 10 до 90%, в то время как абсорбция буметанида и торасемида гораздо стабильнее и выше и составляет 80–100% [127]. Кроме того, отек тканей кишки при НС может замедлять всасывание диуретика [130].

Важным фактором снижения эффективности диуретиков при НС являются гипоальбуминемия и высокая протеинурия. Вследствие низкого содержания альбумина в крови уменьшается связывание фуросемида с белками плазмы крови, что необходимо для его доставки к перитубулярным капиллярам. В результате увеличивается метаболический клиренс фуросемида в печени и снижается секреция его активной формы в просвет проксимального канальца, где он должен оказывать свое действие. В просвете канальца, вследствие высокого содержания белка при НС, происходит частичная инактивация диуретика альбумином, степень которой может при НС достигать 1/2–2/3 концентрации диуретика в просвете канальца [127, 130].

Для коррекции сниженной эффективности фуросемида при НС доза препарата может быть увеличена. Рекомендации по используемым дозам диуретиков носят эмпирический характер и изменяются в зависимости от имеющейся степени резистентности к мочегонным. При нормальных значениях СКФ (>75 мл/мин) разовая доза фуросемида при НС при приеме внутрь не должна превышать 240 мг, суточная – 480 мг [29], а предельной болюсной дозой при внутривенном (в/в) введении считается 80–120 мг для фуросемида или эквивалент этой дозы для других петлевых диуретиков (2–3 мг буметанида и 20–50 мг торасемида). Для уменьшения риска токсичности максимальные болюсные дозы диуретиков обычно вводятся на протяжении 20–30 мин. Более высокие дозы не оказывают дополнительного действия, а вероятность побочных эффектов, к которым относятся ототоксичность, электролитные расстройства и вегетативные нарушения – слабость, головокружение, тошнота и рвота, значительно увеличивается [29, 129, 130].

Кроме того, петлевые диуретики имеют очень короткий период полувыведения (1,5–4 ч), что означает, что при однократном введении препарата в течение длительного периода времени после окончания его действия диуретик не оказывает эффекта, а вызванное им в период действия снижение объема циркулирующей жидкости вызывает

активную компенсаторную реабсорбцию натрия в дистальном канальце. Этот так называемый «адаптивный ответ дистального нефрона» в периоды отсутствия действия диуретика может привести к нейтрализации его эффекта и даже к развитию положительного баланса натрия. В связи с этим, для преодоления реабсорбции натрия в дистальном канальце в период после окончания действия петлевых диуретиков, они могут назначаться чаще одного раза в сутки. Суточная доза, разделенная на два-три приема, при условии, что каждая доза превышает терапевтический порог, дает лучший эффект, чем однократный прием суточной дозы [127]. Как правило, интервал между болюсными введениями адекватных доз должен соответствовать 1–2 периодам полувыведения диуретика [129]. Для фуросемида период полувыведения составляет 1,5 ч, для буметанида – 1 ч, для торасемида – 3–4 ч. При почечной дисфункции он может увеличиваться до 2,6, 1,6 и 4–5 ч соответственно [130].

Другим эффективным методом борьбы с резистентностью к диуретикам является их продолжительная инфузия, что позволяет избежать пиков и падений концентрации и постдиуретической ретенции натрия, а также позволяет создать длительную эффективную концентрацию диуретика в месте его действия, что приводит к увеличению суммарной экскреции натрия. Кроме того, при этом способе введения реже встречаются побочные эффекты больших доз диуретиков, о которых упоминалось выше. После начальной болюсной дозы диуретика (фуросемид – 40 мг, буметанид – 0,5 мг, торасемид – 5 мг) рекомендуется при сохранной СКФ (>75 мл/мин) начать инфузию с дозы 10 мг/ч для фуросемида, 0,5 мг/ч – для буметанида, 5 мг/ч – для торасемида. При отсутствии адекватного диуреза скорость инфузии может быть увеличена с предварительным повторным введением болюсной дозы мочегонного. При снижении СКФ до 25–75 мл/мин рекомендуемая скорость инфузии 10–20, 0,5–1 и 5–10 мг/ч для фуросемида, буметанида и торасемида соответственно. При СКФ <25 мл/мин – 20–40, 1–2 и 10–20 мг/ч соответственно. При сохранной СКФ (>75 мл/мин) рекомендуется в/в введение начальной болюсной дозы фуросемида – 40 мг (буметанида – 1 мг, торасемид 20 мг), затем инфузия фуросемида 10–20 мг/ч (буметанида и торасемида – 1–2 мг/ч и 10–20 мг/ч соответственно). При постоянной инфузии без введения болюсной дозы требуется длительный период, соответствующий четырем периодам полувыведения данного диуретика для достижения его стабильной концентрации [130, 131].

Другой способ преодоления «адаптивного ответа дистального нефрона» заключается в сочетании назначения петлевых диуретиков и диуретиков, действующих в дистальном канальце, в частности, тиазидных (гипотиазид – 25–100 мг/сут или метолазон 100 мг/сут). Тиазидные диуретики имеют более длительный период полувыведения и предотвращают или уменьшают задержку натрия после окончания действия петлевого диуретика, увеличивая в эти периоды натрийурез. При длительном применении петлевых диуретиков не реабсорбированный в петле Генле натрий в больших количествах достигает дистальный нефрон и со временем вызывает гипертрофию клеток дистального канальца и усиленную реабсорбцию натрия в этом сегменте. При сочетании назначения петлевого и тиазидного диуретика тиазидный диуретик назначается за 1 ч до петлевого для полной блокады дистального канальца к началу действия петлевого диуретика [127, 129].

Еще одной причиной резистентности к диуретикам может быть прием НПВП, которые за счет снижения ими синтеза простагландинов вызывают вазоконстрикцию, приводят к снижению почечной перфузии, натрийуреза и диуреза [127]. Кроме того, НПВП могут конкурентно ингибировать секрецию диуретиков в проксимальном канальце и, таким образом, концентрация диуретика в канальце не достигает пороговой, необходимой для реализации его эффекта [130].

При тяжелом резистентном НС, при уровне альбумина сыворотки крови менее 20 г/л, для временного повышения внутрисосудистого объема и увеличения связывания диуретиков с альбумином возможно в/в введение 20% обессоленного альбумина (25–50 мг), обязательно в сочетании с максимальными дозами фуросемида (120 мг). Фуросемид может вводиться болюсом в середине или в конце инфузии альбумина, но для лучшего эффекта при использовании этой комбинации рекомендуется оба препарата смешивать перед их внутривенным введением. Скорость инфузии 20% раствора альбумина не должна превышать 2–3 мл/мин [30, 129]. Однако эффект альбумина будет лишь временным, в связи с быстрым его выведением, а кроме того, введение 20% альбумина у пациентов с отсутствием снижения внутрисосудистого объема может спровоцировать развитие гипертензии и отека легких. Из-за риска этих осложнений и недоказанной эффективности метода его рутинное введение для лечения нефротического синдрома не рекомендуется и должно быть зарезервировано лишь для крайне тяжелых

случаев НС, осложненного тяжелой гиповолемией вследствие выраженной гипоальбуминемии [127, 130, 132].

Особое внимание должно быть уделено сочетанному назначению диуретиков с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторами ангиотензиновых рецепторов (БАР). Так как у пациентов с БМИ в связи со сниженным внутрисосудистым объемом сочетанное использование мочегонных и иАПФ/БАР может легко привести к развитию клинически выраженной гипотонии и/или азотемии, назначение иАПФ/БАР с антипротеинурической целью не рекомендуется, тем более, что протеинурия при БМИ чувствительна к стероидам [97].

При неэффективности диуретиков показано проведение медленной (низкопоточной) продолженной вено-венозной ультрафильтрации с использованием высоко проницаемых мембран или гемофильтрации [30, 131, 133]. Данные методы являются гораздо более эффективными и безопасными по сравнению с продолжением наращивания дозы диуретиков. При отсутствии этих методов в терапевтическом арсенале нефрологического отделения возможно применение интермиттирующего гемодиализа в режиме сухой ультрафильтрации.

Гиповолемический шок. При лечении гиповолемического шока используется введение физиологического раствора (20 мл/кг в течение 1–2 ч) и альбумина в максимальной дозе 1 г/кг в течение 3–5 ч под контролем артериального давления [95].

Острое повреждение почек. Лечение острого повреждения почек начинается с устранения повреждающего фактора, таких как нефротоксичные препараты (например НПВП), гиповолемия. При развитии острого тромбоза почечных вен рекомендуется тромболитическая терапия, в том числе местная, возможно, в сочетании с катетерной тромбэктомией [116]. В случае отсутствия явной причины для ОПП почечная дисфункция оказывается чувствительной к стероидам и регрессирует при их назначении. В редких случаях тяжесть почечного повреждения требует проведения диализа, но с обязательным одновременным назначением стероидов, что, как правило, также приводит к восстановлению функции почек [97].

Тромбоэмболизм. Тактика в отношении гиперкоагуляционных нарушений при НС может быть рассмотрена с двух позиций – терапия уже произошедших и профилактика возможных тромбозов/тромбоэмболий. Скрининг для поиска бессимптомных тромбозов не рекомендуется, однако при их даже случайном выявлении терапия

назначается такая же, как и при явных тромбозах/тромбоэмболиях, независимо от их локализации, и направлена на растворение или удаление тромба путем антикоагулянтной терапии и/или тромбэктомии, особенно при остром тромбозе почечных вен.

Начинают лечение тромбозов/тромбоэмболий при НС с назначения нефракционированного или низкомолекулярного гепарина с последующим переводом на варфарин. Целевой уровень МНО составляет 2,0–3,0. В связи с наличием выраженного дефицита антитромбина III, из-за потери его с мочой, ряд пациентов оказываются частично резистентными к терапии гепарином [97]. При отсутствии других факторов риска тромбозов, длительность лечения может определяться длительностью НС, но, как правило, составляет не менее 6–12 мес. При назначении профилактической антикоагулянтной терапии при НС должны приниматься во внимание как риск тромбозов, так и риск осложнений антикоагуляции. Всем больным с НС рутинно профилактическая антикоагулянтная терапия не проводится. Показанием для её назначения может являться высокий риск развития тромбоэмболических осложнений, к которому относятся тяжелый НС с массивной протеинурией и альбумином < 20 г/л, а также наличие дополнительных факторов риска тромбозов (идиопатические тромбозы в анамнезе, застойная сердечная недостаточность, длительная иммобилизация, тяжелое ожирение, абдоминальные, ортопедические или гинекологические хирургические вмешательства). При назначении профилактической антикоагулянтной терапии целевой уровень МНО составляет 1,8–2,0 [116].

Инфекционные осложнения. В настоящее время данные проспективных исследований о лечении и профилактике инфекций при НС отсутствуют. Учитывая неопределенный риск инфекций у взрослых пациентов с НС, профилактическая антибактериальная терапия при НС не рекомендуется. Однако при появлении первых симптомов любого инфекционного процесса, в том числе вирусной природы, в связи с высоким риском бактериальных осложнений, антибиотики должны быть назначены.

Детям при развитии НС, при отсутствии предшествующей иммунизации, рекомендуется назначение 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины (Пневмо23, PPSV23) [134, 135]. Подобная тактика может обсуждаться и у взрослых пациентов при длительно существующем НС [136].

Артериальная гипертензия. Лечение артериальной гипертензии, включающее как модифика-

цию стиля жизни, так и лекарственную терапию, проводится согласно рекомендациям по лечению артериальной гипертензии при ХБП [137], однако при нефротическом синдроме при БМИ оно имеет свои особенности. В частности, иАПФ и БАР применяются с крайней осторожностью в связи с частой встречаемостью при БМИ внутрисосудистой гиповолемии и большим риском развития преренального повреждения почек, особенно при сочетании препаратов этих групп с диуретиками.

Дислипидемия. При БМИ нефротический синдром, как правило, транзиторный, и при его ремиссии дислипидемия регрессирует или выраженность её уменьшается, поэтому гиполипидемические препараты, как правило, не назначаются [97]. При длительном резистентном к лечению НС дислипидемия представляет риск атерогенеза, сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирования ХБП. В настоящее время наиболее эффективным и достаточно безопасным методом лечения гиперлипидемии при НС считаются ингибиторы HMG-CoA-редуктазы – статины, лечение которыми должно проводиться в сочетании с гиполипидемической диетой и модификацией ассоциируемых факторов риска, таких как курение и артериальная гипертензия [124].

Белково-энергетическая недостаточность. Высокобелковая диета не позволяет компенсировать потери белка с мочой, а ведет к увеличению нагрузки на клубочек, гломерулярной гиперfiltrации и, таким образом, к дополнительной перегрузке клубочка. Известно, что низкобелковая диета (< 0,8 г/кг/сут) дает антипротеинурический эффект и приводит к умеренному повышению альбумина сыворотки [138, 139]. Однако использование низкобелковой диеты может усугублять развивающуюся при гипоальбуминемии белково-энергетическую недостаточность, что нежелательно. Поэтому у пациентов с НС при отсутствии почечной дисфункции рекомендуется умеренное ограничение потребления белка (0,8–1 г/кг/сут), плюс количество белка, теряемое за сутки с мочой, с предпочтительным использованием растительных белков и рыбы [128, 140]. Внутривенное введение альбумина с целью коррекции белкового метаболизма не эффективно и не рекомендуется. Инфузионная терапия альбумином резервируется для лечения пациентов с тяжелой гиповолемией и резистентным отеком синдромом [128].

Лечение БМИ

Глюкокортикоиды. После морфологической верификации БМИ основной схемой лечения как у детей, так и у взрослых, считается назначение

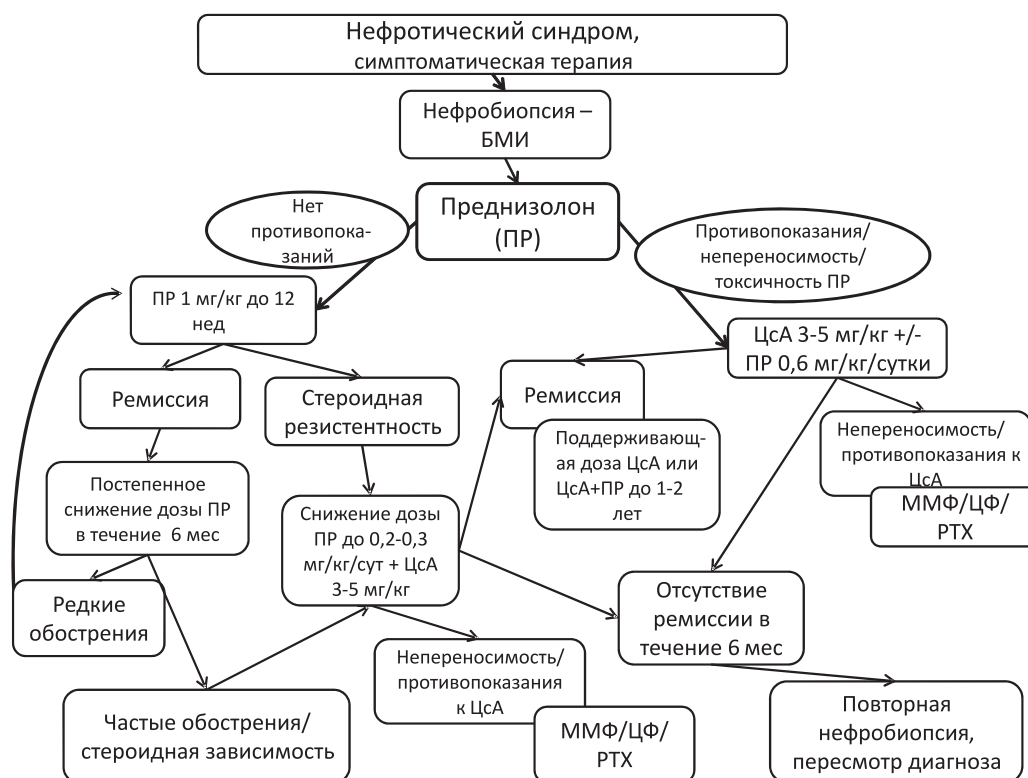


Рис. 13. Тактика лечения болезни минимальных изменений. ПР – преднизолон; ЦсА – циклоспорин А; ММФ – микофенолат-мофетил; ЦФ – циклофосфамид; РТХ – ритуксимаб.

преднизолона в высоких дозах. Большинство пациентов отвечают на терапию стероидами развитием полной ремиссии, определяемой как снижение протеинурии до < 300 мг/сут или соотношение белок/креатинин мочи $< 0,3$ в течение не менее 3 дней [97, 141]. У 50% детей нефротический синдром регрессирует в течение 2 нед. Ответ взрослых на терапию более медленный и у 60% достигается в течение 8 нед лечения, а в течение 16 нед – у 73 – 77% [82, 101], но также обычно проявляется развитием полной ремиссии. Более медленный ответ взрослых на терапию, возможно, связан с меньшей чувствительностью взрослых к ГК или меньшей дозой преднизолона в расчете на массу тела пациентов по сравнению с детьми (2 мг/кг/сут). Развитие неполной ремиссии – снижения протеинурии на 50% от исходной с уровнем 0,3 – 3,5 г/сут, не характерно для БМИ и требует исключения ФСГС [82, 141].

У взрослых преднизолон назначается в дозе 1 мг/кг/сут, но не выше 80 мг/сут или через день в дозе 2 мг/кг/сут, но не выше 120 мг (рис. 13) [97].

Дозу желательно принимать утром, после еды, между 7 и 10 ч утра, во избежание подавления функции надпочечников. Эффективность ГК при БМИ, по-видимому, обеспечивается как за счет их иммуносупрессивного/противовоспалительного

эффектов, так и за счет прямого действия на подоциты. В культуре подоцитов человека обнаружено наличие ГК рецепторов и компоненты сигнальных путей для ГК рецепторов [142]. Показано, что ГК повышают стабильность актиновых филаментов, увеличивают внутриклеточное содержание полимеризованного актина и вызывают значительное повышение активности внутриклеточного энзима RhoA-гуанинтрифосфатазы (RhoA-GTPase) [143]. Подробнее значение и строение элементов цитоскелета подоцитов описано далее в разделе, посвященном циклоспорино.

Согласно рекомендациям KDIGO, длительность приема начальной дозы преднизолона должна быть не менее 4 нед, несмотря на то, что протеинурия может снизиться значительно, вплоть до полного исчезновения, в течение первых 1–2 нед лечения [97]. При развитии ответа на терапию после 4 нед, со стабильным исчезновением протеинурии в течение 1–2 нед дозу преднизолона снижают до 0,8 мг/кг/сут. Одновременно со снижением дозы мы рекомендуем перевести пациента на альтернирующую схему приема, когда пациент получает двойную суточную дозу преднизолона через день, что составит 1,6 мг/кг/48 ч [29]. Преимуществ в отношении достижения ремиссии и профилактики рецидивов альтернирующая схема приема

не имеет, но позволяет уменьшить негативные эффекты длительной терапии кортикостероидами [82]. Указанная доза оставляется на один месяц и затем постепенно, во избежание синдрома «отмены», снижается, с общей длительностью лечения после достижения ремиссии не менее 6 мес [97]. Следует помнить, что у взрослых, как и у детей, риск возникновения обострения снижается при увеличении общей длительности лечения. Снижение дозы преднизолона возможно по следующей схеме: 0,2–0,4 мг/кг /48 ч один раз в 2 нед до дозы 60 мг/48 ч, после чего снижают медленнее – 0,1 мг/кг/48 ч. После достижения дозы 20 мг/48 ч продолжают постепенное снижение дозы по 2,5 мг 1 раз в 2 нед до полной отмены [29].

У пациентов старше 65 лет из-за высокого риска токсичности и, возможно, большей эффективности преднизолона в пожилом возрасте [144] начальную терапию начинают в той же дозе, но уже через 4 нед лечения, независимо от результата, дозу снижают. Одновременно рекомендуется перевод на альтернирующий прием в дозе 1,6 мг/кг/48 ч (не более 120 мг через день) еще на 4 нед. В связи с меньшей вероятностью рецидива и, как упоминалось, большим риском токсичности, у пожилых людей снижение дозы преднизолона может происходить в более быстром темпе – по 0,4 мг/кг/48 ч каждые 2 нед до дозы 1,2 мг/кг/48 ч. При отсутствии ремиссии эта доза оставляется еще на 4 нед и затем продолжается снижение по общей схеме до минимальной поддерживающей (5–10 мг/сут) с общей длительностью лечения до 6 мес [29].

При отсутствии эффекта лечение в максимальной дозе преднизолона, согласно рекомендациям KDIGO, рекомендовано продолжить до 16 нед [97]. Отсутствие эффекта на протяжении, по крайней мере, 16 нед лечения принято расценивать как *стероидная резистентность* [82, 97, 145]. Ряд авторов оценивают взрослого пациента как «стероид-резистентного» при отсутствии эффекта терапии в течение 6–8 мес лечения [30, 145]. Однако, с нашей точки зрения, подобная длительность лечения преднизолоном в высоких дозах, учитывая риск осложнений терапии ГК, неоправдана.

При отсутствии эффекта в течение 16 нед лечения дозу преднизолона постепенно, по указанной выше схеме, снижают до поддерживающей (0,2–0,3 мг/кг/сут) и присоединяют иммуносупрессивную терапию (см. рис. 13). Препаратом выбора в лечении подоцитопатий является циклоспорин А, учитывая, что этот препарат обладает не только иммуносупрессивным свойством, но непосредственно действует на уровне цитоскелета подоцитов [13].

Наличие стероидной резистентности не характерно для БМИ и позволяет обсуждать проведение повторной нефробиопсии и/или пересмотра диагноза в пользу ФСГС.

После наступления ремиссии в последующем у пациентов с БМИ возможно развитие рецидива, что определяется как возврат протеинурии более 3,5 г/сут при достигнутой ранее ремиссии. Риск рецидива у взрослых меньше, чем у детей, хотя и составляет по разным данным от 30 до 80% [101, 141, 146]. Обострения могут быть спонтанными, однако чаще провоцируются инфекционным процессом. В последнем случае купирование воспалительного/инфекционного процесса может привести к спонтанной ремиссии БМИ. При редких обострениях, как правило, сохраняется такая же чувствительность к преднизолону, как и в дебюте. Поэтому при редких обострениях преднизолон назначают по той же схеме, что и в дебюте заболевания [97, 141].

Частым рецидивированием считается наличие 2 или более обострений за 6 мес или 4 или более за 12 мес. Если рецидив протеинурии развивается при снижении дозы кортикостероидов или в течение 2 нед после их отмены, используют термин *стероидная зависимость* [29, 82]. При частых обострениях и стероидной зависимости, как правило, сохраняется чувствительность к преднизолону, однако частое длительное назначение его в больших дозах приводит к развитию серьезных побочных эффектов, включая ятрогенный синдром Кушинга, стероидный диабет, задержку жидкости, артериальную гипертензию, инфекции, миопатию, остеопороз с патологическими переломами, стероидные язвы желудка, катаракту, кожные изменения, психические расстройства и пр. [147]. В случаях стероидной зависимости, частых обострений, развития стероидной токсичности, а также при наличии относительных противопоказаний для назначения преднизолона (выраженное ожирение, декомпенсированный сахарный диабет, выраженный остеопороз, психические расстройства) и при стероидной резистентности терапия БМИ проводится с использованием иммуносупрессивной терапии (цитостатики и/или биологические препараты).

Хотя при БМИ у взрослых можно рассчитывать на развитие ремиссии в течение 4–8 нед, по крайней мере, у 60% пациентов [29], прием преднизолона в высокой дозе в течение 4–16 нед и последующее его постепенное снижение на протяжении, по крайней мере, 6 мес могут приводить к развитию серьезных побочных эффектов. Поэтому, помимо назначения преднизолона и/или цитостатиков и биологических препаратов для лечения обострения, лечение БМИ

включает не только терапию, направленную на лечение и профилактику осложнений нефротического синдрома, но и на профилактику осложнений самой терапии ГК.

Стероидный остеопороз. Одним из наиболее частых и серьезных инвалидизирующих осложнений приема ГК является потеря костной ткани с развитием остеопороза и костных переломов. Риск развития переломов зависит от суточной и кумулятивной дозы ГК [148], при этом отрицательное влияние на костную ткань оказывают не только высокие, но и низкие (2,5–7,5 мг/сут) дозы преднизолона [149, 150].

Потеря костной ткани при гиперкортицизме носит диффузный характер, поражая как трубчатые, так и губчатые кости, с предрасположенностью к поражению осевого скелета с развитием спонтанных переломов позвонков или ребер. Кроме того, при длительном приеме ГК у 9–40% пациентов развивается асептический некроз головки бедренной кости [150].

Основной механизм развития стероидного остеопороза заключается в прямом действии ГК на остеобласты и остеокласты со снижением продукции и тех, и других, активизации апоптоза остеобластов, что приводит к увеличению продолжительности жизни остеокластов [151–153]. В начале терапии ГК резорбция кости повышается. Именно на первых стадиях стероидного остеопороза потеря костной ткани наиболее значительна и переломы костей возникают, как правило, в течение первых 3–6 мес от начала терапии. В целом, риск переломов зависит от длительности лечения и дозы преднизолона [148, 154]. При длительном приеме ГК резорбция кости с повышенной скоростью сменяется на пониженную из-за супрессии остеокластов, и, таким образом, подавленными оказываются как процесс образования кости, так и резорбция кости, но подавление образования кости преобладает [155].

Профилактика остеопороза начинается с коррекции стиля жизни, включая прекращение курения и избыточного потребления алкоголя, умеренные физические нагрузки, адекватную по калорийности и содержанию белков и соли диету. Важно знать, что ограничение в диете соли уменьшает экскрецию кальция, что объясняют натриево-кальциевыми взаимодействиями как в проксимальном, так и в дистальном канальцах [156, 157].

Для профилактики стероидного остеопороза всем пациентам, получающим ГК, рекомендуется назначение кальция (1000–1500 мг/сут) и витамина D (холекальцеферол) (800–1000 МЕ/сут) [54]. ГК снижают абсорбцию кальция в кишечнике и

увеличивают его почечную экскрецию. Витамин D, напротив, увеличивает кишечную абсорбцию кальция. Однако только кальций и витамин D, как правило, недостаточны для предотвращения потери костной массы и уменьшения риска переломов и должны рассматриваться как дополнительная терапия в лечении и профилактике стероидного остеопороза.

Гораздо более высокой биологической активностью по сравнению с холекальцеферолом при приеме ГК обладают активные формы витамина D – кальцитриол (1,25-дигидроксивитамин D) и альфакальцидол. Хотя кальцитриол и альфакальцидол более эффективны для защиты костной ткани, однако из-за риска развития гиперкальциемии и гиперкальциурии, и при отсутствии других показаний для их назначения, в частности, почечной дисфункции, они используются реже.

Кальцитриол, образующийся в почках при гидроксилировании кальцидиола (1,25-гидроксивитамин D), является самым активным метаболитом, считающимся гормоном. Альфакальцидол – это пролекарство, предшественник кальцитриола, он превращается в кальцитриол, метаболизируясь в печени. После приема внутрь альфакальцидол (в отличие от кальцитриола) действует более медленно, что снижает риск гиперкальциемии. При остеопорозе средняя терапевтическая доза кальцитриола составляет 0,5 мкг/сут, альфакальцидола – 1,0 мкг/сут. В связи с риском развития гиперкальциурии при приеме этих препаратов рекомендуется измерение суточной экскреции кальция [158–160]. При появлении выраженной гиперкальциурии (> 400 мг/сут) к терапии могут быть присоединены тиазиды, имеющие гипокальциурическое действие и оказывающие защитный эффект в отношении образования камней и возможной потери костной ткани. Петлевые диуретики, в отличие от тиазидов, увеличивают экскрецию кальция [161], что также необходимо принимать во внимание у пациентов с отечным синдромом.

Тем не менее, эффект активных форм витамина D в отношении увеличения плотности костной ткани при терапии ГК оказывается довольно умеренным по сравнению с эффектом бифосфонатов, которые в настоящее время считаются терапией первой линии стероидного остеопороза и эффективность которых при стероидном остеопорозе продемонстрирована в клинических исследованиях [150, 162]. Бифосфонаты ингибируют распад гидроксиапатита и, таким образом, эффективно подавляют резорбцию кости [163]. Их назначение рекомендуется при длительности лечения ГК более

3 мес при наличии дополнительных факторов риска остеопороза и костных переломов (женщины в менопаузе, пожилые люди, указания на ранее перенесенные переломы). Более того, в группе высокого риска их применение является экономически эффективным [164]. Прием бифосфонатов рекомендуется на протяжении всего периода приема ГК. При этом пациенты должны продолжать прием кальция и витамина D в адекватных дозах.

Осторожно назначают бифосфонаты женщинам детородного периода, в связи возможным риском для плода. Данные об эффективности и безопасности бифосфонатов у пациентов с СКФ < 30–35 мл/мин недостаточны в связи с отсутствием проспективных исследований у этой группы пациентов. Есть данные о нефротоксичности бифосфонатов, с развитием при их применении, в частности, золедроната и памидроната, острого тубулоинтерстициального нефрита и, вследствие прямого токсического действия на подоциты, коллапсирующего варианта ФСГС [165, 166]. Наиболее безопасным в плане нефротоксичности представляется в настоящее время ибандронат [167]. Среди потенциальных побочных эффектов при длительном приеме бифосфонатов очень важным является остеонекроз челюсти, риск которого ассоциируется с плохой гигиеной полости рта, проведением инвазивных зубохирургических процедур, в том числе экстракции и протезирования зубов, и длительным внутривенным введением бифосфонатов в больших дозах. Оказывает ли негативное влияние на развитие остеонекроза проводимая этим пациентам химиотерапия или прием ГК, окончательно не ясно [163]. Описаны также атипичные переломы других локализаций и их плохое заживление, в частности, диафиза бедренной кости, но их риск достаточно низкий (≈ 2 случая на 10000 пациентов/год) [168–170].

При наличии противопоказаний для бифосфонатов или при их непереносимости, при необходимости усиления терапии назначают кальцитонин, который, однако, не является терапией первой линии при лечении стероидного остеопороза. Кальцитонин уменьшает потерю костной ткани, ингибируя резорбцию кости остеокластами [171]. Кроме того, при приеме кальцитонина отмечено, что он может уменьшать боли при переломах позвоночника [172].

Анаболическим эффектом на образование костной ткани обладает рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон [rhPTH(1–34)] терипаратид. Его ежедневное назначение предупреждает индуцируемое ГК усиление апоптоза остеобластов и остеоцитов, снижение числа остеобластов, уменьшение

остеогенеза и прочности кости [150]. Показана эффективность терипаратида в отношении увеличения плотности костной ткани у пациентов, получающих терапию ГК [173]. Однако при остеопорозе, индуцируемом ГК, эффект терипаратида менее выражен по сравнению с другими формами остеопороза. При этом имеют значение большая доза ГК, наличие почечной дисфункции, сопутствующая терапия, уровень инсулиноподобного фактора роста-1 и др. [150]. Наибольший эффект при применении терипаратида ожидается при исходно очень низкой плотности костной ткани и у пациентов с переломами, несмотря на лечение бифосфонатами [173].

Иммуносупрессивная терапия

Иммуносупрессия может назначаться в качестве самостоятельного лечения или в сочетании с малыми дозами преднизолона (10–15 мг/сут). Особое место в лечении БМИ занимает циклоспорин А, который, с учетом современных знаний о механизмах его действия, мы в своей практике относим к иммуносупрессивной терапии первой линии.

Циклоспорин А (ЦсА). Согласно классическим представлениям, ЦсА является ингибитором кальциневрина и обратимо ингибирует пролиферацию лимфоцитов, в первую очередь Т-клеток. Главной мишенью действия циклоспорина являются CD4+Т-клетки (Т-хелперы), в которых он блокирует синтез ИЛ-2, необходимого для генерации и пролиферации Т-цитотоксических клеток из их предшественников. Активация транскрипции гена ИЛ-2 в ядре Т-хелпера зависит от действия транскрипционного фактора, носящего название NFAT (нуклеарный фактор активированных Т-клеток). NFAT в покоящемся Т-лимфоците располагается в цитозоле и может переместиться в ядро клетки (к месту транскрипции гена ИЛ-2) только в случае своей дефосфорилизации (потери 3 остатков фосфорной кислоты). Дефосфорилизация NFAT осуществляется под действием внутриклеточного энзима – кальциневрина. Кальциневрин, с биохимической точки зрения, представляет собой серин-треонин-фосфатазу и состоит из двух субъединиц кальмодулина (59kDa) и регуляторной субъединицы (19kDa), активируемой ионами Ca^{++} (запускающими процесс активации NFAT). Циклоспорин, проникая через клеточную мембрану лимфоцита, попадает в цитозоль клетки, где соединяется с циклофиллином. Внутриклеточный белок циклофиллин (18kDa) отвечает за процесс β -сворачивания протеинов и приобретение ими третичной структуры. Он также способствует их транспорту внутри клетки. В настоящее время установлено, что циклофиллины участвуют в про-

цессах репликации РНК и протеинов вируса гепатита С (важный механизм плейотропного эффекта циклоспорина при вирусном гепатите С) [174]. Нативный циклофиллин и свободный циклоспорин не оказывают какого-либо действия на кальциневрин. Однако комплекс циклоспорина с циклофиллином обладает выраженным ингибирующим эффектом на серин-треонин-фосфатазу, в результате чего нарушается процесс дефосфорилизации NFAT, а следовательно его транслокация в ядро. Кроме транскрипции гена ИЛ-2, NFAT также отвечает за транскрипцию генов интерферона γ и тумор-некротизирующего фактора- α (ТНФ- α) [13].

Но эффекты ЦсА не ограничиваются иммуносупрессией [14]. ЦсА действует непосредственно на уровне подоцита, оказывая прямой антипротеинурический эффект за счет стабилизации его актинового цитоскелета посредством блокады дефосфорилирования синаптоподина [175–77].

Основная функция внутриклеточного белка синаптоподина заключается в стабилизации α -актинового цитоскелета. Синаптоподин препятствует деградации внутриклеточного энзима RhoA-GTPase, который, в свою очередь, принимает участие в образовании пучковых волокон из более тонких α -актиновых нитей. Пучковые волокна, называемые также стресс-волокнами, не просто стабилизируют цитоскелет, а делают его динамичным, что обеспечивает ножковым отросткам подоцитов подвижность [38, 178, 179]. Одновременно синаптоподин препятствует образованию клеткой мелких, цитоплазматических выростов – филоподий, называемых так из-за того, что они имеют сродство друг к другу (наподобие «капель ртути»), в результате чего облегчается процесс слияния ножковых отростков подоцитов [180]. Выполнять вышеописанные функции синаптоподин может только при двух условиях: во-первых, находясь в фосфорилированной форме, а, во-вторых, будучи связанным с другим белком, носящим условное название 14-3-3. Фосфорилирование синаптоподина обуславливает прочность его связи с протеином 14-3-3, а следовательно, обеспечивает выполнение синаптоподином своих функций по стабилизации цитоскелета.

В цитоплазме подоцита находится фермент кальциневрин (серин-треонин-фосфатаза), подобный такому же ферменту в Т-лимфоцитах. Кальциневрин дефосфорилирует синаптоподин, который из-за этого теряет свою связь с протеином 14-3-3 и моментально подвергается протеолизу под действием катепсина-L. Полагают, что активность подоцитарного кальциневрина резко возрастает при

воздействии на эпителиальную клетку патогенных факторов. Понятно, что циклоспорин, блокируя кальциневрин по уже известному механизму, обеспечивает стабилизацию синаптоподина и тем самым его связь с протеином 14-3-3 [38, 175–177].

Таким образом, ЦсА, помимо воздействия на иммунное (Т- и В-лимфоциты) звено патогенеза первичных и вторичных гломерулопатий, обладает уникальными свойствами восстанавливать структуру и функцию подоцитов, что определяет его выраженный антипротеинурический эффект при НС.

ЦсА успешно применяется при лечении подоцитопатий и, в частности, БМИ. ЦсА (в виде микроэмульсии) назначается в дозе 3–5 мг/кг/день в 2 приема. Начальная доза может быть 2–3 мг/кг/день с увеличением дозы каждые 2 нед до достижения ремиссии, максимальной дозы или токсичности [29, 97, 145, 181].

ЦсА имеет большую межиндивидуальную биодоступность при пероральном приеме. При этом он является лекарством с низким терапевтическим индексом, что означает узкий диапазон между терапевтической и токсической концентрациями. Это требует индивидуализации и постоянного контроля дозы на основе определения концентрации препарата в крови для обеспечения терапевтического эффекта и предотвращения токсических реакций. Наилучшим методом определения профиля препарата в крови является 12-часовая серийная оценка концентрации препарата в крови с построением кривой «концентрация – время» и оценкой площади под кривой (AUC_{0-12}). Традиционно используется нулевая точка C_0 (минимальный уровень), которая определяет уровень ЦсА в крови через 12 ч после приема препарата. Оптимальным значением по нулевой точке (C_0) может считаться уровень 100–200 нг/мл. Существует мнение, что точка C_2 (через 2 ч после приема) лучше коррелирует с площадью под кривой и, следовательно, тоже может быть использована для подбора дозы [182–185]. Однако целевые концентрации ЦсА в точке C_2 для пациентов с гломерулярными болезнями, в отличие от реципиентов трансплантатов, пока еще однозначно не определены [145, 146, 186, 187].

Побочные эффекты при применении ЦсА являются дозозависимыми и при применяемых в нефрологической практике дозах они, как правило, выражены умеренно и являются обратимыми. К наиболее частым относятся артериальная гипертензия, нефротоксичность, гирсутизм, гиперплазия десен, тремор, гиперлипидемия, гипергликемия, гиперурикемия, кроме того, частые, но обычно мягкие и транзиторные расстройства ЖКТ в виде

анорексии, тошноты, рвоты, диареи, абдоминального дискомфорта, а также гиперкалиемия и, как для любой иммуносупрессии, инфекции [147, 181].

При лечении ЦСА ремиссия достигается, как правило, в течение 12 нед лечения. В связи с высоким риском рецидива при резкой отмене ЦСА общим правилом при лечении ЦА является длительное лечение и постепенное снижение дозы. При этом возможно два подхода. При первом, после 3 мес стабильной ремиссии дозу постепенно очень медленно снижают до минимальной, поддерживающей ремиссию (обычно меньше 1–2 мг/кг/сут) с общей длительностью лечения 12–24 мес [145]. Наш опыт ведения таких больных позволяет рекомендовать второй подход, при котором, несмотря на достижение ремиссии, первоначальная доза ЦСА назначается в течение 12 мес, затем её постепенно (0,5 мг/кг/сут с 4–8-недельными интервалами) уменьшают до минимальной поддерживающей (не более 2 мг/кг/сут) и сохраняют её до общей продолжительности курса терапии до 24 мес. Такая длительность лечения, с постепенной отменой ЦСА, увеличивает вероятность устойчивой ремиссии [181, 188].

При применении ЦСА в качестве базовой терапии обострения он назначается в указанных выше дозах в сочетании с преднизолоном в дозе 0,6 мг/кг/сут в течение месяца, желательно в альтернирующем режиме. Далее дозу преднизолона постепенно снижают до 0,15 мг/кг/сут (не более 15 мг/сутки) и сохраняют её до 12 мес. По истечении первых 12 мес дозу преднизолона снижают далее, до поддерживающей – 0,10 мг/кг с общей длительностью лечения до 24 мес. Для поддержания ремиссии возможно применение одного ЦСА. Однако представляется патогенетически целесообразным сочетанное назначение ЦСА с низкими дозами преднизолона до окончания приема ЦСА с общей длительностью лечения до 24 мес [13, 189]. При рецидиве протеинурии не-нефротического уровня доза ЦСА может быть временно увеличена на 1–2 мес и затем вновь постепенно снижена.

Для предотвращения развития нефротоксичности при применении ЦСА необходимо контролировать уровень креатинина крови каждые 2 нед в течение первых 2 мес, затем один раз в месяц в течение 6 мес и затем, по крайней мере, раз в 2 мес. При увеличении концентрации креатинина в крови более чем на 30% по сравнению с его базальным уровнем (даже в пределах нормального диапазона) требуется снижение дозы ЦСА – обычно на 1 мг/кг/сут. Если доза снижена на 1 мг/кг/сут и через 1–2 нед уровень креатинина остается >30% от началь-

ного, ЦСА временно отменяется. Когда креатинин снижается до уровня, не превышающего начальный на 15%, можно возобновить ЦСА в более низких дозах [147, 190]. Несмотря на потенциальную нефротоксичность ЦСА, наблюдения за пациентами, получавшими ЦСА до 4–7 лет, показывают, что длительный прием препарата в низких дозах может быть безопасным [188, 191]. Тем не менее, при длительности лечения до 2 лет и более для выявления морфологических признаков циклоспориновой токсичности может обсуждаться проведение повторной нефробиопсии [181].

Стоит еще раз подчеркнуть, что отмена ЦСА, как и преднизолона, должна проводиться постепенно из-за риска рецидива при внезапном прекращении приема этих препаратов. При неэффективности ЦСА в течение 6 мес при БМИ лечение должно быть прекращено, а диагноз пересмотрен, возможно, с повторной нефробиопсией.

Широкое применение ЦСА может быть ограничено из-за его высокой стоимости. Для уменьшения дозы, а значит и стоимости препарата (до 37–80%), возможно его совместное применение с ингибиторами СУР3А4, фермента, метаболизирующего ЦСА, в частности, с противогрибковым препаратом кетоконазолом [97, 192, 193]. Данная тактика нашла применение в трансплантационной нефрологии, однако при лечении гломерулопатий используется редко.

Другим препаратом, относящимся к группе ингибиторов кальцинейрина, является **Такролимус – FK-506 (ТАС)**, относящийся к макролидам. Комплекс такролимуса, внутриклеточного связывающего белка FKBP-12, кальция, кальмодулина и кальцинейрина ингибирует фосфатазную активность кальцинейрина и подавляет транскрипции ИЛ-2 и интерферона- γ , а также ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, гранулоцит-макрофаг колоний стимулирующего фактора (GM-CSF) и ТНФ α . Все это приводит к подавлению ранних этапов активации Т-лимфоцитов [194]. По сравнению с ЦСА, ТАС вызывает более мощное подавление цитокинов, а его профиль побочных эффектов несколько отличен от ЦСА. И все же к наиболее частым побочным эффектам, являющимся дозозависимыми, относятся нефротоксичность, артериальная гипертензия, гиперкалиемия, гиперурикемия, гипергликемия, тремор, желудочно-кишечные расстройства, алоpecia. ТАС, по сравнению с ЦСА, не вызывает гипертрихоза и гиперплазии десен, характеризуется меньшей нефротоксичностью [194, 195], но чаще возникает гипергликемия. При приеме ТАС необходимы постоянный контроль функции почек

и мониторингирование других побочных эффектов, желательна определение уровня препарата в крови, что значительно увеличивает стоимость лечения. Такролимус назначают в дозе 0,1–0,2 мг/кг/сут, с постепенным снижением дозы до поддерживающей при получении клинического эффекта.

Информация о применении ТАС при БМИ ограничена. Известно о хороших результатах назначения ТАС при стероидзависимом и стероидрезистентном нефротическом синдроме у детей [196, 197] и у взрослых [198–201]. Для оценки места ТАС в лечении БМИ необходимы длительные рандомизированные контролируемые исследования.

Еще одним препаратом, широко применяемым при БМИ при стероидной резистентности, стероидной зависимости, при частом рецидивировании, а также при противопоказаниях к преднизолону и до сих пор, несмотря на высокую токсичность, считающийся стандартом в этих ситуациях [97], является **циклофосфамид** (ЦФ), являющийся цитостатиком алкилирующего действия. Однако, несмотря на экономические преимущества (невысокая цена), назначение ЦФ нежелательно из-за его токсичности, включающей миелотоксичность, развитие тяжелых и оппортунистических инфекций, геморрагический цистит, риск злокачественных новообразований, гонадотоксичность, а также желудочно-кишечные расстройства, облысение. Кроме того, при назначении ЦФ его эффективность при частых обострениях и стероидной зависимости гораздо выше, чем при стероидной резистентности. А те пациенты, кто при стероидной резистентности чувствителен к ЦФ, как правило, чувствителен и к ЦсА [101]. ЦФ может назначаться перорально в дозе 2–2,5 мг/кг/сут в течение 8–12 нед или внутривенно 500–750 мг/м²/мес в течение 6 мес [82, 202]. ЦФ при стероидной зависимости и при частых обострениях обычно назначается в сочетании с малыми дозами преднизолона, но считается, что при частых обострениях он высокоэффективен и при самостоятельном назначении. Суммарная доза ЦФ не должна превышать 200 мг/кг [29]. Кроме того, из-за кумулятивного характера токсических эффектов повторные курсы терапии ЦФ назначаться не должны [145].

Препараты **микофеноловой кислоты** (МФК) (микофенолата мофетил – ММФ, кишечнорастворимый микофенолат натрия – КР-МН) также используются при БМИ. МФК – ингибитор ключевого фермента синтеза *de novo* гуанозинового нуклеотида – инозин 5-монофосфат дегидрогеназы, преимущественно изоформы II типа, вследствие чего происходит селективное ингибирование акти-

вированных Т- и В-лимфоцитов, не имеющих других путей синтеза нуклеотидов. МФК не оказывает существенного влияния на другие ткани с высокой пролиферативной активностью (нейтрофилы, кожа, кишечник, костный мозг), которые имеют запасной путь ресинтеза нуклеотидов [203]. Это объясняет меньшую токсичность МФК по сравнению с ЦФ. К побочным эффектам МФК относятся желудочно-кишечные расстройства, инфекции, лейкопения, лимфопения, гепатотоксичность, при длительном применении увеличивается риск развития злокачественных новообразований [147].

Препараты МФК вызывают ремиссию БМИ при стероидной чувствительности, частых обострениях и стероидной зависимости, а также при неэффективности ЦФ [204–207].

Однако данные о применении препаратов МФК при БМИ не подтверждены большими контролируемыми исследованиями. Существует мнение, что МФК оказывает лучший эффект при пролиферативных формах гломерулонефритов [208]. Вероятно, препараты МФК могут быть назначены пациентам с БМИ с частыми обострениями и с осложнениями стероидной терапии при наличии возможных противопоказаний для ЦсА. Начальная доза для взрослых может быть 2 г/сут для ММФ (1440 мг для КР-МН), которая назначается до развития полной ремиссии с последующим снижением дозы до 1,5 г/сут (1080 мг для КР-МН) на 2 мес, а затем и до 1 г/сут (720 мг для КР-МН). В такой дозе при хорошей переносимости возможно продолжение лечения до 2 лет. Однако при отмене препарата после лечения в течение 1–2 лет описаны рецидивы в 68% случаев [29].

Ритуксимаб (РТХ) – представляет собой химерное моноклональное антитело мыши/человека, которое специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20, расположенным на пре-В-лимфоцитах и зрелых В-лимфоцитах и вызывает лизис этих клеток по комплемент-зависимому и комплемент-независимому механизмам. При широком использовании в клинической практике РТХ характеризуется безопасностью и хорошей переносимостью у большинства пациентов. Тем не менее, могут встречаться инфузионные реакции (лихорадка, озноб, сыпь, бронхоспазм, гипотензия) и тяжелые инфекции вследствие лейкопении и гипогаммаглобулинемии.

Области применения РТХ при иммунной патологии почек в настоящее время быстро расширяются, в частности с 2013 года в показания к его применению включены АНЦА-ассоциированные васкулиты. Имеются сообщения об успешных

однократных и повторных назначениях этого препарата при БМИ при стероидной зависимости и стероидной резистентности. Единых схем назначения РТХ при БМИ нет. Вводимые дозы варьируют между 375 мг/м² раз в неделю в течение 4–6 нед и однократным введением той же дозы. Длительность ремиссии, как правило, соответствовала длительности супрессии В-клеток, возможно развитие рецидивов [209–215]. Предлагается использование препарата в качестве стероидсберегающего препарата при стероидной резистентности и стероидной зависимости [216–218].

Учитывая, что в патогенезе БМИ основное значение придается гипотетическому циркулирующему фактору, выделяемому Т-лимфоцитами, эффект РТХ при этой болезни оказался неожиданным. В качестве теоретического обоснования эффекта РТХ при БМИ обсуждаются возможные механизмы влияния В-лимфоцитов на активацию и регуляцию Т-лимфоцитов как за счет секреции цитокинов (ИЛ-10, трансформирующий фактор роста бета, ИЛ-6), так и посредством прямого их контакта за счет экспрессии на поверхности клеток молекул, обеспечивающих костимулирующие сигналы (CD80/86, МНСН, CD40, ОХ40). Одна интересная теория предполагает, что эффект РТХ осуществляется не только за счет истощения В-клеток, но и за счет, по крайней мере, частично, индукции Т-регуляторных клеток [219, 220]. Кроме того, Fornoni и соавт. [221] показали, что РТХ, помимо действия на В-лимфоциты, оказывает непосредственный эффект на подоциты, стабилизируя их цитоскелет, и предупреждает их апоптоз за счет взаимодействия с продуцируемым подоцитами протеином SMPDL-3b (подобная кислотой сфингомиелиназе фосфодиэстераза 3b) и регулирования активности кислотой сфингомиелиназы (ASM-азы)).

Для принятия обоснованного решения о назначении РТХ необходима информация, полученная в многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях.

Азатиоприн (АЗА) – дериват меркаптопурина-6, включаясь в метаболические реакции, нарушает синтез нуклеиновых кислот, ингибируя пролиферацию клеток, особенно лимфоцитов. В высоких дозах (10 мг/кг) угнетает функцию костного мозга, подавляет пролиферацию гранулоцитов, вызывает лейкопению. Опыт применения АЗА при БМИ небольшой и неопределенный, но есть данные об эффективности АЗА при БМИ, резистентной к кортикостероидам [222].

В целом, при БМИ при наличии чувствительности к кортикостероидам отдаленный прогноз,

как правило, благоприятный, и у большинства взрослых пациентов развивается стойкая ремиссия. Прогноз в отношении почечной функции также благоприятный. Алгоритм лечения БМИ у взрослых представлен на рис. 13.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Coggis CH. Minimal change nephrosis in adults. In: Zurukzoglul W, ed. *Treatable and Preventable Glomerular Disease*, Karger, Basel, Switzerland, 1981. 336–344. Proceedings of the 8th International Congress of Nephrology
2. Lewis EJ. Management of the nephrotic syndrome in adults. In: Caeron JS, Glasscock RJ, eds. *The Nephrotic Syndrome*. Dekker, New York, 1988. 461–521
3. Cameron, JS Hick J. The origins and development of the concept of a 'nephrotic syndrome' *Am J Nephrol* 2002; 22: 240–247
4. Volhard F, Fahr T. *Die Brighsche Nierenkrankheit, Klinik, Pathologie und Atlas*. J. Springer, Berlin, 1914
5. Fogazzi GB, E Ritz Novel classification of glomerulonephritis in the monograph of Franz Volhard and Theodor Fahr. *Nephrol Dia Transplant* 1998; 13(11): 2965–2967
6. Luft FC, Dietz R Franz. Volhard in historical perspective. *Hypertension* 1993; 22(2):m253–256
7. Серов ВВ, Варшавский ВА Что называть гломерулонефритом: спорные вопросы классификации. *Арх пат* 1987; (1): 67–75
8. Варшавский ВА, Проскурнева ЕП, Гасанов АБ, и др. Об уточнении клинико-морфологической классификации хронического гломерулонефрита. *Нефрология и диализ* 1999; 1:(2–3) : 100–106
9. <http://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/N00-N99>,
10. Barisoni L, Schnaper HW, Kopp JB. A proposed taxonomy for the podocytopathies: a reassessment of the primary nephrotic diseases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(3): 529–542
11. Wang SX, Zhang YK, Zhao MH, Zou WZ. Ultrastructural features and expression of cytoskeleton proteins of podocyte from patients with minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. *Shi SF Ren Fail* 2008; 30(5): 477–483
12. Kavoura E, Gakiopoulou H, Paraskevaki H, et al. Immunohistochemical evaluation of podocalyxin expression in glomerulopathies associated with nephrotic syndrome. *Hum Pathol* 2011; 42(2): 227–235
13. Смирнов АВ. Лечение гломерулопатий циклоспорином. Правильный подход с неверным обоснованием. *Нефрология* 2010; 14(4): 9–22
14. Primary nephritic syndrome in children: clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. A report of the International Study of kidney Disease in children. *Kidney Int* 1981;20:765–71. [No authors listed]-
15. Begum A, Rahman H, Hossain MM, et al. Histological variant of nephrotic syndrome with atypical presentation in children. *Mymensingh Med J* 2009; 18(1) 42–46
16. Maruyama M, Toyoda M, Umezono T, et al Clinical significance of IgM deposition in the mesangium and mesangial hypercellularity in adult minimal change nephrotic syndrome. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 2006; 48(1): 14–21
17. D'Agati VD, Jannette JCh, Silva FG. *Non-Neoplastic kidney Diseases*. Chapter 5: Minimal Change Disease ARP Press, Wasington, 2005; 105–125
18. Zhou XJ, Laszik Z, Nadasdy T, D'Agati V, Silva FG et al. *Silva's Diagnostic Renal Pathology*. Chapter 4: Glomerular Disease associated with nephrotic syndrome and proteinuria. Cambridge University Press 2009; 79–127
19. Tsukada M, Honda K, Nitta K, et al. [Incidental mesangial IgA deposition in minimal change nephrotic syndrome(MCNS)]. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 2003; 45(7): 681–688
20. Choi J, Jeong HJ, Lee HY, et al. Significance of mesangial

- IgA deposition in minimal change nephrotic syndrome: a study of 60 cases. *Yonsei Med J* 1990; 31(3): 258-263
21. Westhoff TH, Waldherr R, Lodenkemper C, et al. Mesangial IgA deposition in minimal change nephritic syndrome: coincide in different entities or variant of minimal change disease. *Clin. Nephrol* 2006; 65(3): 203-207
 22. Soma J, Saito T, Sato H, et al. [Minimal change nephrotic syndrome with predominant mesangial IgA deposits: clinicopathological study]. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1991; 33(2): 153-159
 23. Kerjaschki D. Dysfunctions of cell biological mechanisms of visceral epithelial cell (podocytes) in glomerular diseases. *Kidney Int* 1994; 45: 300-313
 24. Chuang PY, He JC. Signaling in regulation of podocyte phenotypes. *Nephron Physiol* 2009; 111 (2): 9-15
 25. Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki S, et al. The urinary podocyte as a marker for the differential diagnosis of idiopathic focal glomerulosclerosis and minimal-change nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 2000; 20(3): 175-179
 26. Shi SF, Wang SX, Zhang YK, et al. Ultrastructural features and expression of cytoskeleton proteins of podocyte from patients with minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. *Ren Fail* 2008; 30(5): 477-483
 27. Van den Berg JG, van den Bergh Weerman MA, Assmann KJ, et al. Podocyte foot process effacement is not correlated with the level of proteinuria in human glomerulopathies. *Kidney Int* 2004; 66(5): 1901-1906
 28. Deegens JK, Dijkman HB, Borm GF, et al. Podocyte foot process effacement as a diagnostic tool in focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2008; 74(12): 1568-1576
 29. Coppo R, Ponticelli C. Minimal change nephropathy. In: Ponticelli C, Glasscock R.F., eds. *Treatment of primary glomerulonephritis*. 2-nd ed. Oxford university press, N-Y, 2009, 179-213
 30. Audard V, Lang P, Sahali D. [Minimal change nephrotic syndrome: new insights into disease pathogenesis]. *Med Sci (Paris)*. 2008; 24(10): 853-858
 31. Morales-Ruiz M, Fulton D, Sowa G, et al. Vascular endothelial growth factor-stimulated actin reorganization and migration of endothelial cells is regulated via the serine/threonine kinase Akt. *Circ Res* 2000; 86(8): 892-896
 32. Sung, SH, Ziyadeh FN, Wang A, et al. Blockade of vascular endothelial growth factor signaling ameliorates diabetic albuminuria in mice. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(11): 3093-3104
 33. McCarthy E T, Sharma M, Savin VJ. Circulating Permeability Factors in Idiopathic Nephrotic Syndrome and Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(11): 2115-2121
 34. Bakker WW, Borghuis T, Harmsen MC, et al. Protease activity of plasma hemopexin. *Kidney Int* 2005; 68(2): 603-610
 35. Lai KW, Wei CL, Tan LK, et al. Overexpression of interleukin-13 induces minimal-change-like nephropathy in rats. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(5): 1476-1485
 36. Abdel-Hafez M, Shimada M, Lee PY, et al. Idiopathic nephrotic syndrome and atopy: is there a common link? *Am J Kidney Dis* 2009; 54(5): 945-953
 37. Pavenstädt H, Kriz W, Kretzler M. Cell Biology of the Glomerular Podocyte. *Physiol Rev J* 2003; 83:253-307
 38. Faul C, Asanuma K, Yanagida-Asanuma E, et al. Actin up: regulation of podocyte structure and function by components of the actin cytoskeleton. *Trends cell biol* 2007; 17 (9): 428-437
 39. Tryggvason K, Patrakka J, Wartiovaara J. Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria. *N Engl J Med* 2006; 354(13): 1387-1401
 40. Piscione TD, Licht C. Genetics of proteinuria: an overview of gene mutations associated with nonsyndromic proteinuric glomerulopathies. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011; 18(4): 273-289
 41. Saleem MA New developments in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2013;28(5): 699-709
 42. Lahdenkari AT, Kestilä M, Holmberg C, et al Nephin gene (NPHS1) in patients with minimal change nephrotic syndrome (MCNS). *Kidney Int* 2004; 65(5): 1856-1863
 43. Shono A, Tsukaguchi H, Kitamura A, et al. Predisposition to relapsing nephrotic syndrome by a nephrin mutation that interferes with assembly of functioning microdomains. *Hum Mol Genet* 2009; 18(16): 2943-2956
 44. Regele HM, Filipovic E, Langer B et al. Glomerular expression of dystroglycans is reduced in minimal change nephrosis but not in focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 403-404
 45. Giannico G, Yang H, Neilson EG, Fogo AB. Dystroglycan in the diagnosis of FSGS. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(11): 1747-1753
 46. Clement LC, Avila-Casado C, Macé C, et al. Podocyte-secreted angiopoietin-like-4 mediates proteinuria in glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *Nat Med*. 2011; 17(1): 117-122
 47. Reiser J, von Gersdorff G, Loos M, et al. Induction of B7-1 in podocytes is associated with nephrotic syndrome *J Clin Invest* 2004; 113(10): 1390-1397
 48. Garin EH, Mu W, Arthur JM, et al. Urinary CD80 is elevated in minimal change disease but not in focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2010; 78(3): 296-302
 49. Araya C, Diaz L, Wasserfall C et al. T regulatory cell function in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1691-1698
 50. Glasscock, R.J. Secondary minimal change disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl 6):vi52 – vi58
 51. Lien YH, Lai LW. Pathogenesis, diagnosis and management of paraneoplastic glomerulonephritis. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7(2): 85-95
 52. Auguet, T, Lorenzo, A, Colomer, E, et al. Recovery of minimal change nephrotic syndrome and acute renal failure in a patient with Renal cell carcinoma. *Am J Nephrol* 1998; 18: 433-435
 53. Ravnskov U. Glomerular, tubular and interstitial nephritis associated with non-steroidal antiinflammatory drugs. Evidence of a common mechanism. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47(2): 203-210
 54. Hertig A, Droz D, Lesavre P, et al. SLE and idiopathic nephrotic syndrome: coincidence or not? *Am J Kidney Dis* 2002; 40(6): 1179-1184
 55. Lewis EJ, Schwartz MM, Korb SM, Chan TM, eds. *Lupus Nephritis*, 2nd ed. Oxford University Press, N-Y, 2011, p.325
 56. Alpers CE, Cotran RS Neoplasia and glomerular injury. *Kidney Int* 1986; 30(4): 465-473
 57. Audard V, Larousserie F, Grimbret P, et al. Minimal change nephrotic syndrome and classical Hodgkin's lymphoma: report of 21 cases and review of the literature. *Kidney Int* 2006; 69(12): 2251-2260
 58. Sayegh J, Boisliveau V, Boyer F, et al. Steroid-resistant minimal change nephrotic syndrome in Waldenström macroglobulinemia. *Ann Hematol* 2013; 92(3): 425-426.
 59. Bacchetta J, Juillard L, Cochat P, Droz JP. Paraneoplastic glomerular diseases and malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 70(1): 39-58
 60. Whelan TV, Hirszel P. Minimal-change nephropathy associated with pancreatic carcinoma. *Arch Intern Med* 1988; 148(4): 975-976
 61. Meyrier A, Delahousse M, Callard P, Rainfray M. Minimal change nephrotic syndrome revealing solid tumors. *Nephron* 1992; 61(2): 220-223
 62. Miyajima S, Taguchi Y, Tanaka E, et al. [A case of pulmonary adenocarcinoma accompanied by minimal change nephrotic syndrome, antiphospholipid syndrome and warm-type autoimmune hemolytic anemia]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2006; 44(9): 631-635.[Article in Japanese]
 63. Macanovic M, Peat D. Minimal change nephropathy with adenocarcinoma of breast. *J R Soc Med* 2000; 93(10): 539
 64. Chan PC, Lau CC, Cheng IK, et al. Minimal change glomerulopathy in two patients after thymectomy. *Singapore Med J* 1990; 31(1): 46-47
 65. Bacchetta J, Ranchère D, Dijoud F, Droz JP. Mesothelioma of the testis and nephrotic syndrome: a case report. *J Med Case Rep* 2009; 3: 7248
 66. Aoyama, M, Sugimoto, T, Yokono, T, et al. Minimal-change nephropathy and chronic hepatitis C infection: coincidental or associated? *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:1479-1480
 67. Stubanus M, Göbel H, Rieg S, et al. Quiz page. Minimal change glomerulonephritis associated with secondary syphilis.

Am J Kidney Dis 2007; 49(6): A49-50

68. Almansori M, Kovithavongs T, Qarni MU. Cyclooxygenase-2 inhibitor-associated minimal-change disease. *Clin Nephrol* 2005; 63:381-384

69. Alper AB Jr, Meleg-Smith S, Krane NK. Nephrotic syndrome and interstitial nephritis associated with celecoxib. *Am J Kidney Dis* 2002; 40(5): 1086-1890.

70. Sakarcan A, Thomas DB, O'Reilly KP, Richards RW. Lithium-induced nephrotic syndrome in a young pediatric patient. *Pediatr Nephrol* 2002; 17(4): 290-292

71. Belghiti D, Patey O, Berry JP, et al. [Lipoid nephrosis of toxic origin. 2 cases]. *Presse Med* 1986; 15(39): 1953-1955. [Article in French]

72. Tang HL, Chu KH, Mak YF, et al. Minimal change disease following exposure to mercury-containing skin lightening cream. *Hong Kong Med J* 2006; 12(4): 316-318

73. Tang HL, Mak YF, Chu KH, et al. Minimal change disease caused by exposure to mercury-containing skin lightening cream: a report of 4 cases. *Clin Nephrol*. 2013;79(4): 326-334

74. Mori S, Matsushita Y, Arizono K. Minimal-change nephrotic syndrome associated with isoniazid in anti-tuberculosis chemoprophylaxis for a patient with rheumatoid arthritis. *Intern Med* 2011; 50(3): 253-257

75. Takeuchi T, Takegawa M, Ito Y, et al. [Minimal change nephrotic syndrome developing in a rheumatoid arthritis patient under etanercept treatment]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2008; 31(3): 178-182. [Article in Japanese]

76. Tasic V, Lozanovski VJ, Ristoska-Bojkovska N, et al. Nephrotic syndrome occurring during tiopronin treatment for cystinuria. *Eur J Pediatr* 2011;v170(2):v247-249

77. Silva S, Maximino J, Henrique R, et al. Minimal change nephrotic syndrome after stem cell transplantation: a case report and literature review. *Journal of Medical Case Reports* 2007; 1:121

78. Troxell ML, Pilapil M, Miklos DB, et al. Renal pathology in hematopoietic cell transplantation recipients. *Mod Pathol* 2008; 21(4): 396-406

79. Raml A, Sedlak M, Schmekal B, et al. Spontaneous remission of therapy-resistant minimal change nephritis in an adult woman 12 years after onset of the disease. *Wien Med Wochenschr* 2006; 156(13-14): 421-425

80. Colattur SN, Korbet SM. Long-term Outcome of Adult Onset Idiopathic Minimal Change Disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2000; 11(3): 334-344

81. Cameron JS, Turner DR, Ogg CS, et al. The nephrotic syndrome in adults with minimal change glomerular lesions. *Q J Med* 1974;43: 461-488

82. Waldman M, Crew RJ, Valeri A, et al. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 445-453

83. Schrier RW. Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy. *N Engl J Med* 1988; 319: 1065-1076

84. Schrier RW, Fasset RG. A critique of the overfill hypothesis of sodium and water retention in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1998; 53:1111-1117

85. Zacchia M, Trepiccione F, Morelli F, et al. Nephrotic syndrome: new concepts in the pathophysiology of sodium retention. *J Nephrol* 2008; 21(6): 836-842

86. Doucet A, Favre G, Deschênes G. Molecular mechanism of edema formation in nephrotic syndrome: therapeutic implications. *Pediatr Nephrol* 2007; 22(12):1983-1990

87. Deschenes G, Gonin S, Zolty E, et al. Increased synthesis and apv unresponsiveness of Na,K-ATPase in collecting duct from nephritic rats. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2241-2252

88. Besse-Eschmann V, Klisic J, Nief V, et al. Regulation of the proximal tubular sodium/proton exchanger NHE3 in rats with puromycin aminonucleoside (PAN)-induced nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2199-2206

89. Svenningsen P, Bistrup C, Friis UG, et al. Plasmin in nephrotic urine activates the epithelial sodium channel. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:299-310

90. Passero CJ, Hughey RP, Kleyman TR. New role for plasmin in sodium homeostasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19(1): 13-19

91. Svenningsen P, Friis UG, Versland JB, et al. Mechanisms of renal NaCl retention in proteinuric disease. *Acta Physiol (Oxf)* 2013; 207(3):536-545

92. Lewis DM, Tooke JE, Beaman M, et al. Peripheral microvascular parameters in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1998;54(4):1261-1266

93. Siddall EC, Radhakrishnan J. The pathophysiology of edema formation in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2012; 82(6): 635-642

94. Koomans HA. Pathophysiology of oedema in idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 Suppl 6: vi30-vi32

95. Theuns-Valks SD, van Wijk JA, van Heerde M, et al. Abdominal Pain and Vomiting in a Boy With Nephrotic Syndrome. *Clin Pediatr (Phila)* 2011; 50(5): 470-473

96. Wang SJ, Tsau YK, Lu FL, Chen CH. Hypovolemia and hypovolemic shock in children with nephrotic syndrome. *Acta Paediatr Taiwan* 2000; 41(4): 179-183

97. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012; 2 (2), 156-180

98. Sakarcan A, Timmons C, Seikaly M. Reversible idiopathic acute renal failure in children with primary nephritic syndrome. *J Pediatr* 1994; 125: 723-727

99. Tavares MB, Chagas de Almeida Mda C, Martins RT, et al. Acute tubular necrosis and renal failure in patients with glomerular disease. *Ren Fail* 2012; 34(10): 1252-1257

100. Lowenstein J, Schacht RG, Baldwin DS. Renal failure in minimal change nephrotic syndrome. *Am J Med* 1981; 70(2): 227-233

101. Nolasco F, Cameron JS, Heywood EF et al. Adult onset minimal change nephrotic syndrome; a long term follow-up. *Kidney Int* 1986; 29: 1215-1223

102. Stellato T, Cappelleri A, Farina M, et al. Severe reversible acute renal failure in idiopathic nephrotic syndrome. *J Nephrol* 2010; 23(6): 717-724

103. Morita A, Ishimura E, Tabata T, Shoji et al. Acute renal failure associated with minimal change nephrotic syndrome in an elderly adult. *Osaka City Med J* 1994; 40(1): 37-42

104. Cameron MA, Peri U, Rogers TE, Moe OW. Minimal change disease with acute renal failure: a case against the nephrosarcoma hypothesis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2642-2646

105. Tinawi M, Salinas-Madrigal L, Domoto D Minimal change disease presenting with acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis* 1995; 25(4): 648-650

106. Agarwal N, Phadke KD, Garg I, Alexander P Acute renal failure in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; 18(12): 1289-1292

107. Koomans HA Pathophysiology of acute renal failure in idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(2):221-224

108. Baek JE, Yang WS, Chang JW, et al. Fatty acid-bearing albumin induces VCAM-1 expression through c-Src kinase-AP-1/NF-kB pathways: effect of L-carnitine. *Kidney Blood Press Res* 2010; 33(1): 72-84

109. Ishola DA Jr, Post JA, van Timmeren MM, et al. Albumin-bound fatty acids induce mitochondrial oxidant stress and impair antioxidant responses in proximal tubular cells. *Kidney Int* 2006; 70(4): 724-731

110. Guash A, Myers B. Determinants of glomerular hypofiltration in nephrotic patients with minimal changes nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1571-1581

111. Drummond MC, Kristal B, Myers BD, Deen WM. Structural basis for reduced filtration capacity in nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 1994; 4: 187-1195

112. Vande Walle JG, Mauel R, Raes A, et al. ARF in children with minimal changes nephritic syndrome may be related to functional changes of the glomerular basal membrane. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 399-404

113. Yalavarthy R, Smith ML, Edelstein C. Acute kidney injury

complicating minimal change disease: the case for careful use of diuretics and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Nephrol-ogy* (Carlton) 2007; 12(5): 529-531

114. Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7(3): 513-552

115. Llach, F. Hypercoagulability, renal vein thrombosis, and other thrombotic complications of nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1985; 28: 429-439

116. Glasscock RJ. Prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome: a clinical conundrum. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(8): 2221-2225

117. Mahmoodi BK, ten Kate MK, Waanders F, et al. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: results from a large retrospective cohort study. *Circulation* 2008; 117(2): 224-230

118. Lee JK, Baek MS, Mok YM, et al. Successfully treated femoral artery thrombosis in a patient with minimal change nephrotic syndrome. *Chonnam Med J* 2013 Apr; 49(1): 50-53

119. Palmer SC, Nand K, Strippoli GF. Interventions for minimal change disease in adults with nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD001537

120. Chen MC, Lam KK, Hsu KT. Spontaneous bacterial peritonitis in adult patients with primary nephrotic syndrome. *Chang-geng Yi Xue Za Zhi* 1999; 22(2): 227-233

121. Chen WC, Huang JW, Chen KY, et al. Spontaneous bilateral bacterial empyema in a patient with nephrotic syndrome. *J Infect* 2006; 53(3): e131-134

122. Lin TY, Ni YH, Chang FY, Wang NC. Cytomegalovirus pneumonitis in a patient with nephrotic syndrome receiving low-dose prednisolone and pulmonary tuberculosis. *Am J Med Sci* 2007; 334(5): 393-395

123. Anders HJ, Andersen K, Stecher B. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. *Kidney Int* 2013; 83(6): 1010-1016

124. Lacquaniti A, Bolignano D, Donato V, et al. Alterations of lipid metabolism in chronic nephropathies: mechanisms, diagnosis and treatment. *Kidney Blood Press Res* 2010; 33(2): 100-110

125. Смирнов АВ. Факторы, определяющие уровни показателей липидного обмена у больных гломерулонефритом без нарушения функции почек и при хронической почечной недостаточности на фоне консервативной терапии. Сообщение 1. Клинические факторы, определяющие уровень липидов и апопротеина-В в плазме крови и в составе низкоплотных липопротеидов у больных гломерулонефритом. *Нефрология* 2000, 4(1): 34-43

126. Anderson Sh, Komers R, Brenner BM. Chapter 26. Renal and systemic manifestations of glomerular diseases In: *Brenner: Brenner and Rector's The Kidney*, 8th ed. Saunders – 2007, p 2448

127. Ellison DH, Wilcox ChS. Chapter 46. Diuretics In: *Brenner: Brenner and Rector's The Kidney*, 8th ed. Saunders – 2007, p. 1646

128. Смирнов АВ, Кучер АГ, Каюков ИГ, Есаян АМ. *Руководство по лечебному питанию для больных хронической болезнью почек*. СПб. Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2009, 240 с

129. Levine JS, Iglesias J. Diuretic use and fluid management. In: Murray PT, Hall JB, Brady HR, eds: *Intensive Care in Nephrology* London: Taylor & Francis, 2006, 315-333

130. Brater DC. Update in diuretic therapy: clinical pharmacology. *Semin Nephrol* 2011; 31(6): 483-494

131. Lerma E, Berns J, Nissensohn A. *Current Diagnosis and Treatment Nephrology and Hypertension*: The McGraw-Hill Companies, Inc. 2009, 7-21

132. Dorhout Mees EJ. Does it make sense to administer albumin to the patient with nephrotic oedema? *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(7): 1224-1226

133. Davenport A. Ultrafiltration in diuretic-resistant volume overload in nephrotic syndrome and patients with ascites due to chronic liver disease. *Cardiology* 2001; 96(3-4): 190-195

134. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Policy statement: recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of

pneumococcal conjugate vaccine (Pneumovax), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2000; 106 (2 Pt 1): 362-366. [No authors listed]

135. Nuorti JP, Whitney CG; Prevention of pneumococcal disease among infants and children – use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine – recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2010; 59(RR-11): 1-18

136. Robinson J. Efficacy of pneumococcal immunization in patients with renal disease-what is the data? *Am J Nephrol* 2004 24(4): 402-409

137. Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА, Каюков ИГ, Бобкова ИН, Швецов МЮ, Цыгин АН, Шутков АМ. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология* 2012, 16(1): 89-115

138. Kaysen GA, Gambertoglio J, Jimenez I, et al. Effect of dietary protein intake on albumin homeostasis in nephrotic patients. *Kidney Int* 1986; 29(2): 572-577

139. Giordano M, De FP, Lucidi P, et al. Effects of dietary protein restriction on fibrinogen and albumin metabolism in nephrotic patients. *Kidney Int* 2001; 60(1): 235-242

140. Maroni BJ, Staffeld C, Young VR, et al. Mechanisms permitting nephrotic patients to achieve nitrogen equilibrium with a protein-restricted diet. *J Clin Invest* 1997, 99(10): 2479-2487

141. Mak SK, Short CD, Mallick NP. Long-term outcome of adult-onset minimal-change nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(11): 2192-2201

142. Guess A, Agrawal S, Wei CC. Dose- and time-dependent glucocorticoid receptor signaling in podocytes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 299(4): F845-853

143. Ransom RF, Lam NG, Hallett MA, et al. Glucocorticoids protect and enhance recovery of cultured murine podocytes via actin filament stabilization. *Kidney Int* 2005; 68(6): 2473-2483

144. Tornatore, KM, Logue, G, Venuto, RC, Davis, PJ. Pharmacokinetics of methylprednisolone in elderly and young healthy males. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42: 1118-1122

145. Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P, et al. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome: workshop recommendations. *Kidney Int* 2007; 72(12): 1429-1447

146. Eguchi A, Takei T, Yoshida T, et al. Combined cyclosporine and prednisolone therapy in adult patients with the first relapse of minimal-change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(1): 124-129

147. Firestein GS, Budd RC, Harris ED et al. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 9th ed., Saunders, 894-916, 941-953

148. van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L et al. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology* (Oxford) 2000; 39(12): 1383-1389

149. van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L et al. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM* 2000; 93(2): 105-111

150. Weinstein RS. Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med* 2011; 365(1): 62-70

151. Cooper MS. Sensitivity of bone to glucocorticoids. *Clin Sci (Lond)* 2004; 107(2): 111-123

152. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest* 1998; 102(2): 274-282

153. Weinstein RS, Nicholas RW, Manolagas SC. Apoptosis of osteocytes in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the hip. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2907-2912

154. Kanis, JA, Johansson, H, Oden, A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004; 19(6): 893-899

155. Pranić-Kragić A, Radić M, Martinović-Kaliterna D, Radić J. Glucocorticoid induced osteoporosis. *Acta Clin Croat* 2011; 50(4): 563-566

156. Massey LK, Whiting SJ. Dietary salt, urinary calcium, and bone loss. *J Bone Miner Res* 1996; 11(6): 731-736
157. Lee CT, Lien YH, Lai LW, et al. Variations of dietary salt and fluid modulate calcium and magnesium transport in the renal distal tubule. *Nephron Physiol* 2012; 122(3-4): 19-27
158. Reginster JY, Kuntz D, Verdickt W, et al. Prophylactic use of alfacalcidol in corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999; 9: 75-81
159. Ringe JD, Coster A, Meng T, et al. Treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with alfacalcidol/calcium versus vitamin D/calcium. *Calcif Tissue Int* 1999; 65: 337-340
160. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *N Engl J Med* 1993; 328: 1747-1752
161. Grieff M, Bushinsky DA. Diuretics and disorders of calcium homeostasis. *Semin Nephrol* 2011; 31(6): 535-541
162. de Nijs RN, Jacobs JW, Lems WF, et al. Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2006; 355(20): 2156-2157
163. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(9): 1032-1045
164. van Staa TP, Geusens P, Zhang B, et al. Individual fracture risk and the cost-effectiveness of bisphosphonates in patients using oral glucocorticoids. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(3): 460-466
165. Markowitz GS, Appel GB, Fine PL, et al. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(6): 1164-1172
166. ten Dam MA, Hilbrands LB, Wetzels JF. Nephrotic syndrome induced by pamidronate. *Med Oncol* 2011; 28(4): 1196-1200
167. Perazella MA, Markowitz GS. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int* 2008; 74(11): 1385-1393
168. Lenart BA, Lorich DG, Lane JM. Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate. *N Engl J Med* 2008; 358(12): 1304-1306
169. Black DM, Kelly MP, Genant HK, et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med* 2010; 362: 1761-1771
170. Kim SY, Schneeweiss S, Katz JN, et al. Oral bisphosphonates and risk of subtrochanteric or diaphyseal femur fractures in a population-based cohort. *J Bone Miner Res* 2011; 26(5): 993-1001
171. Kuo YJ, Tsuang FY, Sun JS, et al. Calcitonin Inhibits SDCP-Induced Osteoclast Apoptosis and Increases Its Efficacy in a Rat Model of Osteoporosis. *PLoS One* 2012; 7(7): e40272
172. Khajuria DK, Razdan R, Mahapatra DR. Drugs for the management of osteoporosis: a review. *Rev Bras Reumatol* 2011; 51(4): 365-371, 379-382
173. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3346-3355
174. Gallay PA. Cyclophilin inhibitors. *Clin Liver Dis* 2009; 13(3): 403-417
175. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the anti-proteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med* 2008; 14: 931-938
176. Mathieson PW. Proteinuria and immunity – an overstated relationship? *N Engl J Med* 2008; 359 (23): 2492-2494
177. Mathieson PW. Podocyte actin in health, disease and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25 (6): 1772-1773
178. Yanagida-Asanuma E, Asanuma K, Kim K, et al. Synaptopodin protects against proteinuria by disrupting Cdc42: IRSp53: Mena signaling complexes in kidney podocytes. *Am J Pathol* 2007; 171 (2): 415-427
179. Asanuma K, Kim K, Oh J, et al. Synaptopodin regulates the actin-bundling activity of alpha-actinin in an isoform-specific manner. *J Clin Invest* 2005; 115 (5): 1188-1198
180. Asanuma K, Yanagida-Asanuma E, Faul C et al. Synaptopodin orchestrates actin organization and cell motility via regulation of RhoA signalling. *Nat Cell Biol* 2006; 8 (5): 485-491
181. Смирнов АВ, Трофименко ИИ. Практические вопросы применения циклоспорина в лечении гломерулопатий. *Нефрология* 2010; 14(4): 96-102
182. Nashan B, Cole E, Levy G, Thervet E. Clinical validation studies of neoral C2 monitoring: a review. *Transplantation* 2002; 73 [Suppl. 9]: S3—S11
183. Levy G, Thervet E, Lake J, Uchida K. Patient management by Neoral C2 monitoring: An international consensus statement. *Transplantation* 2002; 73 [Suppl.9]: S12—S18
184. Cole E, Midtvedt K, Johnston A, et al. Recommendations for the Implementation of Neoral C2 Monitoring in Transplantation. *Clinical Practice* 2002; 73 [Suppl.9], S19—S22
185. Вознесенская Т С Эффективность и токсичность циклоспорина А. Мониторинг концентрации. Обзор литературы. *Нефрология и диализ* 2005; 7(2): 135-149
186. Nakamura T, Nozu K, Iijima K, et al. Association of cumulative cyclosporine dose with its irreversible nephrotoxicity in Japanese patients with pediatric-onset autoimmune diseases. *Biol Pharm Bull* 2007; 30(12): 2371-2375
187. Naito M, Takei T, Eguchi A, et al. Monitoring of blood cyclosporine concentration in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Intern Med* 2008; 47(18): 1567-1572
188. Meyrier A. Treatment of idiopathic nephrosis by immunophilin modulation. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18[Suppl 6]:vi79- vi 86
189. Meyrier A, Noël LH, Auriche P, Callard P. Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. Collaborative Group of the Société de Néphrologie. *Kidney Int* 1994; 45: 1446-1456
190. Alexopoulos E, Papagianni A, Tselamashvili M et al. Induction and long-term treatment with cyclosporine in membranous nephropathy with the nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (11): 3127-3132
191. Ponticelli C. Cyclosporine: from renal transplantation to autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2005 1051: 551-558
192. Moroni G, Doria A, Ponticelli C. Cyclosporine (CsA) in lupus nephritis: assessing the evidence. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(1): 15-20
193. El-Husseini A, El-Basuny F, Donia A, et al. Concomitant administration of cyclosporine and ketoconazole in idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(9): 2266-2271
194. Shannon MW, Borron SW, Burns M. *Haddad and Winchester's Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*, Chapter 57 – Transplant Agents and Other Immunosuppressives 4th ed. Saunders; 2007; 943-948
195. Клим Ф. Такролимус при трансплантации почки. Сообщение I. *Нефрология* 2007; 11 (2): 7-25
196. Sinha MD, Macleod R, Rigby E, et al. Treatment of severe steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS) in children with tacrolimus. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1848-1854
197. Gulati S, Prasad N, Sharma RK, et al. Tacrolimus: a new therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ;23(3): 910-913
198. Li X, Li H, Ye H, et al. Tacrolimus therapy in adults with steroid- and cyclophosphamide-resistant nephrotic syndrome and normal or mildly reduced GFR. *Am J Kidney Dis* 2009; 54(1): 51-58
199. Li X, Li H, Chen J, et al. Tacrolimus as a steroid-sparing agent for adults with steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(6): 1919-1925
200. Li X, Xu N, Li H, et al. Tacrolimus as rescue therapy for adult-onset refractory minimal change nephrotic syndrome with reversible acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(9):2306-2312
201. Fan L, Liu Q, Liao Y, et al. Tacrolimus is an alternative therapy option for the treatment of adult steroid-resistant nephrotic syndrome: a prospective, multicenter clinical trial. *Int Urol Nephrol* 2012; 45(2): 459-468
202. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L, et al. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1326-1332

203. Allison AC. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil. *Lupus*. 2005;14 [Suppl 1]: s2-8
204. Siu YP, Tong MK, Leung K, et al. The use of enteric-coated mycophenolate sodium in the treatment of relapsing and steroid-dependent minimal change disease. *J Nephrol* 2008; 21: 127 – 131
205. Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF et al. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular disease. *Kidney Int* 2002; 61: 1098–1114
206. Pesavento TE, Bay WH, Agarwal G, et al. Mycophenolate therapy in frequently relapsing minimal change disease that has failed cyclophosphamide therapy. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(3): e3-6
207. Segarra A, Amoedo ML, Martinez Garcia JM, et al. Efficacy and safety of 'rescue therapy' with mycophenolate mofetil in resistant primary glomerulonephritis- a multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1351-1360
208. Yi ZW, Dang XQ, He QN, et al. Assessment of mycophenolate mofetil for treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2007; 32(6): 938-940
209. François H, Daugas E, Bensman A, Ronco P. Unexpected efficacy of rituximab in multirelapsing minimal change nephrotic syndrome in the adult: first case report and pathophysiological considerations. *Am J Kidney Dis* 2007; 49(1): 158-161
210. Kurosu N, Sugiura H, Iwasaki C, et al. Successful use of single-dose rituximab for the maintenance of remission in a patient with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Intern Med* 2009; 48(21): 1901-1904
211. Hoxha E, Stahl RA, Harendza S. Rituximab in adult patients with immunosuppressive-dependent minimal change disease. *Clin Nephrol* 2011; 76(2): 151-158
212. Gulati A, Sinha A, Jordan SC, et al. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(12): 2207-2212
213. Peters HP, van de Kar NC, Wetzels JF. Rituximab in minimal change nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: report of four cases and review of the literature. *Neth J Med* 2008; 66(10): 408-415
214. Ravani P, Ponticelli A, Siciliano C, et al. Rituximab is a safe and effective long-term treatment for children with steroid and calcineurin inhibitor-dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2013; 84(5): 1025-1033
215. Magnasco A, Ravani P, Edefonti A, et al. Rituximab in children with resistant idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(6): 1117-1124
216. Bruchfeld A, Benedek S, Hilderman M, et al. Rituximab for minimal change disease in adults: long-term follow-up. *Nephrol Dial Transplant* first published online October 11, 2013
217. Kronbichler A, König P, Busch M, et al. Rituximab in adult patients with multi-relapsing/steroid-dependent minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis: a report of 5 cases. *Wien Klin Wochenschr* 2013; 125(11-12): 328-333
218. Munyentwali H, Bouachi K, Audard V, et al. Rituximab is an efficient and safe treatment in adults with steroid-dependent minimal change disease. *Kidney Int* 2013; 83(3): 511-516
219. Cara-Fuentes G, Kairalla JA, Ishimoto T, et al. Rituximab in idiopathic nephrotic syndrome: does it make sense? *Pediatr Nephrol* 2013 Jun 23. [Epub ahead of print].
220. Bruneau S, Dantal J. New insights into the pathophysiology of idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Immunol* 2009; 133(1): 13-21
221. Fornoni A, Sageshima J, Wei C, et al. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med* 2011; 3(85): 85ra46
222. Cade R, Mars D, Privette M, et al. Effect of long-term azathioprine administration in adults with minimal-change glomerulonephritis and nephrotic syndrome resistant to corticosteroids. *Arch Intern Med* 1986; 146: 737–741

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 07.10.2013 г.
Принята в печать 28.11.2013 г.