

А.Н. Цыгин, О.В. Комарова, Т.В. Сергеева, А.Г. Тимофеева, О.В. Чумакова

Нефротический синдром

НАСТОЯЩИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫМ ДЕТСКИМ БОЛЕЗНЯМ РАЗРАБОТАНЫ СОЮЗОМ ПЕДИАТРОВ РОССИИ В ПЕРИОД С СЕНТЯБРЯ 2004-ГО ПО АВГУСТ 2005 ГГ. И НОСЯТ РЕКОМЕНДАТЕЛЬНЫЙ ХАРАКТЕР. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ВКЛЮЧАЮТ АЛГОРИТМЫ ДЕЙСТВИЙ ВРАЧА ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ, ПРОФИЛАКТИКЕ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ И ПОЗВОЛЯЮТ ВРАЧУ БЫСТРО ПРИНИМАТЬ ОБОСНОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ. ОНИ ПРЕДНАЗНАЧЕНЫ ДЛЯ ВНЕДРЕНИЯ В ПОВСЕДНЕВНУЮ КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНЫХ И БЕЗОПАСНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ (В ТОМ ЧИСЛЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ), ПРЕПЯТСТВУЮТ ПРИНЯТИЮ РЕШЕНИЙ О НЕОБОСНОВАННЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ И, ТАКИМ ОБРАЗОМ, СПОСОБСТВУЮТ ПОВЫШЕНИЮ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ. КРОМЕ ТОГО, КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ СТАНОВЯТСЯ ОСНОВОПОЛАГАЮЩИМ ДОКУМЕНТОМ, НА ОСНОВАНИИ КОТОРОГО СТРОИТСЯ СИСТЕМА НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ.

Нефротический синдром — клинико-лабораторный симптомокомплекс, характеризующийся протеинурией (более 50 мг/кг в сут или более 40 мг/м² в сут, то есть 3 г/сут и более), гипоальбуминемией (менее 30 г/л), гиперлипидемией и отёками вплоть до степени анасарки [1].

МКБ-10: N04 Нефротический синдром.

Аббревиатуры: НС — нефротический синдром; БМИ — болезнь минимальных изменений; АГ — артериальная гипертензия; ФСГС — фокально-сегментарный гломерулосклероз; ГН — гломерулонефрит; БМК — базальная мембрана клубочков; ОПН — острая почечная недостаточность; ХПН — хроническая почечная недостаточность.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболеваемость первичным НС составляет 2–13 случаев на 100 000 детей в возрасте до 10 лет.

- ◆ БМИ — наиболее частая причина развития НС в детском возрасте: на долю этого заболевания приходится до 90% случаев НС у детей младше 10 лет и около 50% случаев у более старших детей [2]. Среди взрослых БМИ обуславливает развитие НС в 20–30% случаев [3].
- ◆ Врождённый НС выявляют с частотой 0,9–1,2 на 10 000 новорождённых, эта форма наиболее распространена в Финляндии [4, 5].
- ◆ ФСГС обнаруживают у 35% взрослых пациентов с НС [6]. Частота ФСГС у детей также значимо выросла за последние 20 лет (до 18%, по некоторым данным [7]).

ПРОФИЛАКТИКА

Первичную профилактику не проводят.

СКРИНИНГ

В рутинном порядке скрининг не проводят. При обнаружении в анализах мочи протеинурии выше допустимого уровня (150 мг/сут), особенно превышающей 50 мг/кг в сут или 40 мг/м² в сут (3 г/сут и более), необходимо комплексное обследование для исключения НС.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделяют первичный и вторичный НС.

- ◆ Первичный НС развивается при заболеваниях собственно клубочков почек.
- ◆ Вторичный НС может быть обусловлен обширной группой заболеваний, вызывающих формирование специфической нефропатии.

Основные формы первичного НС:

- ◆ Врождённый НС (дебют до 3-месячного возраста):
 - врождённый НС финского типа;
 - диффузный мезангиальный склероз;

- идиопатический НС.
- ◆ Инфантильный НС (дебют в возрасте от 3 мес до 1 года) [8, 9].
- ◆ НС при:
 - БМИ;
 - ФСГС;
 - мембранозной нефропатии;
 - остром пролиферативном ГН;
 - мезангиопролиферативном ГН;
 - мембранопролиферативном (мезангиокапиллярном) ГН;
 - диффузном экстракапиллярном пролиферативном ГН (с полулуниями);
 - IgA-нефропатии [6, 11–13].

Основные причины вторичного НС:

- ◆ Наследственные заболевания (поликистоз почек, синдром Альпорта, спондилоэпифизарная дисплазия, болезнь Фабри, синдром Марфана и пр.).
- ◆ Коллагенозы (системная красная волчанка, системная склеродермия, дерматомиозит, ревматоидный артрит, ревматизм).
- ◆ Системные васкулиты (геморрагический васкулит, узелковый полиартериит, гранулематоз Вегенера).
- ◆ Гемолитико-уремический синдром.
- ◆ Рефлюкс-нефропатия.
- ◆ Амилоидоз почек.
- ◆ Сахарный диабет.
- ◆ Болезни крови (лимфогранулематоз, смешанная криоглобулинемия, миеломная болезнь, серповидно-клеточная анемия, талассемия).
- ◆ Тромбозы вен и артерий почек, аорты или нижней полой вены.
- ◆ Опухоли различной локализации.
- ◆ Лекарственное поражение почек (препараты висмута, золота, противосудорожные препараты и др.), введение вакцин.
- ◆ Болезни вирусной этиологии (гепатит В и С, цитомегаловирусная инфекция, ВИЧ-инфекция).
- ◆ Болезни бактериальной этиологии (септический эндокардит; пневмония, абсцессы, бронхоэктазы, остеомиелит; туберкулёз, сифилис).

Основные причины формирования вторичного врождённого НС [10]:

- врождённый сифилис;
- врождённый токсоплазмоз;
- цитомегаловирусная инфекция.

В зависимости от ответа на стандартный (4–6-недельный) курс терапии преднизолоном в дозе 2 мг/кг НС принято делить на стероидчувствительный и стероидрезистентный.

- ◆ Стероидчувствительный НС (в эту группу входят преимущественно дети с БМИ): в большинстве случаев ремиссия достигается в течение 2–4 нед, у остальных к 6–8-й неделе и только у 4% — через 12 нед от начала лечения.
- Первично-стероидчувствительный нерезидивирующий НС — после однократного курса терапии ГК достигается полная длительная ремиссия.
- Первично-стероидчувствительный нечасторецидивирующий НС — после достижения ремиссии по окончании первого курса терапии ГК рецидивы отмечаются реже чем 2 раза в 6 мес.
- Первично-стероидчувствительный часторецидивирующий НС — после достижения ремиссии рецидивы возникают не реже 2 раз в 6 мес.
- Первично-стероидчувствительный стероидзависимый НС — рецидив развивается при снижении дозы преднизолона или не позднее чем через 2 нед после отмены препарата.
- Поздне-стероидчувствительный — ремиссия развивается через 8–12 нед от начала терапии ГК.
- ◆ Стероидрезистентный НС — отсутствие ответа (ремиссии) на ГК на протяжении всего заболевания.
- ◆ Вторично стероидрезистентный НС — отсутствие чувствительности к терапии ГК после первичного ответа на неё. Среди больных в возрасте до 6 лет с НС, резистентных к терапии ГК, в половине случаев он обусловлен БМИ, у более старших детей с стероидрезистентным НС доля БМИ существенно меньше — около 4%. У остальных больных с резистентным к ГК НС он обусловлен ФСГС, диффузным мезангиопролиферативным ГН или мембрано-пролиферативным ГН [14].

ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливают на основании наличия триады симптомов: протеинурии более 3 г/сут ($> 40 \text{ мг/м}^2$ в сут), гипоальбуминемии (менее 30 г/л), гиперлипидемии.

Анамнез и физикальное обследование

При сборе анамнеза следует обратить внимание на наличие заболеваний почек у родителей пациента, братьев, сестёр и других родственников; на перенесённые в прошлом заболевания почек и других органов, способные проявляться НС; на непереносимость пищевых продуктов и ЛС. Это обусловлено тем, что развитие первичного НС часто провоцируют бактериальная (в том числе стрептококковая) и вирусная инфекции, вакцинация, введение белковых препаратов, обострения аллергических заболеваний.

Первым клиническим симптомом, заметным для больного и окружающих, являются отёки. Они могут развиваться постепенно или же остро, за одну ночь достигнув степени анасарки. Вначале заметные в области век, лица, поясничной области и половых органов, при прогрессировании они распространяются на всю подкожную клетчатку, растягивая кожу с образованием *striae distensae*. В это время у большинства больных появляются транссудаты в серозных полостях: одно- или двусторонний гидроторакс, асцит, гидроперикард; возможно развитие отёка лёгких. Нефротические отёки рыхлые, легко перемещаются и оставляют ямку при надавливании пальцем. При выраженных отёках заметны признаки дистрофии кожи и её придатков: сухость, шелушение эпидермиса, ломкость и потускнение волос и ногтей. В период развития асцита состояние больного резко ухудшается: появляется вздутие живота, беспричинные поносы, тошнота, рвота после еды, возникает олигурия. При нарастании гидроторакса и гидроперикарда появляется одышка при физической нагрузке и в покое.

При обследовании пациента обязательно нужно измерить АД, которое часто повышено у детей с активным НС.

Развитие НС может сопровождаться рядом осложнений, связанных с его высокой активностью (потерей белка, в том числе иммуноглобулинов, гиперкоагуляцией), а также с проводимой иммуносупрессивной терапией:

- бактериальные и вирусные инфекции;
- тромбозы и тромбозмболии;
- снижение темпа роста, остеопороз, потеря мышечной массы.

Лабораторные исследования

◆ Анализ мочи по Аддису: суточная экскреция белка с мочой более 50 мг/кг в сут или 40 мг/м^2 в сут (то есть 3 г/сут и более).

- При невозможности проведения анализа мочи по Аддису с определением суточной экскреции белка для уточнения степени протеинурии можно определить отношение уровня экскретируемого белка к креатинину в разовой порции мочи. Этот коэффициент достоверно коррелирует с уровнем суточной протеинурии $/1,73 \text{ м}^2$.

— Экскреция белка (г/сут) $/1,73 \text{ м}^2$ = Концентрация белка в моче (г/л) $\times 0,088$ / уровень креатинина в моче (ммоль/л).

- Количество экскретируемого белка не зависит от морфологического типа ГН.

- При оценке протеинурии у больных с НС имеет значение степень её селективности.

— Селективная протеинурия характеризуется наличием в моче белков с относительной молекулярной массой менее 85 000 (альбумин, серомукоид, трансферрин, тироксин-связывающий глобулин, антитромбин III). Неселективная протеинурия обусловлена прохождением в мочу всех фракций белков плазмы.

— Для количественной оценки селективности протеинурии определяют отношение клиренса IgG к клиренсу альбумина (высокая — индекс селективности ($C_{\text{IgG}} / C_{\text{alb}}$) менее 0,10; низкая — индекс селективности более 0,20).

— Считают, что селективная протеинурия характерна для стероидчувствительного НС, обусловленного БМИ.

- Гематурия от умеренной до макрогематурии, лейкоцитурия также возможны у детей с НС (см. раздел «Дифференциальная диагностика»).

◆ При биохимическом анализе крови обычно выявляют следующие изменения.

- Гипопротеинемия (содержание общего белка крови снижается до 40–30 г/л).
- Гиперлипидемия: наиболее характерно повышение концентрации в сыворотке крови холестерина, триглицеридов; также выявляют дислипидотеинемия — в активную стадию НС повышается уровень липопротеинов низкой плотности и очень низкой плотности при нормальном или пониженном содержании липопротеинов высокой плотности.
- Возможно повышение концентрации креатинина крови.
- Гипоальбуминемия (менее 30 г/л) и диспротеинемия (резкое уменьшение содержания альбумина и повышение содержания α_2 - и β -глобулинов).

◆ Иммунологическое исследование: при выраженном НС изменяется соотношение содержания в крови основных классов Ig: уменьшается уровень IgG, IgA и повышается IgM (возможно, вследствие его селективной задержки в сосудистом русле).

◆ Коагулограмма: повышение в крови концентрации фибриногена и снижение — антитромбина III (гиперкоагуляция).

◆ Общий анализ крови: высокая СОЭ — признак активности НС; лейкоцитоз может быть следствием как приёма

ГК, так и проявлением бактериальной инфекции, которая часто осложняет НС.

♦ К дополнительным лабораторным исследованиям, применяемым для уточнения генеза НС, относят следующие.

- Определение маркёров вирусов гепатита В, С, D.
- Определение IgG, IgM к цитомегаловирусу, вирусу герпеса, токсоплазме.
- ПЦР (кровь, моча) для обнаружения цитомегаловируса, токсоплазмы, вируса герпеса.
- Иммунологическое исследование крови: АТ к ДНК, АНФ, СЗ компонент комплемента, АСЛО, криоглобулины, антикардиолипиновые АТ.

Инструментальные исследования

- ♦ ЭхоКГ (оценка морфометрических параметров сердца при отёках, АГ, выявление гидроперикарда).
- ♦ ЭКГ (выявление электролитных нарушений, признаков перегрузки левых отделов сердца при отёчном синдроме).
- ♦ УЗИ почек (с доплерографией внутривисцеральных сосудов).
- ♦ Денситометрия поясничного отдела позвоночника или рентгенография трубчатых костей (оценка степени деминерализации костной ткани).
- ♦ Пункционная биопсия почки с последующей световой и электронной микроскопией почечной ткани для уточнения морфологической основы заболевания. Показания к биопсии почки при НС:
 - стероидрезистентность (первичная и вторичная);
 - НС у детей младше 1 года и старше 12 лет;
 - перед началом и через 1 год после лечения циклоsporином.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику проводят между различными морфологическими вариантами первичного НС и другими типами гломерулопатий, которые могут быть причиной вторичного НС [3, 15–17].

Острый пролиферативный гломерулонефрит

Наиболее распространён и хорошо изучен постстрептококковый острый ГН. Доказано участие β -гемолитического стрептококка в его возникновении. Постстрептококковый ГН обычно развивается после фарингита или пиодермии (через 10–12 дней, редко позднее — до 6 нед), возникает спорадически или во время эпидемических вспышек стрептококковой инфекции.

- ♦ Основные клинические признаки: олигурия, отёки лица и голеней, иногда боли в пояснице, животе, АГ, реже НС, редко — учащение и болезненность при мочеиспускании.
 - ♦ Изменения в анализах мочи: типично начало с макрогематурии (в самые первые дни в моче могут преобладать лейкоциты, но уже через несколько дней соотношение меняется в сторону эритроцитов), протеинурия (от умеренной, менее 1 г/сут, до уровня нефротической).
 - ♦ Изменения в анализах крови: анемия, тромбоцитопения, гипокомплементемия, повышение титра АСЛО, появление циркулирующих криоглобулинов, повышение концентрации γ -глобулинов, IgM, снижение концентрации фактора XIII, антитромбина III, α_2 -макроглобулина; в период олигурии возможно повышение концентрации креатинина и мочевины при высоком удельном весе мочи.
- В атипичных случаях экстрауренальные симптомы могут отсутствовать, и заболевание проявляется только небольшой протеинурией и микрогематурией или гипокомплементемией. Для диагноза острого постинфекционного ГН важно не только наличие перечисленных признаков, но и их динамика.
- ♦ Типичное начало без симптомов какого-либо системного заболевания.

♦ Доказательства предшествующей стрептококковой инфекции.

- Позитивная культура стрептококка из зева или с кожи.
- Повышенные титры АТ (динамика в острый период и в период обратного развития).
- ♦ Изменения концентрации факторов комплемента.
- Снижение концентрации С3-фракции в острую фазу.
- Нормальная концентрация С4-фракции.
- Концентрация комплемента нормализуется в течение 6–8 нед.
- ♦ Начало обратного развития заболевания в первую неделю.
- Нормализация диуреза.
- Нормализация АД.
- Снижение концентрации в крови мочевины, креатинина (если были повышены).
- ♦ Нормализация осадка мочи.
- Разрешение макрогематурии в течение 2–3 нед.
- Разрешение протеинурии в течение 3–6 мес.
- Исчезновение микрогематурии в течение года.

Быстропрогрессирующий гломерулонефрит

Быстропрогрессирующий ГН морфологически характеризуется формированием полуний более чем в 50% клубочков. Клинически заболевание проявляется ОПН, быстро прогрессирующей до терминальной стадии ХПН (в течение от нескольких недель до нескольких месяцев).

- ♦ Быстропрогрессирующий ГН описан как антиБМК нефрит (без лёгочных геморрагий и с вовлечением лёгких — синдром Гудпасчера), пролиферативный, в результате отложения ЦИК, и как нефрит неясного происхождения без иммунных механизмов.
- ♦ Заболевание обычно начинается с развития ОПН с олигурией или анурией, реже с микро- или макрогематурии или с нефротического синдрома. Заболевание быстро прогрессирует — нарастает выраженность симптомов, развивается стероидрезистентный НС, макрогематурия, присоединяется АГ, параллельно происходит снижение клубочковой фильтрации и нарастает гиперазотемия.
- ♦ Морфологическое исследование: большинство клубочков содержат участки фибриноидного некроза и полуния в пространстве Боумена (50–100% всех капсул), состоящие из пролиферирующих эпителиальных клеток парietального листка, макрофагов и фибрина.

Мембранопротиперативный (мезангиокапиллярный) гломерулонефрит

Мембранопротиперативный ГН — сравнительно редкое заболевание у детей, более характерно для подросткового возраста, характеризуется диффузной мезангиальной пролиферацией и увеличением мезангиального матрикса с его интерпозицией между базальной мембраной клубочков и эндотелием капилляров, а также между мезангиальными и эндотелиальными клетками, что приводит к утолщению и двухконтурности базальных мембран. Клинико-лабораторные симптомы мембранопротиперативного ГН укладываются в 4 варианта:

- ♦ Острый нефротический синдром: макро- или микрогематурия, отёки, АГ.
- ♦ Рецидивирующая макрогематурия.
- ♦ Изолированный мочевои синдром (гематурия с протеинурией).
- ♦ НС.

У детей наиболее характерное проявление мембранопротиперативного ГН — «смешанная форма» — НС с гематурией и/или с АГ. Диагноз подтверждают с помощью биопсии почки. У большинства пациентов с мембранопротиперативным ГН развивается ХПН, у половины из них — в течение

10 лет от начала болезни. Прогностически неблагоприятными признаками являются персистирующий НС, АГ, раннее снижение почечных функций. При изолированном мочевоом синдроме течение более благоприятное, при этом морфологические изменения носят очаговый характер.

Болезнь минимальных изменений

БМИ — наиболее частая причина идиопатического НС у детей.

- ◆ Клинически БМИ проявляется выраженными отёками и другими типичными признаками НС (выраженная протеинурия, гипо- и диспротеинемия, гиперлипидемия). Начало заболевания часто острое, иногда после респираторной инфекции. Гематурия и особенно АГ развиваются редко, но в дебюте заболевания их наблюдают у 20–30% детей. Клубочковая фильтрация нормальная, иногда понижается вследствие гиповолемии. Истинная почечная недостаточность развивается редко, как правило, у взрослых. Проявления НС не отличаются от таковых при ФСГС или мембранозной нефропатии.

- ◆ Термин «болезнь минимальных изменений» или «отсутствие изменений» произошёл в связи с результатами световой микроскопии почечной ткани, при которой обнаруживают нормальные клубочки или только невыраженную очаговую мезангиальную пролиферацию. Диагностический морфологический критерий БМИ — распространённое «расплавление» ножек подоцитов, обнаруживаемое при электронной микроскопии.

- ◆ У больных со стероидчувствительным НС прогноз хороший. В период ремиссии почки полностью восстанавливаются морфологически. У небольшой части больных, обычно стероидрезистентных, развивается ФСГС, прогноз в таких случаях неблагоприятный. После 5 лет от начала болезни рецидивы НС становятся, как правило, редкими, однако часть больных остаётся в группе рецидивирующего НС или болезнь проявляется рецидивами изолированной протеинурии. У детей БМИ обычно не прогрессирует, только у небольшой части, вероятно в связи с переходом в ФСГС, снижаются функции почек.

Диагноз БМИ подтверждают электронно-микроскопическим исследованием почечной ткани. Однако, учитывая большую частоту БМИ среди детей с идиопатическим НС, начинают обычно со стандартного лечения преднизолоном, и только при отсутствии эффекта в течение 8 нед проводят биопсию почки.

Фокально-сегментарный гломерулосклероз

На ФСГС приходится 10–15% случаев идиопатического НС у детей (около 50% стероидрезистентного НС). Характерный признак — наличие в части клубочков (очаговое поражение) сегментарного (не во всех капиллярных петлях) мезангиального склероза. Этиология неизвестна, обсуждают роль генетических факторов (существуют различия в частоте встречаемости в зависимости от расовой принадлежности). Вторичный ФСГС может быть обусловлен вирусной инфекцией (в том числе ВИЧ), воздействием экзотоксических факторов (героин), как особый патогенетический механизм рассматривают повреждение клубочков вследствие повышенной клубочковой фильтрации и гемодинамических факторов при ожирении, обструктивном пиелонефрите, рефлюкс-нефропатии.

- ◆ Клинически заболевание протекает как типичный НС, реже единственным проявлением может быть протеинурия, не достигающая степени нефротической. В некоторых случаях начале заболевания предшествует респираторная инфекция. Только у части пациентов уже при первых проявлениях болезни имеют место, наряду с НС, АГ, гематурия, повышение концентрации креатинина в крови. Ти-

пично постепенное нарастание протеинурии от небольшой до выраженной, с присоединением других симптомов НС в течение нескольких недель или месяцев. Стероидрезистентность — важный диагностический признак как идиопатического ФСГС, так и перехода БМИ, ранее чувствительной к ГК, в ФСГС.

- ◆ В начальных стадиях поражаются клубочки только юкстамедуллярных нефронов, со временем процесс распространяется. В несклерозированных клубочках гистологические изменения похожи на таковые при БМИ. При световой микроскопии клубочки выглядят неизменёнными или выявляют небольшую пролиферацию мезангиальных клеток. При электронной микроскопии выявляют диффузное утолщение подоцитов. Признаком ФСГС является наличие сегментарного склероза в части клубочков, для диагноза не имеет значения количество клубочков со склерозом. Другими важными признаками для разграничения от БМИ являются атрофия канальцевого эпителия, инфильтрация и фиброз интерстиция.

- ◆ При ФСГС прогноз неблагоприятный. У большинства пациентов с резистентным к терапии НС развивается ХПН в течение от 1 до 20 лет. Более благоприятное течение у пациентов с протеинурией, не достигающей выраженности нефротической. У пациентов со стероидчувствительным НС признаки прогрессирования обычно отсутствуют в течение 5–10 лет. Наличие ремиссий, вызванных преднизолоном или цитостатиками, улучшает прогноз. После трансплантации почки у 20–30% пациентов заболевание рецидивирует с поражением пересаженной почки, обычно в течение месяца после операции.

Мембранозная нефропатия

Мембранозная нефропатия — частая причина идиопатического НС у взрослых (до 50% случаев). Мембранозная нефропатия выделена по гистологическим признакам. При световой микроскопии клубочки могут быть относительно нормальными, с небольшой пролиферацией клеток или без нее, но с отчётливым генерализованным диффузным утолщением базальных мембран (отсюда название болезни). У детей мембранозная нефропатия чаще развивается в рамках системных заболеваний и при инфицировании вирусом гепатита В.

- ◆ Клиническая картина: отёки и нефротическая протеинурия, реже менее выраженная протеинурия (менее 2,5–3,0 г/сут), эти проявления могут сочетаться с гематурией и АГ. Концентрация комплемента в крови нормальная, за исключением случаев, развивающихся на фоне системной красной волчанки и гепатита В.

- ◆ Основной морфологический признак — отчётливое генерализованное диффузное утолщение базальных мембран.

- ◆ Прогноз наиболее благоприятен у детей, женщин и пациентов с протеинурией, не достигающей степени нефротической. Из этих категорий больных менее чем у 10% отмечают прогрессирование болезни в течение 10 лет. У мужчин с НС в 50% развивается ХПН, особенно при наличии в дебюте болезни снижения клубочковой фильтрации. Частое осложнение мембранозной нефропатии у взрослых — тромбозы почечных вен.

IgA-нефропатия

IgA-нефропатия — довольно распространённая форма ГН, протекающего с гематурией. В типичных случаях заболевание характеризуется микрогематурией или рецидивирующей макрогематурией. При морфологическом исследовании выявляют мезангиальные отложения IgA (обязательный диагностический признак). Заболевание чаще идиопатическое, однако может быть и вторичным при ряде болезней.

♦ Клиническая картина: рецидивирующая макрогематурия и/или случайно выявленная персистирующая микрогематурия, реже небольшая протеинурия. В дебюте экстраренальные симптомы отсутствуют, при прогрессировании нарастает протеинурия, развиваются НС, АГ, снижение функции почек. Иногда макрогематурия осложняется синдромом ОПН.

♦ Морфологические признаки: в типичных случаях — фокально-сегментарный мезангиопролиферативный ГН, на поздних стадиях — развитие склероза. Редко возможно формирование полулуний. При иммунофлюоресценции выявляют отложение IgA и компонента комплемента C3 в мезангии. При электронной микроскопии обнаруживают плотные депозиты в мезангии.

♦ Прогноз IgA-нефропатии в целом относительно благоприятный, хотя микрогематурия и эпизоды макрогематурии могут персистировать многие годы. Как и при других ГН, прогностически неблагоприятными признаками являются нарастание протеинурии с развитием НС, АГ, снижение почечных функций.

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

♦ Генетик: при наличии НС и других гломерулопатий у родственников, при развитии НС в первые 3 мес жизни.

♦ Гастроэнтеролог: при появлении жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта на фоне терапии ГК.

♦ Окулист: для исключения стероидной катаракты при длительной терапии ГК.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

♦ Уменьшение выраженности проявлений НС или его полное купирование.

♦ Уменьшение воздействия факторов, обуславливающих прогрессирования нефрита до стадии ХПН.

Показания к госпитализации

Все дети в активной стадии НС подлежат госпитализации в специализированное отделение.

Немедикаментозное лечение

Режим

Постельный режим назначают на несколько дней только при состояниях, связанных с риском для жизни: АГ, выраженных отёках, а также при тяжёлых осложнениях терапии — компрессионном переломе позвонков, переломах костей нижних конечностей, кровоточащей язве ЖКТ, панкреатите. Длительный строгий постельный режим не показан. Палатный или домашний режим разрешают после нормализации АД и уменьшения выраженности отёчного синдрома.

Диета

Наиболее часто при НС с сохранными функциями почек назначают диету с нормальным содержанием белка и ограничением содержания натрия. При гиперазотемии ограничивают содержание белка в рационе до 1,5–2 г/кг. Приём жидкости ограничивают только при гипонатриемии. При развитии таких осложнений, как панкреатиты, гастриты, эрозии и язвы желудка НС и его терапии, ребёнка временно переводят на диету № 5.

Лекарственная терапия

Симптоматическая терапия

Диуретические препараты широко применяют для лечения больных с отёками. Наиболее часто с этой целью назначают петлевые диуретики (фуросемид) [19, 20]. В слу-

чае недостаточного ответа на адекватную дозу фуросемида назначают комбинацию диуретиков с разными механизмами действия (например, фуросемид с гидрохлоротиазидом или спиронолактоном) [29].

♦ Фуросемид назначают внутрь и парентерально в дозе 1–2 мг/кг, при необходимости — 3–5 мг/кг. Диуретический эффект при парентеральном введении наступает быстрее — через 3–5 мин (при пероральном приёме — через 30–60 мин). Продолжительность эффекта при приёме внутрь — приблизительно 8 ч, при в/м и в/в введении — 5–6 ч [21].

♦ Гидрохлоротиазид назначают в дозе 1 мг/кг в сут (обычно 25–50 мг/сут). При длительном лечении необходимы небольшие перерывы (в течение 3–4 дней). При снижении клиренса эндогенного креатинина ниже 50% от нормы гидрохлоротиазид неэффективен. Терапию рекомендуют проводить на фоне диеты, богатой калием, и/или приёма калийсодержащих препаратов (калия хлорид по 1–3 г/сут).

♦ Спиронолактон назначают в дозе 1–3 мг/кг (до 10 мг/кг) 2–3 раза в день. Диуретический эффект развивается через 2–5 дней. Препарат особенно показан при гипокалиемии, вызванной другими диуретиками [19].

Многим больным с НС, гипоальбуминемией и рефрактерными отёками для получения адекватного диуреза, помимо петлевых диуретиков, необходимо введение альбумина [22, 23]. 20% раствор альбумина вводят в разовой дозе 0,5–1 г/кг в течение 30–60 мин с последующим введением фуросемида в/в 1–2 мг/кг в течение 60 мин.

Антиагрегантная терапия

Антиагреганты назначают с целью профилактики тромбозов и тромбоэмболии у детей с выраженной гипоальбуминемией (менее 20 г/л) и гиперкоагуляцией (концентрация фибриногена в крови более 6 г/л). Применяют дипиридамола или ацетилсалициловую кислоту в низких дозах [24, 25].

Антибактериальная терапия

Антибиотики назначают при развитии бактериальных осложнений иммуносупрессивной терапии. Профилактические курсы антимикробной терапии при НС без признаков присоединения инфекции не показаны.

Препараты кальция и витамина D

Назначают для профилактики развития стероидного остеопороза в средних дозах (кальций — 1000–1500 мг/сут [26, 27], витамин D — 2000–4000 МЕ/сут).

Иммуносупрессивная терапия

Глюкокортикоиды

ГК — препараты выбора при впервые диагностированном НС. Стандартная терапия заключается в пероральном приёме преднизолона в дозе 2–2,5 мг/кг/сут (60 мг/м²)^а в течение 4–6 нед, при отсутствии ремиссии — до 6–8 нед. По достижении ремиссии для её поддержания проводят терапию в альтернирующем режиме, т.е. через день в дозе 2/3 от лечебной (35 мг/м²) в один приём в утренние часы^а. Показано, что альтернирующий режим приёма ГК в течение 6–8 нед (не менее 4 нед) с последующим медленным снижением дозы на 5 мг в неделю удлиняет ремиссию по сравнению с ранее применявшимся интермиттирующим режимом с более быстрым снижением дозы.

♦ При стероидчувствительном НС очередной рецидив купируют преднизолоном, приём которого в стандартной дозе продолжают до получения трёх нормальных анализов мочи^а, с последующим альтернирующим курсом в течение 6–8 нед^с. Преднизолон можно заменить на метилпреднизолон, при приёме которого реже развиваются осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта. 5 мг преднизолона эквивалентны 4 мг метилпреднизолона. Пульс-

рапия метилпреднизолоном ускоряет наступление ремиссии, но не удлиняет её.

◆ Большие трудности вызывает поддержание ремиссии при часторецидивирующем и стероидзависимом НС. Для достижения ремиссии проводят короткий курс терапии преднизолоном в стандартной дозе или пульс-терапию метилпреднизолоном (30 мг/кг трёхкратно с интервалом в один день) с переходом на пероральный приём преднизолона с последующей альтернирующей терапией в минимальной дозе, на которой сохраняется ремиссия. Альтернирующая терапия с использованием минимальной дозы преднизолона может быть длительной, если нет выраженных побочных эффектов. Можно провести однократный курс цитостатической терапии, которая у 40% больных с рецидивами НС купирует их.

◆ Больным со стероидрезистентным НС показана биопсия почки для выбора метода терапии^c.

◆ Один из методов, применяемых при НС, резистентном к стандартным дозам преднизолона, — пульс-терапия метилпреднизолоном. Препарат вводят в дозе 30 мг/кг (не более 1000 мг) в 100–150 мл 0,9% раствора натрия хлорида в течение 20 мин трёхкратно с интервалом в один день [28, 29]. Чаще всего пульс-терапию применяют при НС, обусловленном ФСГС^a [30], что позволяет достичь ремиссии у 50% больных с ФСГС (табл. 1). У больных вторичным ФСГС, развившимся как исход БМИ, первые курсы терапии ГК бывают успешными, но далее часто развивается резистентность к терапии.

◆ Другой протокол для лечения ФСГС — применение пульс-терапии ГК и циклоспорина — представлен в табл. 2.

◆ Наименее чёткие протоколы разработаны для стероидрезистентного НС, обусловленного мезангиопролиферативным или мезангиокапиллярным ГН. В некоторых случаях мезангиопролиферативного ГН при небольшой длительности заболевания и отсутствии АГ эффективна стандартная терапия преднизолоном. Лечение можно начинать с пульс-терапии метилпреднизолоном (3–6 введений). При мезангиокапиллярном ГН также имеет смысл проведение 3–6 пульсовых введений метилпреднизолона в дозе 30 мг/кг через день с последующим переходом, как и при мезангиопролиферативном ГН, на альтернирующую терапию преднизолоном, однако доза последнего должна составлять 2 мг/кг (в отличие от курсов поддерживающей терапии при стероидчувствительном НС), а продолжительность приёма — до 5–6 лет.

◆ При IgA-нефропатии, протекающей с НС, общепринятого протокола лечения нет, хотя существуют отдельные сообщения об эффективности длительного применения преднизолона в альтернирующем режиме.

Отказ от терапии ГК показан при резистентности к ним, в том числе при применении в сверхвысоких дозах, а также при развитии тяжёлых осложнений, требующих прекращения терапии ГК.

План наблюдения за пациентами, получающими терапию ГК по поводу НС:

- измерение массы тела (ежедневно) и роста;
- контроль диуреза (ежедневно);
- контроль АД (ежедневно);
- ЧСС (ежедневно);
- клинический анализ крови (1 раз в 10–14 дней);
- исследование концентрации электролитов крови (кальций, калий, натрий, хлор) (1 раз в 10–14 дней);
- общий анализ мочи (1 раз в 7 дней);
- определение суточной экскреции белка (1 раз в 7–10 дней);
- ЭКГ (до назначения ГК-терапии и через 2 недели от её начала);
- рентгенография или денситометрия поясничного отдела позвоночника (через 3 мес после начала лечения ГК, повторное исследование проводят через 6 мес после первого);
- контроль за психическим состоянием (поведение, сон, память);
- осмотр офтальмолога (через 1 мес после начала лечения ГК, затем ежегодно);
- диастаза мочи, амилаза крови (1 раз в 10–14 дней);
- функциональные пробы печени (1 раз в 10–14 дней);
- ФЭГДС (через 1 мес после начала лечения ГК).

Цитостатики

Цитостатические препараты применяют для лечения часторецидивирующего, стероидзависимого и стероидрезистентного НС при БМИ^a, стероидрезистентного НС при ФСГС^b. Чаще всего применяют циклофосфамид.

◆ При стероидзависимом НС циклофосфамид назначают по 2 мг/кг в сут в течение 8–12 нед.

◆ Хлорамбуцил назначают по 0,2 мг/кг в сут; продолжительность курсов такая же, как и при применении циклофосфамида.

Лечение цитостатиками сочетают с приёмом преднизолона в небольшой дозе (0,2–0,3 мг/кг в сут). По окончании

Таблица 1. Схема лечения НС с применением пульс-терапии ГК и циклофосфамида

Неделя	Метилпреднизолон, 30 мг/кг в/в	Преднизолон	Циклофосфамид
1–2	Через день	–	–
3–10	1 раз в нед	2 мг/кг через день	–
11–18	1 раз в 2 нед	2 мг/кг через день	2 мг/кг
19–52	1 раз в мес	2 мг/кг через день	–
53–78	1 раз в 2 мес	2 мг/кг через день	–

Таблица 2. Схема лечения НС с применением пульс-терапии ГК и циклоспорина

Неделя	Метилпреднизолон, 30 мг/кг в/в	Преднизолон	Циклофосфамид
1–2	3 раза в нед	–	–
3–8	1 раз в нед	2 мг/кг через день	6 мг/кг в сут
9–29	–	1 мг/кг через день	3 мг/кг в сут
30–54	–	0,5 мг/кг через день	3 мг/кг в сут

курса лечения цитостатиками преднизолон отменяют постепенно, в течение 2–4 нед.

При отсутствии у больных со стероидзависимым или часторецидивирующим НС опасных для жизни осложнений терапии ГК целесообразно до начала приёма цитостатиков добиться ремиссии 2-недельным курсом преднизолона в стандартной дозе или пульс-терапией метилпреднизолоном.

При НС на фоне БМИ эффективность циклофосфамида приближается к 100% (67–93%). При других морфологических типах ГН эффективность циклофосфамида ниже. Пролонгирование ремиссии циклофосфамидом при часторецидивирующем или стероидзависимом НС удаётся получить у 40–60% больных. На продолжительность ремиссии оказывает влияние длительность приёма циклофосфамида — если она превышает 3 мес, то у 66% пациентов ремиссии продолжаются более 5 лет. Назначением циклофосфамида при мезангиопролиферативном ГН удаётся достичь ремиссии у 46% больных. При ФСГС, мембранопролиферативном ГН применение циклофосфамида не оправдано.

План наблюдения за больными во время лечения цитостатиками:

- контроль за содержанием лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов в крови (1–2 раза в неделю);
- контроль за гематурией, характером мочеиспускания с целью профилактики развития геморрагического цистита (1–2 раза в неделю);
- функциональные пробы печени, учитывая риск развития токсического гепатита (1 раз в 10–14 дней);
- контроль за состоянием поджелудочной железы для предупреждения развития токсического панкреатита (амилаза крови, диастаза мочи 1 раз в 14 дней);
- контроль за концентрацией мочевой кислоты в крови (гиперурикемия) (1 раз в 10–14 дней).

Для профилактики цистита циклофосфамид следует принимать в первую половину дня, обязателен приём жидкости на ночь. При содержании лейкоцитов крови менее $3 \times 10^9/\text{л}$ препарат следует отменить и увеличить дозу преднизолона. После прекращения лечения цитостатиками приём преднизолона в небольшой дозе следует продолжить ещё в течение 10–14 дней, затем постепенно отменить под контролем содержания лейкоцитов в крови (возможна небольшая лейкопения после отмены преднизолона). Снижение содержания эритроцитов и тромбоцитов в крови при приёме цитостатиков наблюдают реже, чем лейкопению, отмена препарата на короткий срок обычно приводит к быстрому восстановлению количества форменных элементов. К серьёзным побочным эффектам цитостатической терапии относят гонадотоксичность.

Циклоспорин

Препарат применяют у больных с частыми рецидивами НС и осложнениями терапии ГК по 5–6 мг/кг в сут^а в сочетании с преднизолоном в небольших дозах в течение 12 мес^с (полная отмена преднизолона возможна через 3 мес от начала лечения циклоспориномD). Назначение циклоспорина оправдано при стероидзависимом или часторецидивирующем НС при невозможности продолжения лечения ГК^а [28, 35]. Также целесообразно применение циклоспорина при стероидрезистентном НС^в (табл. 2). Продолжительность терапии может достигать 2 лет. В связи с риском развития интерстициального фиброза до начала лечения желательного провести биопсию почки, которую повторяют через год [36].

Лечение циклоспорином начинают с небольшой дозы (2–3 мг/кг в сут), постепенно повышая её до 5–6 мг/кг в

сут, под контролем концентрации препарата в крови (должна составлять 100–200 нг/мл). Эффект при стероидчувствительном НС достигается к концу 3-го месяца лечения, продолжительность курса терапии 6–12 мес^с [37].

План наблюдения за больными во время лечения циклоспорином:

- контроль за концентрацией креатинина, мочевины, калия, амилазы, мочевой кислоты, содержанием тромбоцитов в крови (1 раз в 7–10 дней);
- контроль за концентрацией циклоспорина в сыворотке (1 раз в 10–14 дней);
- контроль диуреза (ежедневно);
- контроль АД (ежедневно).

При повышении концентрации креатинина в сыворотке крови выше возрастной нормы или на 30% от исходного уровня дозу циклоспорина уменьшают на 50%, при нормализации указанного показателя терапию продолжают в прежней дозе. В противном случае лечение прекращают до нормализации концентрации креатинина в крови, после чего возобновляют, уменьшив дозу препарата на 50% с последующим её повышением до исходной. При снижении клубочковой фильтрации на 50% препарат отменяют. В случае развития АГ назначают блокаторы кальциевых каналов. При нейротоксичности (нарушение сознания, судороги) препарат отменяют до нормализации состояния.

Другие препараты

В настоящее время распространение получили производные микофеноловой кислоты, в частности микофенолат мофетила, который назначают по 800 мг/м² в сут при стероидзависимом и стероидрезистентном НС [38]. У детей со стероидзависимым и часторецидивирующим НС также можно использовать левамизол по 2,5 мг/кг через день; продолжительность курса лечения — 6–12 мес^а [39, 40].

ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА

Родителям детей с НС следует разъяснить необходимость соблюдения диетических мероприятий, умеренной физической активности. Перед началом ГК- и иммуносупрессивной терапии лечащий врач должен проинформировать пациента и его родителей о возможных осложнениях проводимого лечения, о первых признаках возникновения этих осложнений и путях их коррекции.

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ

Дети при достижении ремиссии НС находятся под наблюдением нефролога в течение 5 лет от момента её достижения. Дети с персистирующей активностью НС находятся под наблюдением нефролога весь период заболевания.

ПРОГНОЗ

Стероидчувствительный НС: в 95% случаев стойкая ремиссия более 5 лет, в 5% — летальный исход [41]. Стероидрезистентный НС в большинстве случаев прогрессирует до терминальной стадии ХПН. Основные причины летального исхода:

- некупируемая активность НС;
- ОПН или ХПН;
- инфекционные осложнения (пневмония, эмпиема плевры, сепсис, апостематозный нефрит, присоединение пиелонефрита к ГН);
- тромбозы, тромбоэмболия;
- ятрогенные причины: агранулоцитоз, кровотечение из желудочно-кишечного тракта, острый панкреатит, суицидальные попытки в период лекарственного психоза.