

НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Учебное пособие

СОДЕРЖАНИЕ

1. Протеинурия
 - 1.1 Клубочковая протеинурия
 - 1.2 Канальцевая протеинурия
 - 1.3 Протеинурия переполнения
 - 1.4 Функциональная протеинурия
2. Нефротический синдром.
 - 2.1 Определение и критерии
 - 2.2 Классификация
 - 2.3 Этиология
 - 2.4 Патогенез
 - 2.5 Клинические проявления
 - 2.6 Осложнения
 - 2.7 Причины смертельных исходов
 - 2.8 Дифференциальный диагноз
 - 2.9 Формулировка диагноза
 - 2.10 Примеры формулировки диагноза
 - 2.11 Лечение
3. Тестовые вопросы
4. Ситуационные задачи
5. Ответы на тестовые вопросы
6. Литература

Список сокращений

АГ - артериальная гипертензия
АДГ - антидиуретический гормон
АНЦА - антинейтрофильные цитоплазматические антитела
БМК - базальная мембрана капилляров клубочка
БПВН - быстро прогрессирующий волчаночный нефрит
ВН - волчаночный нефрит
ГБ - гипертоническая болезнь
ГВ - геморрагический васкулит
ГН - гломерулонефрит
ЖКТ - желудочно-кишечный тракт
ИАПФ - ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБС - ишемическая болезнь сердца
ИМ - инфаркт миокарда
ИЭ - инфекционный эндокардит
МКГН - мезангиокапиллярный гломерулонефрит
МПА - микроскопический полиартериит
НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты
НС - нефротический синдром
HBV - вирус гепатита В
HCV - вирус гепатита С
ОПН - острая почечная недостаточность
ОЦК - объем циркулирующей крови
РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РФ - ревматоидный фактор
СГ - синдром Гудпасчера
СД - сахарный диабет
СКВ - системная красная волчанка
СКФ - скорость клубочковой фильтрации
ССД - системная склеродермия
ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии
УП - узелковый периартериит
ХПН - хроническая почечная недостаточность
ХГН - хронический гломерулонефрит
ЦНС - центральная нервная система

1. Протеинурия

Одним из признаков нефротического синдрома (НС) является протеинурия. Протеинурия – выделение с мочой белка в количестве, превышающем нормальные значения (50 мг/сут). Это самый частый признак поражения почек.

Выделение белка в количестве 30-50 мг/сут считается физиологической нормой для взрослого человека. Это количество белка в 10-12 раз меньше, того, которое в норме фильтруется из плазмы крови через клубочки (у здоровых лиц в сутки фильтруется около 0,5 г альбумина), затем большая часть профильтрованного белка в норме реабсорбируется в проксимальных канальцах. В то же время некоторые белки секретируются в мочу клетками канальцевого эпителия (например, уропротеин Тамма-Хорсфолла), а также выходят из погибших клеток мочевых путей.

При патологии почек (реже при экстраренальной патологии) возникают условия, способствующие появлению в моче большого количества белка, прежде всего за счет повышения фильтрации белков через клубочковый капиллярный фильтр, а также снижения канальцевой реабсорбции профильтрованных белков.

Фильтрация белков плазмы крови через стенку клубочковых капилляров зависит:

- от структурного и функционального состояния стенки клубочковых капилляров;
- ее электрического заряда;
- свойств белковых молекул;
- гидростатического давления крови и скорости кровотока в клубочковых капиллярах.

В норме проникновению плазменных белков в мочевое пространство препятствуют анатомический барьер (структура гломерулярного фильтра), электрический заряд капиллярной стенки и гемодинамические силы.

Стенку клубочковых капилляров составляют эндотелиальные клетки (с округлыми отверстиями между клетками - фенестрами), трехслойная базальная мембрана, а также эпителиальные клетки (подоциты) со сплетением ножковых отростков и порами между ними диаметром около 4 нм (щелевидная диафрагма). Благодаря такому сложному строению клубочковая капиллярная стенка может просеивать плазменные молекулы из капилляров в пространство капсулы клубочка, причем эта функция «молекулярного сита» в значительной степени зависит от размера и формы макромолекул.

Плазменные белки малого размера легко проходят через эти поры в пространство капсулы клубочка, а затем полностью реабсорбируются эпителием извитых канальцев. В патологических условиях размеры пор увеличиваются, отложения иммунных комплексов вызывают локальные

изменения капиллярной стенки, повышающие ее проницаемость для макромолекул.

Молекулы альбумина имеют диаметр 3,6 нм (меньше размера пор), однако в физиологических условиях они, как и большинство других макромолекул, практически не достигают щелевидной диафрагмы и БМК и задерживаются на уровне фенестр. Здесь создается функциональный барьер, целостность которого обеспечивается отрицательным зарядом и нормальным капиллярным кровотоком. Отрицательно заряжены как эндотелий, так и клубочковая базальная мембрана и ножковые отростки подоцитов.

В норме отрицательный заряд клубочкового фильтра отталкивает анионы – отрицательно заряженные молекулы (в том числе молекулы альбумина). Потеря отрицательного заряда способствует фильтрации альбумина, который свободно проходит через поры в щелевидной мембране.

Таким образом, экскреция альбумина связана в первую очередь с потерей отрицательного заряда клубочковым фильтром; экскреция более крупных молекул происходит только при повреждении базальной мембраны.

Помимо отрицательного заряда, функциональный барьер включает в себя гемодинамические факторы – нормальный капиллярный кровоток, баланс гидростатического и онкотического давления и др. Проницаемость капиллярной стенки возрастает, способствуя протеинурии, как при снижении скорости тока в капиллярах, так и в условиях гиперперфузии клубочков и внутриклубочковой гипертензии. Введение ангиотензина II или норадреналина, способствующих повышению давления в капиллярах клубочков, увеличивает экскрецию белка с мочой. Возможная роль гемодинамических изменений должна приниматься во внимание при оценке патологической протеинурии, особенно преходящей или возникающей у больных с недостаточностью кровообращения. Уменьшение внутриклубочковой гипертензии с помощью мер, вызывающих расширение эфферентной артериолы (ИАПФ) или констрикцию афферентной артериолы (НПВП, циклоспорин, низкобелковая диета), может значительно снизить протеинурию.

1.1 Клубочковая протеинурия

Клубочковая протеинурия – наиболее частая форма протеинурии, связанная с нарушением проницаемости клубочкового фильтра. Наблюдается при большинстве заболеваний почек – гломерулонефритах (первичных и при системных заболеваниях), амилоидозе почек, диабетическом гломерулосклерозе, тромбозе почечных сосудов, ГБ, застойной почке.

Выделяют селективную и неселективную протеинурию. Селективной называют протеинурию, представленную белками с низкой молекулярной массой – не выше 65 000 (в основном альбумином). Неселективная протеинурия характеризуется повышением клиренса средне- и

высокомолекулярных белков. Селективная протеинурия прогностически более благоприятна, чем неселективная.

Микроальбуминурия – выделение с мочой минимального количества альбумина (30-300 мг в сутки), лишь слегка превышающего физиологическое. Микроальбуминурия, определение которой требует применения высокочувствительных методов, является первым симптомом диабетической нефропатии, поражения почек при гипертонической болезни. Микроальбуминурия связана с внутриклубочковой гипертензией.

1.2 Канальцевая протеинурия

При снижении способности проксимальных канальцев реабсорбировать плазменные низкомолекулярные белки, профильтрованные в нормальных клубочках, развивается канальцевая протеинурия. Количество белка превышает 2 г/сут. Низкомолекулярные белки могут быть представлены лизоцимом, β 2-микроальбумином, свободными легкими цепями иммуноглобулинов.

Кроме того, в моче определяется (и в норме) особый белок Тамма - Хорсфолла, выделяемый в количестве 20-30 мг/сут неповрежденными канальцами.

Канальцевая протеинурия наблюдается при интерстициальном нефрите, пиелонефрите, остром канальцевом некрозе, врожденных тубулопатиях (синдром Фанкони).

В последние годы в качестве маркера повреждения канальцев предложено определение α 1-микроглобулина.

1.3 Протеинурия переполнения

Повышенная экскреция белка может наблюдаться и при воздействии внепочечных факторов. Так, протеинурия переполнения развивается при повышенном образовании плазменных низкомолекулярных белков (легких цепей иммуноглобулинов, гемоглобина, миоглобина), которые фильтруются нормальными клубочками в количестве, превышающем способность канальцев к реабсорбции. Таков механизм протеинурии при миеломной болезни.

1.4 Функциональные протеинурии

К функциональным протеинуриям относятся ортостатическая, идиопатическая преходящая, протеинурия напряжения, лихорадочная протеинурия, а также протеинурия при ожирении.

Кроме того, протеинурия может иметь внепочечное происхождение. При наличии выраженной лейкоцитурии и особенно гематурии положительная

реакция на белок может быть следствием распада форменных элементов крови при длительном стоянии мочи.

Ложноположительные результаты на протеинурию могут быть при наличии в моче йодистых контрастных веществ, большого количества аналогов пенициллина или цефалоспоринов, метаболитов сульфаниламидов.

2. Нефротический синдром

2.1 Определение и критерии

Нефротический синдром – своеобразный клинико-лабораторный комплекс, которым весьма часто проявляются различные виды нефропатий, как первичные (самостоятельные), так и вторичные (симптоматические). Факт выявления у больного НС обязывает врача к дальнейшему движению от синдромного к нозологическому диагнозу, то есть к поиску конкретной причины (этиологии) нефротического синдрома. Развитие НС, кроме того, во многих случаях определяет особенности терапии больного. Критерии НС представлены в таблице 1.

Таблица 1

Критерии нефротического синдрома

1. массивная протеинурия – более 3,5 г/сутки;
2. гипоальбуминемия (менее 30 г/л);
3. гипопроteinемия;
4. отеки;
5. гиперлипидемия.

Последние два критерия не являются обязательными, при их отсутствии говорят о «неполном» или «формирующемся» НС.

При тяжелом НС суточная протеинурия может достигать 20-50 г и более, периферические отеки – степени анасарки и появление транссудата в серозных полостях (плевральной, перикардальной, брюшной).

2.2 Классификация

Классификация НС отражена в таблице 2.

Таблица 2

Классификация нефротического синдрома

1. По тяжести:
 - Легкой степени (альбумины сыворотки крови 25-30 г/л).
 - Умеренной степени (альбумины от 20 до 25 г/л).
 - Тяжелой степени (альбумины менее 20 г/л).

2. По форме:
 - НС без артериальной гипертензии, гематурии и азотемии.
 - НС в сочетании с артериальной гипертензией и/или гематурией и/или азотемией.
3. По течению:
 - Эпизодический (единичные эпизоды НС).
 - Рецидивирующий (протекающий с обострениями).
 - Персистирующий (постоянный НС).
4. По осложнениям:
 - Неосложненный.
 - Осложненный.

Уникальность НС в том, что он остается единой маской многих очень несхожих между собой, принципиально различающихся заболеваний. Развитие НС возможно при поражении почек иммуновоспалительной, аутоиммунной, метаболической, токсической и наследственной природы.

НС подразделяют на **первичный** и **вторичный**. Первичный НС развивается при заболеваниях собственно почек, к ним относятся все морфологические типы идиопатического гломерулонефрита, а также врожденный, семейный НС и нефропатическая форма первичного амилоидоза. Вторичный НС развивается вследствие поражения почек при системных заболеваниях соединительной ткани (СКВ), ревматоидном артрите, геморрагическом васкулите, инфекционном эндокардите, хронических нагноительных заболеваниях, туберкулезе, сифилисе, паразитарных заболеваниях, нефропатии беременных и диабетическом гломерулосклерозе и др. В последние годы стали чаще встречаться такие причины вторичного НС, как паранеопластическая нефропатия, аллергические заболевания с системными проявлениями, лекарственная аллергия. Морфологической основой НС при вторичном его характере могут быть различные морфологические виды гломерулонефрита или амилоидоза.

2.3 Этиология

В литературе существует несколько этиологических классификаций НС, две из них, дополняющие одна другую, представлены в таблицах 3, 4.

Таблица 3

Этиология НС (первая классификация)

1. Гломерулонефриты. Они являются наиболее частой причиной НС. НС может быть при любой морфологической форме ГН. Наиболее частой морфологической формой ГН с НС у детей являются минимальные

изменения клубочков, а у взрослых мембранозная, мезангиокапиллярная, фокально-сегментарная, реже мезангиопролиферативная.

Мембранозный ГН обнаруживают в 30-40% случаев НС;

Мезангиокапиллярный (мембранопротиперативный) ГН – в 15%;

Фокально-сегментарный гломерулосклероз – в 10-15%;

Мезангиопролиферативный ГН – в 5-10%.

2. Вторичный, первичный и наследственный амилоидоз почек занимает второе место среди причин НС.

3. Системные заболевания – СКВ, ревматоидный полиартрит, пурпура Шенлейна-Геноха, микроскопический полиартериит, гранулематоз Вегенера, синдром Черджа-Стросса, Синдром Шегрена, саркоидоз, сывороточная болезнь.

4. Сахарный диабет (при развитии диабетического гломерулосклероза).

5. Неопластические состояния – лейкозы, лимфомы, миеломная болезнь, карциномы (бронхов, молочной железы, толстой кишки, желудка, почки), меланома.

6. Воздействие нефротоксических, лекарственных факторов – соли золота, пеницилламин, НПВС, соли лития, героин.

7. Аллергические реакции – укусы насекомых, змеиные яды, антитоксины.

8. Инфекционные факторы – бактерии, вирусы, простейшие, гельминты.

9. Наследственные заболевания – синдром Альпорта, болезнь Фабри.

10. Смешанные – нефропатия беременных, злокачественная артериальная гипертензия.

11. Тромбозы вен и артерий почек, аорты, нижней полой вены.

Таблица 4

Этиология НС (вторая классификация)

1. Первичное поражение почек:

- острый гломерулонефрит,
- хронический гломерулонефрит,
- быстро прогрессирующий гломерулонефрит,
- гипернефрома, амилоидоз,
- нефропатия беременных, синдром Альпорта.

2. Вторичная нефропатия, связанная с инфекцией:

- инфекционный эндокардит,
- сепсис,
- туберкулез,
- бронхоэктатическая болезнь,
- другие легочные нагноения.

3. Неинфекционная вторичная нефропатия:

- СКВ,
- ревматоидный артрит,
- синдром Гудпасчера,
- болезни крови,
- лимфогранулематоз,
- лекарственная болезнь,
- тромбоз почечных сосудов и нижней полой вены,
- криз отторжения трансплантатов.

Таким образом, этиология НС различна, а многочисленные его проявления имеют неспецифический характер, что в определенной степени обусловлено общностью патогенетических механизмов.

2.4 Патогенез

В основе НС лежит повреждение клубочкового фильтра с последующим повышением его проницаемости для белков кровяной плазмы.

Судя по перечню заболеваний, стоящих за НС, можно говорить о различных механизмах **повреждения капиллярной стенки**.

Наиболее типичным считают иммунное повреждение. Такое представление о НС основывается на принципиальном взгляде на болезни почек как на заболевания иммуновоспалительного характера. Иммунные механизмы, в частности, активация системы комплемента, взаимодействие антигена с антителом, образование иммунных комплексов, осаждение их на базальной мембране обуславливают ряд клеточных реакций иммунного воспаления (клеточная инфильтрация тканей, фагоцитоз, выход лизосомальных ферментов и других продуктов дегрануляции лейкоцитов). В результате этих механизмов происходит повреждение мембраны клубочка, что обуславливает массивную протеинурию с развитием нефротического синдрома.

Другой частный путь расстройства сосудистой проницаемости – микроангиопатия, характерная для СД вообще и для диабетического гломерулосклероза, в частности. При амилоидозе почек происходит отложение амилоида в стенке капилляров клубочка, что приводит к деструкции ГБМ.

Далее, возможно прямое токсическое действие на мембрану и подоциты при воздействии солей тяжелых металлов и некоторых лекарственных препаратов.

Повреждение капиллярной стенки сопровождается *протеинурией*. Массивная протеинурия с суточным выделением более 3,5 г белка является основным симптомом нефротического синдрома. Поскольку белки мочи при нефротическом синдроме имеют плазменное происхождение, их сравнительное изучение представляет интерес, в частности, для определения степени селективности протеинурии, которая иногда используется для

оценки прогноза нефропатии. Селективная протеинурия наблюдается при изолированном повреждении подоцитов, неселективная – при поражении базальной мембраны.

Развивающаяся вслед за массивной протеинурией *гипопротеинемия* также является обязательным признаком нефротического синдрома. Содержание общего белка в сыворотке крови снижается до 40-30 и даже 25 г/л. Гипопротеинемия нередко усугубляется потерей белка кишечником, усиленным катаболизмом белков организма, в том числе иммуноглобулинов, снижением реабсорбции белка канальцами из-за белковой блокады лимфатической системы почки и отека почечного интерстиция.

Наряду со снижением уровня общего белка происходит снижение уровня альбуминов, развивается *гипоальбуминемия*. Основной причиной гипоальбуминемии является повышенная фильтрация альбумина через поврежденную стенку капилляров клубочка и неполная его реабсорбция в канальцах. В развитии гипоальбуминемии большое значение имеет также переход альбумина в отечную жидкость, особенно при значительных полостных отеках. Концентрация альбумина в абдоминальном и плевральном трансудатах колеблется от 1 до 5 г/л. При развитии больших отеков из плазмы крови в отечную жидкость переходит более 30 г белка.

О гипоальбуминемии говорят при снижении альбуминов сыворотки менее 35 г/л; при тяжелом НС содержание альбуминов может снижаться до 15-20 и даже 8-10 г/л. Гипоальбуминемия приводит к падению онкотического давления. Гипоальбуминемия определяет также снижение транспортной функции альбумина как переносчика многих лекарственных препаратов и дезинтоксигирующей функции, так как взаимодействие альбумина с токсическими веществами, в частности со свободными жирными кислотами, предохраняет организм от их токсического влияния.

Помимо гипоальбуминемии при НС обнаруживают и другие признаки диспротеинемии – почти всегда имеется выраженная гипер- α_2 -глобулинемия, иногда выявляется гипер- γ -глобулинемия (при волчаночной и реже амилоидной этиологии нефротического синдрома), для нефротического типа нефрита обычно характерна гипо- γ -глобулинемия.

Отеки – важный признак НС.

Патогенез нефротических отеков сложен и складывается из ряда патофизиологических механизмов, приводящих к задержке натрия и воды и их накоплению в интерстиции (рис. 1).

До начала 80-х годов XX века центральным звеном в развитии нефротического отека признавалось снижение онкотического давления вследствие гипоальбуминемии. Снижение онкотического давления плазмы и повышение сосудистой проницаемости ведут к выходу жидкости в интерстициальное пространство и к развитию гиповолемии. Гиповолемия вызывает компенсаторную активацию синтеза ренина с последующей усиленной продукцией альдостерона, АДГ с задержкой натрия и воды. Из-за

низкого онкотического давления плазмы задержанный солевой раствор распределяется в основном в интерстициальном пространстве.

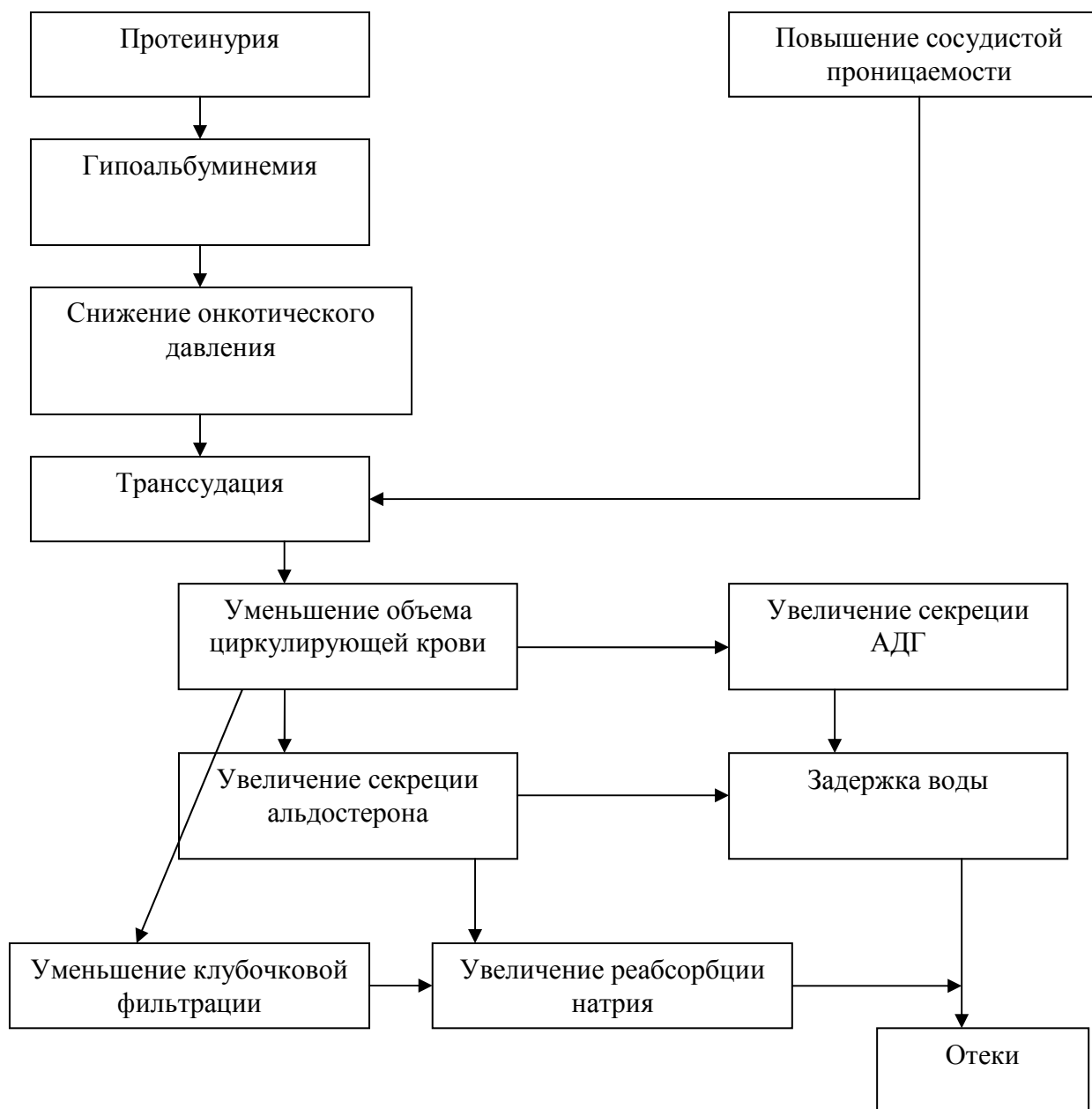


Рис. 1. Патогенез нефротического отека согласно теории «неполного русла»

Эта теория, которая в настоящее время называется «классической», или теорией «неполного русла», подтверждалась выявлением высоких

показателей активности ренина и секреции альдостерона у многих больных с НС.

Однако ряд наблюдений и исследований дали основания к пересмотру этой теории. Клинические исследования показали, что гиповолемия не является обязательным признаком НС. Было показано, что наряду с классическим гиповолемическим вариантом существует и гиперволемический вариант. Обращено внимание и на разнородность больных по активности РААС: активация РААС отмечалась при гиповолемическом варианте и отсутствовала при гиперволемическом.

Таким образом, РААС не играет роли в задержке натрия при гиперволемическом НС. Первичным признается внутривнепочечный дефект «обработки» натрия – снижение величины клубочковой фильтрации и/или увеличение канальцевой реабсорбции натрия. Эта теория получила название теории «переполненного» русла, или переполнения. На настоящем уровне знаний принимается точка зрения, что оба механизма (т.е. неполное русло и переполненное русло) играют роль в задержке натрия у различных больных. Однако частота того или иного варианта НС исследователями оценивается различно.

Представление о величине ОЦК при НС имеет не только теоретическое, но и важное клиническое значение, обосновывая показания к назначению диуретиков и ультрафильтрации. При гиперволемическом варианте рекомендуется интенсивное лечение диуретиками, в резистентных случаях показана ультрафильтрация. При гиповолемическом варианте диуретики следует назначать с осторожностью, чтобы не уменьшить и без того малый ОЦК и не привести к ОПН; ультрафильтрация противопоказана.

Предлагаются клинические и лабораторные ориентиры для оценки ОЦК.

Гиповолемический вариант более вероятен:

- при содержании альбумина в сыворотке ниже 2 г/дл,
- при величине СКФ выше 50% нормальной,
- при отсутствии гипертензии,
- при наличии ортостатической гипотензии,
- при гистологической картине минимальных изменений клубочков.

О гиперволемическом варианте можно думать:

- при содержании альбумина сыворотки выше 2 г/дл,
- при СКФ менее 50% нормальной,
- при наличии гипертензии,
- при отсутствии ортостатического снижения АД,
- при других гистологических изменениях почек.

Важный признак нефротического синдрома – *гиперлипидемия* с повышенным содержанием в крови холестерина, β -липопротеидов, триглицеридов. Гиперлипидемия, гиперхолестеринемия возникают

компенсаторно в ответ на снижение содержания альбуминов в сыворотке крови. Объясняется это тем, что синтез альбумина и ХС идет общими метаболическими путями. Поэтому при развитии гипоальбуминемии компенсаторно растет синтез ЛП и ХС в печени.

Исследования последних лет показали, что гипоальбуминемия – это не единственная причина нарушения метаболизма липидов. Очень важной причиной дислипидемии является также потеря с мочой «фактора липолиза» (способствующего распаду липидов).

Клиническое значение нефротической гиперлипидемии определяется ее атерогенным эффектом и вкладом в прогрессирование повреждения почек. Рядом исследований показано, что при НС увеличивается частота инфаркта миокарда и смертей от осложнений ИБС. Внутриклеточное и внеклеточное накопление липидов в структурах клубочка стимулирует пролиферативные и склеротические процессы

Водно-электролитные сдвиги при НС нередко сочетаются с нарушениями фосфорно-кальциевого обмена в виде гипофосфатемии и особенно гипокальциемии с возможностью распространенного остеопороза. Объясняется это тем, что с мочой теряется холекальциферолсвязывающий белок, что приводит к дефициту витамина D и, как к последствию этого, – гипокальциемии и вторичному гиперпаратиреозу.

При НС изменяется содержание основных микроэлементов как в плазме, так и в клеточных элементах. Могут выявляться *гипоцинкемия*, *пониженное содержание кобальта*, железа и трансферина, что объясняет сопряженную с нефротическим синдромом микроцитарную гипохромную анемию.

У части больных с НС выявляется диабетоподобный ответ на нагрузку глюкозой, а также повышение экскреции инсулина, а в крови – количества гормона роста. Нередко обнаруживается гипогликемия натощак одновременно с базальной гиперинсулинемией.

Параллельно с нарушениями белкового и липидного обмена при НС очень часто развиваются изменения в свертывающей и противосвертывающей системах, результатом которых является формирование условий *гиперкоагуляции крови*, в первую очередь за счет уменьшения активности антикоагулянтных (выведение с мочой антитромбина III) и фибринолитических факторов сывороточных протеаз, а также в связи с активацией кинин-каликреиновой системы.

Гиперкоагуляция крови может усугубить морфологические изменения в почках, а также вызвать дальнейшее снижение диуреза вплоть до анурии, нарастание нефротического синдрома, сосудистый тромбоз. Выявление данного звена нарушений гомеостаза у нефрологических больных имеет большое значение для выбора методов патогенетической терапии.

При нефротическом синдроме нередко *изменения иммунитета*. Показатели гуморального и клеточного иммунитета могут быть использованы для оценки степени нефропатии.

Итак мы рассмотрели патогенетические механизмы формирования отдельных симптомов НС. Патогенез НС в целом представлен на рис. 2.

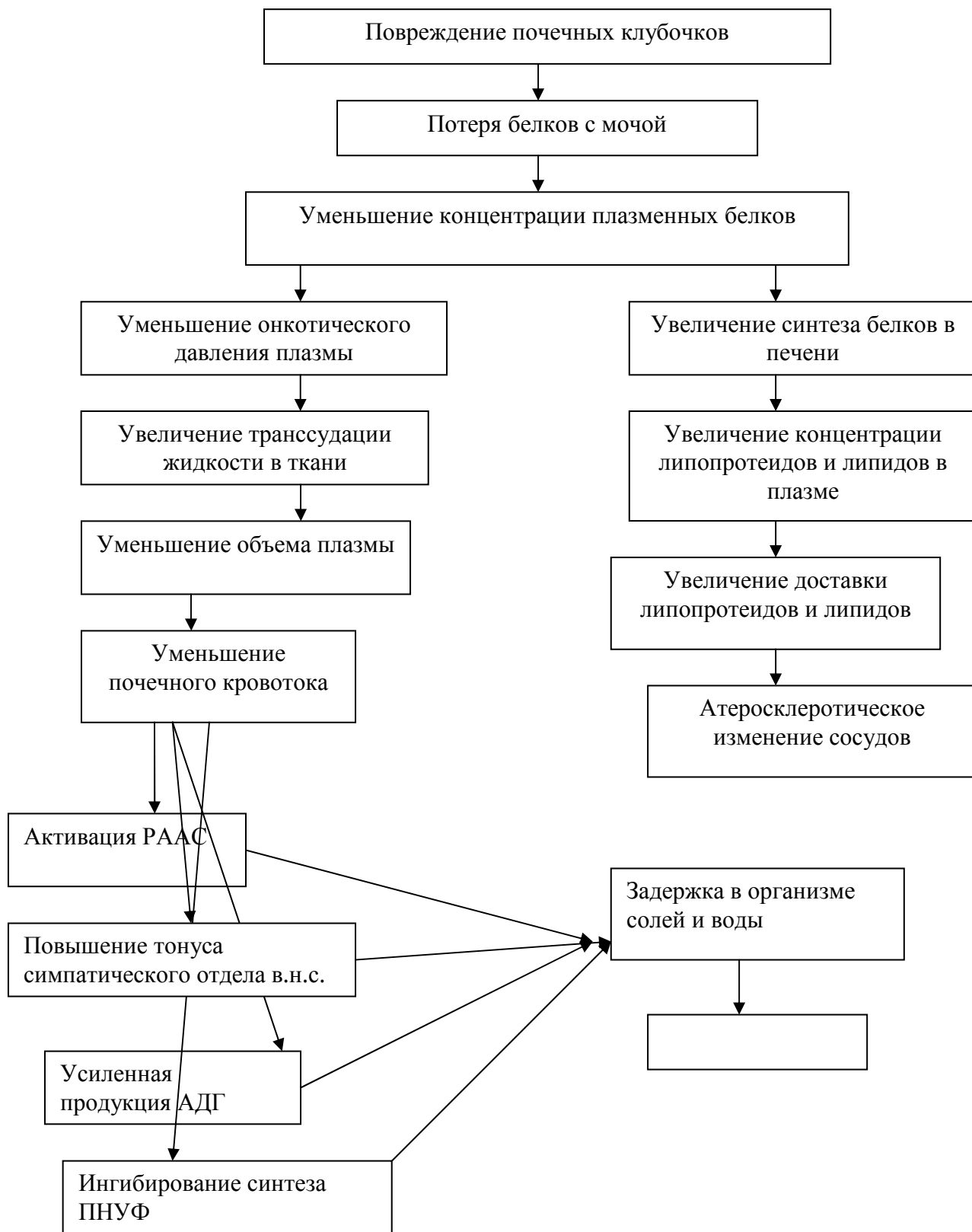


Рис.2 Схема патогенеза гиповолемического варианта нефротического синдрома

Многие механизмы патогенеза гиперволемического варианта НС до сих пор остаются неясными. При этом варианте НС не происходит активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Остается неясным, как при большой протеинурии происходит накопление в организме пациента большого количества натрия и воды.

НС во многом определяет течение стоящего за ним заболевания. При многих негативных чертах НС, его чаще всего характеризует довольно хорошая реакция на проводимую терапию. Не случайно именно НС числится «показанием номер один» для назначения глюкокортикостероидов, цитостатиков (естественно, при соответствующих заболеваниях). Тем не менее, у части больных самая активная, проведенная по «всем правилам» терапия может быть безуспешной.

Нельзя обойти вниманием еще одну сторону НС: значительное повышение риска прогрессирования атеросклероза и возникновения типичных атеросклеротических осложнений. Так, у больных с НС описывается 85-кратное учащение ИБС. Этому способствует не только дислипидемия очевидно атерогенной направленности, но и закономерно развивающаяся при НС гиперфибринемия. Иначе говоря, сам НС, независимо от его этиологии, является проатерогенным фактором. Сказанное диктует необходимость использования в стратегии терапии НС гиполипидемических препаратов.

2.5 Клинические проявления

Ведущий клинический признак НС – отеки – от умеренных до достигающих степени анасарки с водянкой полостей (асцит, гидроторакс, гидроперикард), что обычно и определяет основные жалобы больных.

Отеки иногда развиваются постепенно, иногда быстро – в течение одного дня. При длительном существовании отеков кожа становится бледной, сухой, атрофичной, на ней появляются бледные полосы растяжения. Полосы растяжения образуются также в связи с длительной терапией КС.

Нефротические отеки рыхлые, легко перемещаются и оставляют ямку при надавливании пальцем.

В период развития асцита состояние больного резко ухудшается: появляются поносы, вздутие живота, тошнота, рвота. При нарастании гидроторакса и гидроперикарда появляется одышка при физической нагрузке и в покое.

Отек конъюнктивы и сетчатки часто сопровождается слезотечением и ухудшением зрения, а отек наружных половых органов приводит к затруднению и болезненности мочеиспускания. По своему происхождению нефротические отеки являются гипопроteinемическими. Развивающийся у

части больных вторичный гиперальдостеронизм и повышенная секреция АДГ делают отечный синдром более распространенным и стойким. Основным механизмом отеков при НС подтверждается резко ускоренной волдырной пробой Олдрича, достигающей в выраженных случаях 1-2 мин (нормальные показатели – 40-50 мин).

Большая потеря белка с мочой приводит к выраженной атрофии мышц, особенно заметной после схождения отеков. АД у большинства больных остается нормальным или даже пониженным. Во время терапии КС оно иногда повышается. Высокая артериальная гипертензия – плохой прогностический признак.

Клиническая картина НС обусловлена также его продолжительностью, функциональными нарушениями почек и других органов, наличием или отсутствием осложнений.

Больные нефротическим синдромом предъявляют обычно жалобы на сонливость и быструю утомляемость, наступающие, вероятно, под влиянием отрицательного азотистого баланса и часто встречающейся анемии. Некоторые больные обращают внимание на отсутствие аппетита и диарею, что можно связать отчасти с отеком слизистой оболочки ЖКТ. Многие больные отмечают не только отеки, но и онемение конечностей, выделение пенистой мочи.

При НС происходят изменения во внутренних органах. Значительная роль в их возникновении принадлежит гемодинамическим расстройствам, нарушениям микроциркуляции. Считают, что изменения в миокарде обусловлены гипопроотеинемией и могут быть обозначены как «нефротическая кардиомиопатия». Развитие анемии сопровождается тахикардией и появлением систолического шума над верхушкой и в точке Боткина. Выявлены морфологические и функциональные нарушения печени, поджелудочной железы, щитовидной железы и надпочечников.

В диагностике нефротического синдрома большое значение придают лабораторным показателям. Суточная экскреция белка составляет от 3,5 до 20 г/сут. Изредка встречаются большие величины. Выявляется гипопроотеинемия, особенно резко падает содержание альбуминов, уменьшается содержание γ -глобулинов, а содержание α_2 -глобулинов увеличивается. Когда содержание альбуминов в крови падает до 25 г/л, у больного появляются отеки. В крови повышается содержание липидов, особенно характерна гиперхолестеринемия.

Моча больных НС имеет высокую относительную плотность (может достигать 1030-1050). В осадке ее содержатся гиалиновые, зернистые, эпителиальные и восковидные цилиндры, лейкоциты, липоиды, жироперерожденные клетки канальцевого эпителия. Содержание эритроцитов в осадке определяется характером основного заболевания. Эритроциты часто встречаются в моче больных ХГН, СКВ, геморрагическим васкулитом, значительно реже при амилоидозе.

Если заболевание, на фоне которого развился НС, существует недолго, то функция почек обычно сохранена, о чем свидетельствует нормальный уровень креатинина в сыворотке крови, клубочковая фильтрация может быть даже повышена. При этом содержание азота мочевины часто увеличено, что отражает изменения в белковом обмене, состояние печени, катаболизм белков.

Степень выраженности проявлений НС может варьировать от протеинурии нефротического типа на фоне относительно удовлетворительного самочувствия до очень тяжелой клинической картины.

Формирование НС может происходить различным темпом: быстро при остром и быстропрогрессирующем ГН, медленно при амилоидозе.

По характеру течения выделяют три варианта НС:

- *Эпизодический*, когда НС возникает в начале болезни, не повторяясь или редко рецидивировав в дальнейшем. Ремиссии развиваются спонтанно или в результате медикаментозного лечения. Продолжительность ремиссий колеблется от 7-8 до 15-20 лет. Этот наиболее благоприятный вариант течения НС чаще наблюдается при минимальных изменениях клубочков.
- *Персистирующий* вариант, когда НС сохраняется в течение 5-8 лет, несмотря на активную терапию. Морфологическим субстратом этого варианта НС являются мембранозный, мезангиокапиллярный и фибропластический ГН. Через 8-10 от начала развития НС формируется ХПН.
- *Прогрессирующий и быстропрогрессирующий* вариант, когда через 1-3 года выявляется ХПН. Данный вариант является наиболее неблагоприятным и наблюдается при экстракапиллярном, мезангиокапиллярном, фокально-сегментарном гломерулярном гиалинозе. Нередко одновременно имеется и артериальная гипертензия.

2.6 Осложнения

Тяжесть состояния при НС может усугубляться рядом **осложнений**, среди которых наиболее типичны:

1. **Бактериальные, вирусные, грибковые инфекции** различной локализации, возникающие главным образом в связи со снижением иммунитета и активной иммунодепрессивной терапией НС. Особенно часты пневмонии, плевриты, трансформирующиеся из рецидивирующего гидроторакса. Способствуют этому повторные эвакуации содержимого плевральных полостей. Нарушение целостности кожных покровов может приводить к развитию рожистого воспаления. Возможно развитие бактериального перитонита.

2. **Сосудистые осложнения** включают периферические флебо- и артериотромбозы (ТЭЛА, тромбозы артерий почки с развитием инфарктов ее паренхимы, инсульты, инфаркты миокарда). Установлено, что у больных НС вследствие выраженной дислипотеинемии происходит ранее развитие атеросклероза, ИБС, инфаркта миокарда. Кроме того, гиперлипидемия является фактором прогрессирования клубочкового повреждения и приводит к гломерулосклерозу.
3. **Нефротический криз** – это внезапное ухудшение состояния больного, имеющего выраженную гипотеинемиию и гипоальбуминемию, связанное с развитием гиповолемического шока, артериальной гипотензии с возможностью смертельного исхода. Это состояние характеризуется анорексией, рвотой и абдоминальными болями при наличии анасарки. В понятие нефротического криза входят также болезненные мигрирующие рожеподобные эритемы самой различной локализации (чаще в области живота, нижних конечностей). Поскольку рожеподобная эритема протекает с высокой лихорадкой, ее необходимо дифференцировать с настоящей рожей. В генезе нефротического криза большое значение имеет активация кининовой системы в ответ на тяжелую гиповолемию с повышением образования брадикинина, сопровождающимся выраженной вазодилатацией и значительным падением артериального давления. Спровоцировать развитие нефротического криза может неадекватное назначение диуретиков, усугубляющих гиповолемию. ОЦП падает до 1-1,5 л. Гиповолемия ведет к развитию циркуляторной недостаточности. Гиповолемический коллапс иногда приобретает необратимый фатальный характер. Определение ОЦК при тяжелом НС помогает предсказать угрозу нефротического криза: снижение этого показателя до 55-60% от нормы свидетельствует о высоком риске развития гиповолемического шока и является показанием для проведения необходимых лечебных мероприятий.
4. **ОПН** – относительно редкое осложнение НС, развивается вследствие тромбоза почечных вен, гиповолемии, использования НПВП и рентгеноконтрастных веществ. У детей более частой причиной ОПН являются сепсис и тромбозы.
5. **Отек мозга, сетчатки** при НС наблюдается обычно при наличии анасарки, но может быть следствием тяжелого гипертонического криза.

2.7 Причины смертельных исходов

Причины смертельных исходов у больных с НС следующие:

1. почечная недостаточность;
2. гиповолемический шок;
3. инфекционные осложнения, апостематозный нефрит, наслоение на ГН острого пиелонефрита и др.;
4. тромбозы, тромбоэмболии, ИМ;
5. ятрогенные причины (агранулоцитоз при лечении цитостатиками, кровотечения из ЖКТ на фоне стероидной терапии, переломы костей при стероидном остеопорозе).

Решение вопроса выбора терапии и прогноза НС во многом определяется наличием или отсутствием повреждения БМК. Последнее достоверно решается нефробиопсией. Не менее важно уточнение этиологии НС, т.е. заболевания, стоящего за синдромом. И это тоже проще всего решать биопсией почек.

Именно биопсия почки позволила установить, что нефротический синдром приблизительно в 80% случаев является одной из фаз развития гломерулонефрита. Среди других причин, на долю которых приходится всего 20% случаев НС, чаще встречаются метаболические болезни (СД и амилоидоз).

2.8 Дифференциальный диагноз

НС всегда следует рассматривать как состояние, значительно ухудшающее общий прогноз нефрологического больного и с точки зрения быстрого развития почечной недостаточности, и с точки зрения присоединения ряда осложнений, усугубляющих тяжесть состояния еще до наступления снижения почечных функций.

При обнаружении НС первый вопрос, который возникает и на который необходимо получить ответ – это причина развития НС. Выявление причины развития НС – наиболее ответственная часть диагностического поиска.

Во многих случаях основной диагноз заболевания, вызвавшего развитие нефротического синдрома, бывает уже известен и тогда задача сводится к уточнению остроты течения основного заболевания (развитие НС, как правило, свидетельствует о его обострении).

Если НС развился у больного без предшествовавшего анамнеза и диагностирован впервые, то прежде всего решается вопрос является ли НС проявлением первичного (самостоятельного, идиопатического) заболевания почек или вторичного (симптоматического) их поражения в рамках какого-то заболевания.

Одновременно возникает второй, не менее важный вопрос, подлежащий разрешению, - характер морфологического процесса, лежащего

в основе НС – гломерулонефрит или амилоидоз? Предварительно его можно решить на основании общих соображений: например, развитие нефротического синдрома у больной СКВ – скорее свидетельствует о том, что причиной НС является гломерулонефрит; наличие у больного заболевания, которому свойственны развитие амилоидоза (в первую очередь хронические нагноения, туберкулез, РА, периодическая болезнь), данные семейного анамнеза (например, приступы периодической болезни у родственников больного), обнаружение нефротического синдрома в сочетании с гепато- и спленомегалией, синдромом нарушения всасывания в кишечнике, проявляющимся поносами, развитие ХПН при сохранении НС, выявление гиперфибриногенемии и тромбоцитоза должны заставить думать прежде всего об амилоидозе.

НС может быть проявлением как острого, подострого так и хронического гломерулонефрита. Острый ГН чаще всего проявляется гематурией, протеинурией, АГ. Изредка он начинается с НС. После клинического выздоровления в почке может не остаться никаких гистологических изменений.

Течение НС при ХГН зависит от морфологической формы. Мембранозный нефрит начинается незаметно, медленно прогрессирует, почечная недостаточность может развиваться через 20 лет. Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит протекает менее благоприятно.

Следует помнить, что внезапное развитие НС у пациента среднего и пожилого возраста обязывает предположить также возможность паранеопластической нефропатии и провести «онкологический поиск». Нефротический синдром может быть одним из первых почечных признаков опухолевого процесса, но обычно долго не оценивается как проявление паранеопластического процесса, хотя известно, что рак встречается в 10 раз чаще у больных с нефротическим синдромом по сравнению со здоровыми людьми. Чаще других выявляется рак паренхимы почек и лимфогранулематоз, реже - рак мочевого пузыря, рак желудка, рак толстой кишки, рак легкого, рак молочной железы.

Средние сроки установления диагноза рака от момента появления нефротического синдрома составляют 8 месяцев.

В клинической картине, наряду с проявлениями нефротического синдрома, отмечаются неспецифические синдромы опухоли: общая слабость, бледность, похудание, кахексия. Имеются и другие паранеопластические проявления: лихорадка, остерартропатия, артриты, лимфаденопатия, тромбофлебиты, анемия.

Принято различать первичный, вторичный и семейный **амилоидоз**. Амилоид при первичном амилоидозе откладывается преимущественно в сердце, ЖКТ, языке, селезенке. Почки вовлекаются в процесс только в 10-30% случаев, протеинурия выражена не резко. Нефротический синдром чаще наблюдается у больных вторичным амилоидозом. Значительно реже

приходится сталкиваться с нефротическим синдромом при семейном (наследственном) амилоидозе.

Амилоидоз, осложненный НС, чаще всего приходится отличать от нефротической формы ХГН. При дифференциальном диагнозе этих болезней особенно большое значение придают данным анамнеза. Амилоидоз обычно представляет собой вторую болезнь, присоединяющуюся к хроническим заболеваниям, инфекциям и др. Первые клинические признаки амилоидоза почек развиваются незаметно, тогда как при остром или хроническом нефрите большинство больных могут четко датировать начало болезни

НС при амилоидозе почек в отличие от хронического гломерулонефрита характеризуется выраженной протеинурией. Суточная экскреция белка с мочой может достигать 20-30 г. На ранних стадиях НС с мочой теряются преимущественно альбумины, позднее протеинурия становится неселективной. Под влиянием стрессовых ситуаций часто возникают «нефротические кризы» с резким увеличением потерь белка с мочой. При сопутствующем амилоидозе кишечника отмечаются повышенные потери белка через ЖКТ. Все это приводит к развитию выраженной гипопроteinемии и диспротеинемии. При амилоидозе почек в отличие от ХГН НС сохраняется даже на стадии ХПН.

Для амилоидоза почек характерно повышенное содержание γ -глобулинов и холестерина в крови.

Артериальное давление в большинстве случаев амилоидоза почек остается нормальным.

Некоторое (относительное) значение имеет изучение мочевого осадка; так при активном гломерулонефрите мочевой осадок характеризуется присутствием большого количества клеточных элементов, преобладанием лимфоцитов среди лейкоцитов осадка. При амилоидозе почек мочевой осадок может быть нормальным или скудным. В осадке мочи обнаруживают эритроциты, лейкоциты, гиалиновые, зернистые и восковидные цилиндры. «мертвая формула» мочевого осадка наблюдается всего лишь у 31,2% больных.

Прямое доказательство амилоидоза почек может быть получено методом их биопсии. В нефротической стадии болезни амилоид обнаруживают в большинстве клубочков. Он располагается под эпителием капиллярных петель, часто заметно суживая их просвет, в стенке приносящих артериол и в мезангиуме сосудистого полюса клубочка. Амилоид можно обнаружить и в других органах: прямой кишке, печени и деснах. Биопсия этих органов может подтвердить диагноз амилоидоза, но все же лучше произвести биопсию почки. Биопсия почек при исключении амилоидоза позволяет судить о морфологическом варианте гломерулонефрита, от чего зависит определение тактики лечения.

НС встречается при ДБСТ, особенно часто при СКВ. Поражение почек при СКВ клинически выявляется у 50-70% больных, морфологически значительно чаще. В зависимости от тяжести клинической картины

волчаночного нефрита, течения и прогноза И.Е. Тареевой выделены *активные формы* нефрита: БПВН, медленно прогрессирующий ВН с нефротическим синдромом, активный ВН с выраженным мочевым синдромом; *неактивный* нефрит с минимальным мочевым синдромом.

БПВН по клинической картине соответствует классическому подострому злокачественному гломерулонефриту и характеризуется бурным нарастанием почечной недостаточности, а также нефротическим синдромом, эритроцитурией и артериальной гипертензией. Морфологически этому варианту чаще всего соответствует диффузный пролиферативный ВН часто с полулуниями. Этот вариант развивается у 10-45 % больных волчаночным нефритом. Прогноз у больных с данной формой ВН плохой, необходима массивная терапия.

Медленно прогрессирующий ВН с нефротическим синдромом развивается у 30-40% больных люпус-нефритом. Особенностью волчаночного нефротического синдрома являются редкость очень высокой протеинурии, частое сочетание с гипертензией и гематурией. Протеинурия часто носит неселективный характер, гипер- α_2 -глобулинемия менее выражена, чем при брайтовом нефрите, может отмечаться гипергаммаглобулинемия, содержание холестерина редко превышает 8-10 ммоль/л.

При гистологическом исследовании обычно выявляется диффузный или очаговый пролиферативный волчаночный нефрит, реже – мембранозный или фибропластический.

Нефротический синдром при волчаночном нефрите менее выражен, менее склонен к рецидивированию и не имеет такого неблагоприятного прогностического значения, как при брайтовом нефрите.

НС может быть первым и даже единственным проявлением СКВ. В большинстве же случаев он развивается на фоне уже существующего заболевания. По данным В.А. Насоновой, НС развивается через 6 месяцев – 7 лет от начала болезни, обычно во время одного из обострений. В последние годы НС стал встречаться чаще. И.Е. Тареева отметила его у 30% больных СКВ, особенно часто он наблюдается среди молодых женщин.

Установление причины развития НС при развернутой клинической картине не представляет трудности. Классический вариант дебюта СКВ: у молодой женщины повышается температура, развивается артрит мелких суставов, поражается кожа, выявляется анемия, ускоренная СОЭ, лейкопения, серозиты. Заболевание протекает с обострениями и через некоторое время в моче появляется протеинурия с формированием в дальнейшем НС.

Для того, чтобы связать развившийся НС с СКВ, необходимо учитывать весь спектр клинических проявлений и диагностические критерии СКВ, разработанные Американской ревматологической ассоциацией (табл. 5).

Диагностические критерии СКВ Американской ревматологической ассоциации

<i>Симптом</i>	<i>Характеристика</i>
Высыпания на скулах (люпоидная «бабочка»)	Фиксированная эритема (плоская или приподнятая) на скуловых выступах, имеющая тенденцию к распространению к носогубной зоне
Дискоидная сыпь	Эритематозные приподнимающиеся бляшки с прилегающими чешуйками и фолликулярными пробками; на старых очагах могут быть атрофические рубцы
Фотодерматит	Кожная сыпь, возникающая в результате воздействия на кожу солнечного света (в анамнезе или по наблюдению врача)
Эрозии и язвы в ротовой полости	Изъязвления полости рта или носоглотки, обычно безболезненные (должен зарегистрировать врач)
Артрит	Не эрозивный артрит двух и более периферических суставов, проявляющийся болезненностью, отёком и выпотом
Серозиты	а) Плеврит: плевральные боли, шум трения плевры и/или наличие плеврального выпота. б) Перикардит, подтвержденный эхокардиографией, или выслушиваемый врачом шум трения перикардита.
Поражение почек	а) Стойкая протеинурия более 0,5 г/сут. б) Цилиндры (эритроцитарные, канальцевые, гранулярные, смешанные). в) Гематурия.
Поражение ЦНС	а) Судороги – при отсутствии других возможных причин (приёма лекарств или метаболических нарушений - уремии, кетоацидоза, электролитного дисбаланса). б) Психоз – при отсутствии других возможных причин (приёма лекарств или метаболических нарушений – уремии, кетоацидоза или электролитного дисбаланса).
Гематологические нарушения	а) Лейкопения менее $4 \cdot 10^9$ / л, зарегистрированная не менее 2 раз. б) Лимфопения менее $1,5 \cdot 10^9$ /л, зарегистрированная не менее 2 раз.

	в) Тромбоцитопения менее $100 \cdot 10^9 / \text{л}$, не связанная с приемом лекарств. г) Гемолитическая анемия с ретикулоцитозом.
Иммунологические нарушения	а) Антитела к нативной (двуспиральной) ДНК в повышенном титре. б) Антитела к Sm. в) Обнаружение антифосфолипидных АТ: • повышение уровня IgG- или IgM-АТ к кардиолипину; • обнаружение волчаночного антикоагулянта; • ложноположительная реакция <i>Вассерманна</i> в течение как минимум 6 мес при подтвержденном отсутствии сифилиса с помощью реакции иммобилизации бледной трепонемы и теста флюоресцентной абсорбции трепонемных АТ.
Антинуклеарные АТ	Повышение их титра, выявленное методом иммунофлюоресценции или сходным методом, при отсутствии приёма ЛС, вызывающих волчаночноподобный синдром

При наличии 4 критериев диагноз СКВ считается достоверным. Наличие меньшего числа критериев не исключает СКВ.

Известно, что НС может быть первым и единственным проявлением СКВ, и в этом случае диагностическая задача значительно осложняется. В установлении причины НС существенную помощь могут оказать лабораторные исследования: обнаружение LE-клеток, АНФ, антител к нативной ДНК. Результаты пункционной биопсии почек сами по себе не имеют решающего значения, но иногда могут помочь в выявлении причины нефротического синдрома. Такие морфологические проявления, как «проволочные петли», гематоксилиновые тельца, кариорексис, встречаются и при других заболеваниях соединительной ткани, но обнаружение их в сочетании с характерными лабораторными признаками СКВ будут свидетельствовать в пользу люпус-нефрита.

Нередко диагноз СКВ устанавливается только при появлении системности поражения.

Развитие НС не характерно для **системной склеродермии (ССД)**, хотя и возможно и относится к редким вариантам хронической склеродермической нефропатии.

У больных с ССД в связи с активным использованием Д-пенициллина описаны случаи нефротоксической почки как одного из

серьезных осложнений терапии, требующего немедленной отмены препарата. Клинически D-пеницилламиновая токсическая нефропатия проявляется НС с большой протеинурией до 20-46 %. В большинстве наблюдений отмена D-пеницилламина приводила к обратному развитию клинических и морфологических проявлений нефропатии. А у ряда больных наряду с отменой препарата потребовалось назначение ГК, иммуносупрессантов, экстракорпоральной терапии.

Развитие НС возможно при дермато-полимиозите, но встречается крайне редко.

НС встречается у больных с **системными васкулитами**. НС диагностируется у 14,5% больных **геморрагическим васкулитом Шенлейна-Геноха** (Тареева И.Е.). Причиной развития данного заболевания являются инфекции, особенно вирусные, в том числе вирусы гепатита В и С, различные бактерии, лекарственная непереносимость, пищевые аллергены, а также генетически детерминированные особенности иммунного ответа. Геморрагический васкулит протекает с поражением кожи, суставов, ЖКТ и почек. Поражение других органов встречается редко. Болеют чаще дети и подростки. Болезнь связывают с отложением в сосудистой стенке иммунных комплексов, которые содержат Ig A. Этот же класс иммуноглобулинов обнаруживают при биопсии почки. Фиксация иммунных комплексов на стенках сосудов вызывает внутрисосудистую гиперкоагуляцию. Тромбообразование нарушает микроциркуляцию.

Поражение почек наблюдается почти у 75% больных ГВ. Типично появление признаков поражения почек в первые 4-6 недель болезни на фоне развернутой клинической картины васкулита.

Атипичный вариант ГВ, когда заболевание дебютирует нефритом с последующим (спустя несколько месяцев или даже лет) присоединением кожной (кожно-абдоминальной пурпуры), чаще встречается у взрослых, чем у детей. Такой вариант ГВ может длительно ошибочно трактоваться как первичный (Брайтов) гломерулонефрит.

Вовлечение в процесс почек при ГВ может проявиться изолированной протеинурией, синдромом острого нефрита с отеками и артериальной гипертензией. Нефротический синдром может развиваться как в остром периоде болезни одновременно с пурпурой, болью в животе и суставах, рвотой, диареей, так и в период выздоровления. Нефротический синдром наблюдается в 20-30% случаев поражения почек при ГВ. Массивная протеинурия, отеки, гематурия исчезают через несколько недель или месяцев. Иногда наблюдаются рецидивы НС и переход в ХГН.

Связать развитие НС с ГВ не представляет больших трудностей, если НС развивается в остром периоде болезни на фоне типичных кожных поражений. Значительно труднее выяснить причину возникновения НС, если он появился в периоде выздоровления – исчезновения кожных, суставных проявлений или при недостаточно ярко выраженных признаках поражения кожи, суставов, кишечника.

Нефротический синдром нередко выявляется у больных с **гранулематозом Вегенера**. Для этого заболевания характерно гранулематозное воспаление с вовлечением респираторного тракта и некротизирующий васкулит, поражающий мелкие и средние сосуды (капилляры, венулы, артериолы и артерии), с развитием некротизирующего гломерулонефрита.

В основе гранулематоза Вегенера лежат разнообразные нарушения клеточного и гуморального иммунитета. В сыворотке больных обнаруживают антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА), которые рассматриваются как специфический серологический маркер и вероятный патогенетический фактор заболевания.

Для гранулематоза Вегенера характерна классическая триада поражения (верхние дыхательные пути, легкие и почки) наряду с общими признаками заболевания (лихорадка, суставной синдром, кожные высыпания).

В 2/3 случаев болезнь начинается с поражения верхних дыхательных путей и характеризуется упорным насморком с гнойно-геморрагическим отделяемым, изъязвлением слизистой оболочки, развитием таких осложнений, как перфорация носовой перегородки и седловидная деформация носа. Возможны поражения гортани, трахеи, придаточных пазух носа, а также язвенный стоматит.

Вторым по частоте и диагностической значимости при гранулематозе Вегенера является поражение легких, которое характеризуется множественными билатеральными инфильтратами, склонными к распаду и формированию тонкостенных полостей. У половины больных поражение легких протекает бессимптомно и выявляется при обследовании легких.

Поражение почек – это третье типичное проявление гранулематоза Вегенера, выявляется у 2/3 больных. Для гломерулонефрита при данном заболевании характерны быстро прогрессирующее течение, морфологическая картина фибриноидного некроза стенки капилляров клубочков и экстракапиллярной пролиферации с образованием полулуний, малое содержание или полное отсутствие иммунных депозитов.

Признаки поражения почек при гранулематозе Вегенера обычно выявляются вслед за язвенно-некротическими изменениями верхних дыхательных путей и распадающимися инфильтратами легких. При быстро прогрессирующем варианте гломерулонефрита симптомы поражения всех трех систем могут возникать одновременно. Нефропатия при гранулематозе Вегенера характеризуется более или менее выраженным мочевым синдромом с протеинурией до 3 г и более белка в сутки, микрогематурией, изредка макрогематурией. Нефротический синдром при поражении почек выявляется у 16% больных.

Подтверждением диагноза может служить гистологическое исследование слизистой оболочки носа или носоглотки, ткани орбиты, легкого, почки, а также обнаружение в сыворотке крови АНЦА.

Одновременное поражение почек с развитием НС и легких в сочетании с поражением кожи наблюдается при **микроскопическом полиартериите (МПА)**. МПА – это системный некротизирующий васкулит, ассоциированный с АНЦА. При этом заболевании поражаются мелкие сосуды. Патологический процесс распространяется на многие органы и системы, но наиболее выраженные изменения наблюдаются в легких, почках и коже. Заболевание дебютирует преимущественно с лихорадки, слабости, похудания, миалгий, артралгий или артрита. Поражения кожных покровов весьма полиморфны. Может быть петехиальная сыпь, как при геморрагическом васкулите, или язвенно-некротические изменения.

Однако основными клиническими проявлениями является легочно-почечный синдром. Развивается некротизирующий легочный капиллярит с одышкой, болями в грудной клетке, кровохарканьем и возможным тяжелым легочным кровотечением. Рентгенологически в легких обнаруживаются двусторонние инфильтраты в средних и нижних долях в виде альвеолярных или альвеолярно-интерстициальных изменений без распада в отличие от гранулематоза Вегенера.

Поражение почек встречается при МПА у 90-100% больных. По данным Е.Н Семенковой поражение почек наблюдается у всех больных МП, у 22% больных ею диагностирован нефротический синдром. Особенностью ГН при МПА по сравнению с другими некротизирующими васкулитами является высокая частота (более 50%) быстро прогрессирующих форм.

Клиническими особенностями быстро прогрессирующего течения нефрита при МПА являются олигурическая ОПН (почти у половины больных) и нефротический синдром разной степени выраженности с более поздним обратным развитием по сравнению со снижением креатинина сыворотки и гематурии при проведении иммуносупрессивной терапии.

У половины больных МПА в среднем через 11 месяцев после появления первых признаков нефропатии диагностируется АГ. Типична мягкая и умеренная АГ.

Характерной особенностью поражения почек при МПА является быстрое развитие ХПН. Диагноз МПА основывается на клинической картине, данных иммунологического (определение АНЦА) и морфологического исследований.

К развитию нефротического синдрома изредка может приводить **узелковый полиартериит (УП)** – системный некротизирующий васкулит, при котором происходит поражение артерий среднего и мелкого калибра с образованием аневризм и вовлечением в патологический процесс различных органов и систем. Поражение почек при узелковом полиартериите составляет от 60 до 80% и в большинстве случаев определяет прогноз заболевания. По современным представлениям для классического УП характерно преобладание васкулита артерий среднего калибра и минимальные изменения клубочков. Однако по данным Е.Н. Семенковой на аутопсии в

почках наряду с поражением сосудов среднего калибра в подавляющем большинстве случаев выявлялись изменения клубочков.

Главный клинический симптом тяжелого почечного васкулита и множественных инфарктов почек – артериальная гипертензия, которая нередко принимает характер злокачественной и может приводить к левожелудочковой недостаточности, внезапной слепоте, энцефалопатии. Протеинурия при этом не велика или отсутствует.

У части больных при УП развивается быстро прогрессирующее поражение почек, морфологически выявляется ГН с полулуниями. Клинически при этом может наблюдаться нефротический синдром.

Диагноз УП часто представляет известные трудности в связи с неспецифическим характером клинических проявлений (лихорадка, миалгии, потеря массы тела, желудочно-кишечные расстройства, кожные высыпания). Обнаружение маркеров HBV, развитие множественных мононевритов, АГ, наличие лейкоцитоза, ускоренной СОЭ позволяют заподозрить УП. Диагноз УП ставится на основании клинических данных, но желательно морфологическое подтверждение васкулита. Для этого проводят биопсию пораженных тканей (кожа, мышцы, бедренный нерв, яички, почки). Если невозможно провести биопсию, то показана ангиография почек, желудка, тонкого кишечника.

НС редко может развиваться при **синдроме Гудпасчера** – заболевании, при котором поражаются почки и легкие. СГ не относится к системным васкулитам и для него не характерны признаки системности – поражение кожи, суставов, мышц, периферической и ЦНС, это изолированный легочно-почечный синдром. СГ – аутоиммунное заболевание, характеризующееся присутствием АТ к коллагену IV типа (антиген Гудпасчера). Указанный АГ входит в состав базальной мембраны почечных клубочков и альвеолярной мембраны.

Диагностическими признаками СГ являются:

- рецидивирующие альвеолярные кровотечения (кровохарканье, гемосидероз, анемия), одышка;
- экстракапиллярный ГН (гематурия, нефротический синдром и быстро нарастающая почечная недостаточность);
- АТ к БМК.

НС может развиваться у больных СД. Наличие у больных СД НС свидетельствует о далеко зашедших морфологических изменениях в почках, а именно о диабетическом гломерулосклерозе.

Вместе с нейропатией и ретинопатией нефропатия относится к наиболее тяжелым проявлениям распространенной диабетической микроагиопатии. Диабетическая нефропатия у ряда больных определяет прогноз, особенно у лиц, страдающих СД 1 типа. Частота выявления диабетической нефропатии находится в тесной зависимости от длительности СД и колеблется от 40 до 50% у больных СД 1 типа и от 15 до 30% у больных СД 2 типа. Опасность этого осложнения состоит в том, что

развиваясь достаточно медленно и постепенно, диабетическое поражение почек долгое время остается незамеченным, поскольку клинически не вызывает у больного ощущения дискомфорта. И выявляется только уже на стадии выраженной патологии почек, когда радикально помочь больному не представляется возможным. Поэтому основная задача врача-терапевта, эндокринолога или нефролога заключается в своевременной диагностике диабетической нефропатии и проведении адекватной патогенетической терапии этого осложнения.

Современная классификация диабетической нефропатии (по Mogensen С. Е.) представлена в таблице 6.

Таблица 6

Стадии развития диабетической нефропатии

Стадия ДН	Клинико-лабораторная характеристика	Сроки развития
1. Гиперфункция почек	- увеличение СКФ (> 140 мл/мин); - увеличение ПК; - гипертрофия почек; - нормоальбуминурия (< 30 мг/сут).	Развивается в дебюте сахарного диабета
2. Стадия начальных структурных изменений ткани почек	- утолщение базальных мембран - капилляров клубочков; - расширение мезангиума; - сохраняется высокая СКФ; - нормоальбуминурия.	2-5 лет от начала диабета
3. Начинающаяся нефропатия	- микроальбуминурия (от 30 до 300 мг/сут); - СКФ высокая или нормальная; - нестойкое повышение АД;	5-15 лет от начала диабета
4. Выраженная нефропатия	- протеинурия (более 500 мг/сут); - СКФ нормальная или умеренно сниженная; - артериальная гипертензия.	10-25 лет от начала диабета

5. Уремия	- снижение СКФ < 10 мл/мин; - артериальная гипертензия; - симптомы интоксикации.	Более 20 лет от начала диабета или 5-7 лет от появления протеинурии
-----------	---	---

Примечания:

СКФ - скорость клубочковой фильтрации

ПК - почечный кровоток

Первые три стадии диабетической нефропатии не диагностируются при стандартном обследовании больного, однако только эти стадии являются обратимыми при своевременно начатом лечении. Появление протеинурии - первого рутинного лабораторного признака диабетической нефропатии - свидетельствует уже о глубоком и необратимом поражении почек. Именно на этой стадии нефропатии у 10-15% больных выявляется НС. При СД НС обычно возникает постепенно, имеет все характерные клинико-лабораторные признаки, у части больных отличается рано возникающей резистентностью очень выраженных отеков к мочегонным препаратам. В отличие от НС другой этиологии при диабетической нефропатии с развитием НС обычно снижается СКФ, отеки сохраняются, несмотря на развитие ХПН (что часто наблюдается и при амилоидозе).

Инфекционный эндокардит также может служить причиной развития НС. При ИЭ возможны различные варианты поражения почек: очаговый и диффузный гломерулонефрит, инфаркт почки, инфекционно-токсическая нефропатия, двухсторонний кортикальный некроз, амилоидоз почек. НС может быть клиническим проявлением диффузного гломерулонефрита или амилоидоза.

Диффузный иммунокомплексный ГН встречается при вторичном ИЭ в 20% случаев, при первичном – в 1,5-2 раза чаще. Он развивается у большинства больных спустя 3-6 мес от начала заболевания. В 14-30% случаев диффузного гломерулонефрита развивается НС, который имеет клинические проявления и лабораторные изменения идентичные нефротическому варианту хронического гломерулонефрита. У больного имеются массивные отеки, в том числе полостные, суточная протеинурия более 3,5 граммов, гипо- и диспротеинемия, гиперлипидемия, гиперкоагуляция. Стойкая артериальная гипертензия не характерна, тем не менее, повышение диастолического давления возможно за счет развития диффузного гломерулонефрита. Считают, что подобное поражение почек обладает «жаропонижающим» действием. Снижение температуры на фоне нефротического синдрома не является признаком эффективности проводимой терапии, а характеризует неблагоприятное развитие событий.

Описаны случаи быстрой положительной динамики вышеописанной симптоматики при адекватной терапии (наличие диффузного гломерулонефрита является показанием к назначению глюкокортикоидов помимо антибиотиков). Данное поражение почек при ИЭ рассматривается как прогностически неблагоприятное. Характерно прогрессирующее течение с падением клубочковой фильтрации и появлением азотемии уже спустя 6-10 мес от дебюта нефрита.

Следует иметь в виду, что первичный ИЭ нередко манифестирует почечной «маской» - остонефритическим или нефротическим синдромом.

Амилоидоз почек развивается в 3-5% случаев на фоне длительного течения ИЭ, недостаточно леченого антибиотиками. Проявляется массивной протеинурией, переходящей в НС с исходом в ХПН.

В последние годы большое внимание уделяется поражению почек, в том числе с развитием НС, **ассоциированному с инфекцией вирусом гепатита В и С.**

Сведения, касающиеся частоты поражения почек в рамках HBV-инфекции, противоречивы. Наибольшее количество сообщений о поражении почек, обусловленном вирусом гепатита В, относится к высокоэндемичным зонам по HBV-инфекции (Китай, Тайвань, Юго-Восточная Азия), где частота инфекции составляет более 5%. В общей структуре ХГН в этих районах частота HBV-ХГН определяется как 70-30%. Описано несколько гистологических вариантов HBV-ХГН. Чаще встречаются мембранозный гломерулонефрит у детей, мезангиокапиллярный и мезангиопролиферативный гломерулонефрит у взрослых.

Клиническая картина ГН, ассоциированного с HBV, различается у детей и взрослых. У детей часто выявляют нефротический синдром, сочетающийся иногда с микрогематурией. Почечную недостаточность отмечают редко; поражение печени клинически мало выражено. Течение гломерулонефрита у большинства детей доброкачественное: у 50% наблюдается спонтанная ремиссия, однако у 15-20% больных ГН персистирует или имеет прогрессирующее течение.

У взрослых больных клинически обычно наблюдают нефротический синдром и микрогематурию, у половины больных артериальную гипертензию, у 20% - нарушение функции почек. Поражение почек у взрослых чаще сочетается с поражением печени – при биопсии печени выявляют картину хронического активного гепатита, отмечают также повышение aminотрансфераз без анамнеза гепатита. Ассоциированный ГН может быть и единственным проявлением хронической HBV-инфекции и доминировать в клинической картине, тогда как поражение печени долгое время протекает скрыто.

Основным типом поражения почек при HCV-инфекции считают криоглобулинемический мезангиокапиллярный гломерулонефрит (МКГН), который является одним из признаков криоглобулинемического васкулита. Во многих исследованиях выявлена связь между инфекцией вирусом

гепатита С и развитием эссенциального криоглобулинемического васкулита (ЭКВ).

Криоглобулинемический МКГН развивается чаще у лиц старше 40 лет, преимущественно у женщин, через 3-4 года после первых проявлений ЭКВ. У отдельных больных клинические признаки поражения почек могут возникать одновременно с другими системными проявлениями ЭКВ (кожной пурпурой, полиартралгиями, синдромами Шегрена и Рейно, абдоминальными болями, легочными геморрагиями). Клинически криоглобулинемический МКГН в 20% случаев проявляется нефротическим синдромом.

В дифференциальной диагностике имеет значение обнаружение в сыворотке крови криоглобулинов, маркеров HCV, РФ, снижение уровня компонентов комплемента при нормальной концентрации C_3 . Для более точного отграничения ГН, ассоциированного с вирусом гепатита С, от других типов нефрита важное значение имеет определение HCV-антигенов в клубочках почек с помощью моно- и поликлональных антител.

2.9 Формулировка диагноза

При формулировании диагноза термин «нефротический синдром» занимает место после основной нозологической формы. Общая структура диагноза:

1. Основное заболевание, приведшее к развитию НС.
2. Клинический или клинико-морфологический вариант поражения почек.
3. Активность заболевания.
4. Функция почек.
5. Осложнения.

2.10 Примеры формулировки диагноза

1. Хронический гломерулонефрит нефротического типа (мезангиопролиферативный) с сохраненной функцией почек, персистирующий вариант.
2. Хронический остеомиелит бедра, вторичный амилоидоз с поражением почек – нефротический синдром с начальными признаками хронической почечной недостаточности.
3. Системная красная волчанка подострого течения с поражением почек (активный волчаночный нефрит, упорный нефротический синдром, артериальная гипертония); поражением суставов, кожи (рецидивирующая эритема лица).

2.11 Лечение

Уточнение этиологии нефротического синдрома имеет важное практическое значение, поскольку этиологический принцип лечения, безусловно, является наиболее прогрессивным. Устранение причинного фактора (элиминация антигена) – борьба с инфекцией, радикальное удаление очага хронического нагноения, опухоли – может уже само по себе вызвать обратное развитие нефротического синдрома даже при амилоидозе. К сожалению, в большинстве случаев этиологический принцип терапии не возможен, в связи с чем, важную роль играет решение вопроса о проведении патогенетического и симптоматического лечения. Для выбора метода лечения необходимо уточнить активность иммунных механизмов и определить функциональное состояние почек.

Режим и диета

Режим больного НС в стационаре не должен быть крайне ограниченным. Он должен включать ЛФК, дозированные двигательные нагрузки, гигиену кожи, санацию очагов инфекции.

Диета при нормальной функции почек «бессолевая» (потребление хлорида натрия до 3 г/сут, а при выраженных отеках до 1-2 г/сут). Следует максимально исключить продукты, богатые солью, вплоть до замены питьевой воды дистиллированной. Ограничение натрия особенно важно при быстром нарастании отеков. При длительном нефротическом синдроме, когда протеинурия и отеки остаются месяцами, употребление натрия можно расширить, особенно при применении мощных диуретиков.

Если развивается почечная недостаточность и отеки уменьшаются, важно рекомендовать больному увеличить прием соли, так как дефицит соли может утяжелить почечную недостаточность.

В целом объем жидкости за сутки не должен превышать объем выделенной мочи более чем на 200 мл.

При лечении кортикостероидами следует ограничить прием сахара.

Диета при нормальной функции почек должна содержать физиологическое количество животного белка (1 г на 1 кг массы тела). Большие белковые нагрузки приводят к усугублению протеинурии и гипоальбуминемии и к угнетению фибринолитической системы крови. Внутривенное введение различных белковых растворов не может уменьшить гипопроteinемию и нередко лишь усиливает протеинурию.

Необходимо ограничивать животные жиры, а использовать растительное масло, морские продукты.

Медикаментозная терапия

Медикаментозная терапия НС определяется особенностями нефропатии, а при вторичном НС – нозологической формой основного заболевания.

Медикаментозное лечение должно быть направлено на:

1. уменьшение отеков;
2. патогенетическое лечение основного заболевания;
3. устранение осложнений.

При умеренных отеках, не причиняющих больному неудобств, не следует сразу назначать диуретики. Иногда достаточно ограничить потребление поваренной соли, исключить продукты, богатые солью, или назначить отвары мочегонных трав.

При неэффективности этих мер следует назначить диуретики. Применение диуретиков при НС требует особой осторожности, поскольку даже при массивных отеках ОЦК может быть снижен, форсирование диуреза в этой ситуации приводит к опасному усугублению гиповолемии.

Если нет почечной недостаточности, то можно начинать с тиазидных диуретиков. При их неэффективности или больших отеках рекомендуются петлевые диуретики в постепенно возрастающих дозах – от 40 до 600 мг/сут при пероральном приеме и от 20 до 1200 мг при в/в введении. Применение высоких доз фуросемида необходимо потому, что до 70% фуросемида внутри просвета канальца связывается с профильтровавшимся белком, а это, как известно, ослабляет диуретический эффект препарата. Для усиления мочегонного эффекта фуросемид можно сочетать с другими диуретиками: метолазоном, тиазидами, верошпироном, а также с в/в введением эуфиллина.

При массивных рефрактерных отеках может быть применены бессолевой альбумин, который вводят в/в в дозе 100 мл 20% раствора или реополиглюкин 200-400 мл в сочетании с фуросемидом. Альбумин служит носителем фуросемида к месту его канальцевого действия и способствует восполнению внутрисосудистого объема. Необходимо помнить, что введение альбумина без фуросемида может вызвать тяжелый отек легких у больных с повышенным ОЦК.

При рефрактерности отеков, причиняющих больному боль и очень неприятные ощущения, можно применять слабительные (сорбит, сульфат магнезии).

Антипротеинурическая терапия. Снижение протеинурии является основной целью патогенетической терапии, к которой относятся в первую очередь глюкокортикостероиды, цитостатики и циклоспорин А.

Кортикостероиды применяются в дозе 1-2 мг/кг массы тела в сутки дробно в 2-3 приема (в более высокой дозе в утренние часы) или однократно утром сроком 4-8 недель. Для лечения идиопатического и при системных

заболеваниях быстро прогрессирующего ГН с полулуниями применяется пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 0,5-1,0 г в течение 3 дней.

После подавления активности процесса дозу преднизолона медленно снижают до поддерживающей дозы (10-20 мг). Сроки приема поддерживающей дозы обычно составляют 2 месяца, а при ГН, связанных с системными заболеваниями поддерживающая терапия проводится более длительно, иногда в течение нескольких лет.

Показанием для назначения глюкокортикостероидов является НС без выраженной гипертонии и гематурии при идиопатических гломерулонефритах, морфологические формы – минимальные изменения клубочков, мезангиопролиферативный и мембранозный. Лечение менее перспективно при фокально-сегментарном гломерулосклерозе, мезангиокапиллярном и диффузном фибропластическом ГН.

Кортикостероидная терапия показана при НС, развившемся на фоне системных заболеваний: СКВ, гранулематоз Вегенера, узелкового полиартериита при отсутствии HBV и HCV-инфекции, микроскопического полиартериита, смешанной криоглобулинемической пурпуре и др.

Противопоказаны кортикостероиды при сахарном диабете, сосудистом тромбозе, опухолях и особенно – при амилоидозе.

Из **цитостатических препаратов** при НС применяется антимаетаболит азатиоприн (имуран) и алкилирующий препарат – циклофосфамид, селективные иммунодепрессанты – циклоспорин А, такролимус и микофенолат-мофетил. Доза азатиоприна и циклофосфамида 2-4 мг/кг массы тела в сутки. Длительность курса 6-12 месяцев. В последние годы широко используется внутривенная пульс-терапия циклофосфамидом. Для профилактики цитопенических осложнений цитостатики применяются вместе с кортикостероидными гормонами.

Цитостатики применяются:

1. при наличии противопоказаний для лечения кортикостероидами;
2. при неэффективности кортикостероидов;
3. при часто рецидивирующем НС, обусловленном БПГН или системными заболеваниями (СКВ, геморрагический васкулит, гранулематоз Вегенера, синдром Гудпасчера, микроскопический полиартериит).

Противопоказания – амилоидоз, беременность, наличие очагов инфекции, цитопении, ХПН без признаков активности заболевания.

Для лечения НС применяют сочетанные схемы лечения, среди которых наиболее распространены схемы лечения глюкокортикоидами и цитостатиками.

Иммуносупрессивная терапия эффективна лишь у части больных с НС; при ее неэффективности показано назначение других препаратов, обладающих **антипротеинурическим** действием.

Это в первую очередь препараты, блокирующие РААС – ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II, оказывающие антипротеинурический эффект, особенно при назначении высоких доз. Применение блокаторов РААС всегда требует мониторинга сывороточных уровней креатинина и калия.

Четким антипротеинурическим действием обладают НПВП, особенно индометацин. Снижение протеинурии при приеме индометацина начинается через несколько дней и быстро прекращается после отмены препарата. У больных с гиповолемией индометацин может снижать СКФ, иногда приводя к развитию ОПН, в связи с чем, в настоящее время применяется редко.

Умеренным антипротеинурическим действием обладают также дипиридомол и гепарин. Гепарин, применяется при НС в дозе 15-40 тыс. ед/сутки, вводится дробно в 3-4 приема подкожно. Адекватность терапии контролируется увеличением времени свертывания крови до 15-20 минут. Курс лечения 6-8 недель.

Показанием для лечения гепарином является НС при:

1. остром гломерулонефрите;
2. хроническом (брайтовом) гломерулонефрите;
3. волчаночном гломерулонефрите;
4. лекарственном нефрите.

Противопоказания для лечения гепарином является НС при:

1. заболеваниях печени;
2. опухолях;
3. ХПН.

Лечение **липидных нарушений** включает диетическое питание, а также применение статинов.

Показания к курортному лечению зависят от основного заболевания и состояния функции почек. Лечение на курортах Байрам-Али, Бухара, Мохихоса проводится больным с НС на почве ХГН без гипертензии и почечной недостаточности. В период ремиссии НС показано лечение на Южном берегу Крыма.

Для уточнения прогноза больного с НС необходимо оценивать:

- прогноз основного заболевания, на фоне которого развился НС;
- вариант течения НС, его длительность и степень выраженности;
- наличие или отсутствие осложнений;
- наличие АГ.

Следует иметь в виду, что возможны и спонтанные ремиссии НС, но у взрослых они очень редки.

Профилактика рецидивов НС – поддерживающее лечение основного заболевания, диспансерное наблюдение, лечение очагов хронической инфекции, предупреждение охлаждения и лечение интеркуррентных инфекций.

