

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»,  
кафедра детских болезней педиатрического факультета



# Нефропатии у детей (синдром Альпорта). Нефротический синдром.

Госпитальная педиатрия  
раздел нефрология

Самохвалова Вера Васильевна, к.м.н., доцент

Волгоград 2020

# Нефропатии

- Нефропатии - заболевания паренхимы почек различной этиологии и патогенеза, одни с преобладанием поражения гломерулярного, другие тубулоинтерстициального аппарата почек, проявляющиеся либо выраженными отеками, гипертензией и мочевым синдромом, либо изолированными изменениями в моче.
- Нефропатии имеют склонность к прогрессированию и нередко сочетаются с патологией мочевыводящей системы.

# Синдром Альпорта

- Синдром Альпорта (СА, синоним: *наследственный нефрит*) – неиммунная генетически детерминированная гломерулопатия, обусловленная мутацией генов, кодирующих коллаген 4 типа базальных мембран, проявляющаяся гематурией и/или протеинурией, прогрессирующим снижением почечных функций, нередко сочетающаяся с патологией слуха и зрения (НГ).
- При СА так же редко наблюдается лейомиоматоз и измененные тромбоциты.
- Коллаген IV типа состоит из гетеротримеров, составленных из комбинаций 6-ти альфа цепей:
  - ❑ альфа 3, 4 и 5 цепи в гломерулярных базальных мембранах (ГБМ);
  - ❑ альфа 1 и 5 цепи в базальной мембране (БМ) капсулы Боумена и дистальной тубулярной БМ.
- Гены COL4A1 и COL4A2 расположены на 13 хромосоме, COL4A3 и COL4A4 – на 2 хромосоме, COL4A5 и COL4A6 – на X хромосоме

# Эпидемиология СА

- Частота СА в популяции составляет 1:5000. Он служит причиной 1% всех случаев хронической почечной недостаточности (ХПН) в Европе. В 2,3% случаев почечная трансплантация проводится больным с СА.
- СА описан у представителей всех рас на всех континентах. Встречается СА очевидно чаще, чем о нем сообщается, в связи с различной пенетрантностью и экспрессивностью гена, мутация которого его обуславливает.
- Частота различных вариантов СА (аутосомно-доминантного и аутосомно-рецессивного) неодинакова в различных популяциях.
- По эпидемиологическим данным в России частота СА среди детской популяции составляла 17:100000 населения. При длительном наблюдении за членами семьи с СА было отмечено, что у женщин пожилого возраста, как и у представителей мужского пола, отмечается снижение функции почек.

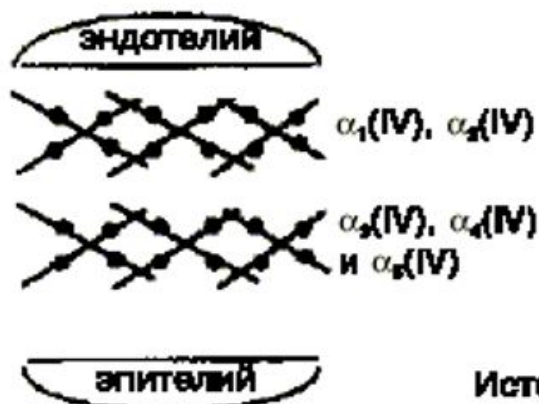
# Классификация СА

Классификация СА в настоящее время проводится по типу наследования:

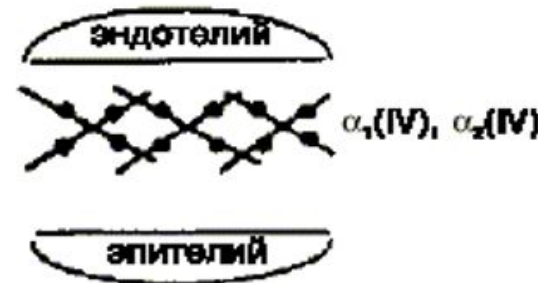
- Х-сцепленный доминантный (классический) 80%;
- аутосомно-рецессивный 15%;
- аутосомно-доминантный 5%.

- При мутации COL4A5 выделяют более тяжелые варианты: делеции, нонсенс или сплайсинг мутации и более легкий вариант – миссенс мутация.
- У лиц мужского пола с X-сцепленным доминантным вариантом SA заболевание имеет прогрессирующее течение: терминальная ХПН развивается у 50% в возрасте до 25 лет, у 90% – в возрасте до 40 лет и почти у 100% в возрасте до 60 лет. При делеции или нонсенс-мутации COL4A5 риск развития терминальной ХПН в возрасте до 30 лет составляет 90%, при сплайсинг мутации – 70%, а при миссенс мутации – 50%. Важность определения типа мутации обосновывается выраженной фенотип-генотипической корреляцией, что важно для прогнозирования сроков оказания помощи (заместительная терапия) этим пациентам. В большинстве случаев сроки развития терминальной ХПН у мальчиков с X-сцепленным доминантным вариантом SA схожи с другими членами семьи мужского пола, что позволяет прогнозировать время наступления терминальной ХПН даже без определения генотипа. У женщин с X-сцепленным доминантным вариантом SA такой взаимосвязи наступления сроков терминальной ХПН не наблюдается, вероятно, из-за X-инактивации. Решение вопроса об активной терапии у женщин с X-сцепленным доминантным вариантом SA зависит от факторов риска прогрессирования: протеинурия, макрогематурия и нейросенсорная тугоухость.
- Аутосомно-рецессивный SA связан с мутацией в обоих аллелях COL4A3 или COL4A4. Генофенотипические корреляции не так выражены, но характерно развитие терминальной ХПН к 30-летнему возрасту.
- Аутосомно-доминантный SA связан с мутацией в COL4A3 или COL4A4 и прогрессирует медленно и мало доказаний для начала терапии в

Нормальная ГБМ



Ранний  
Синдром Альпорта



Истончение базальной мембраны  
(ГБМ, капсула хрусталика)



Гематурия  
и лентиконус

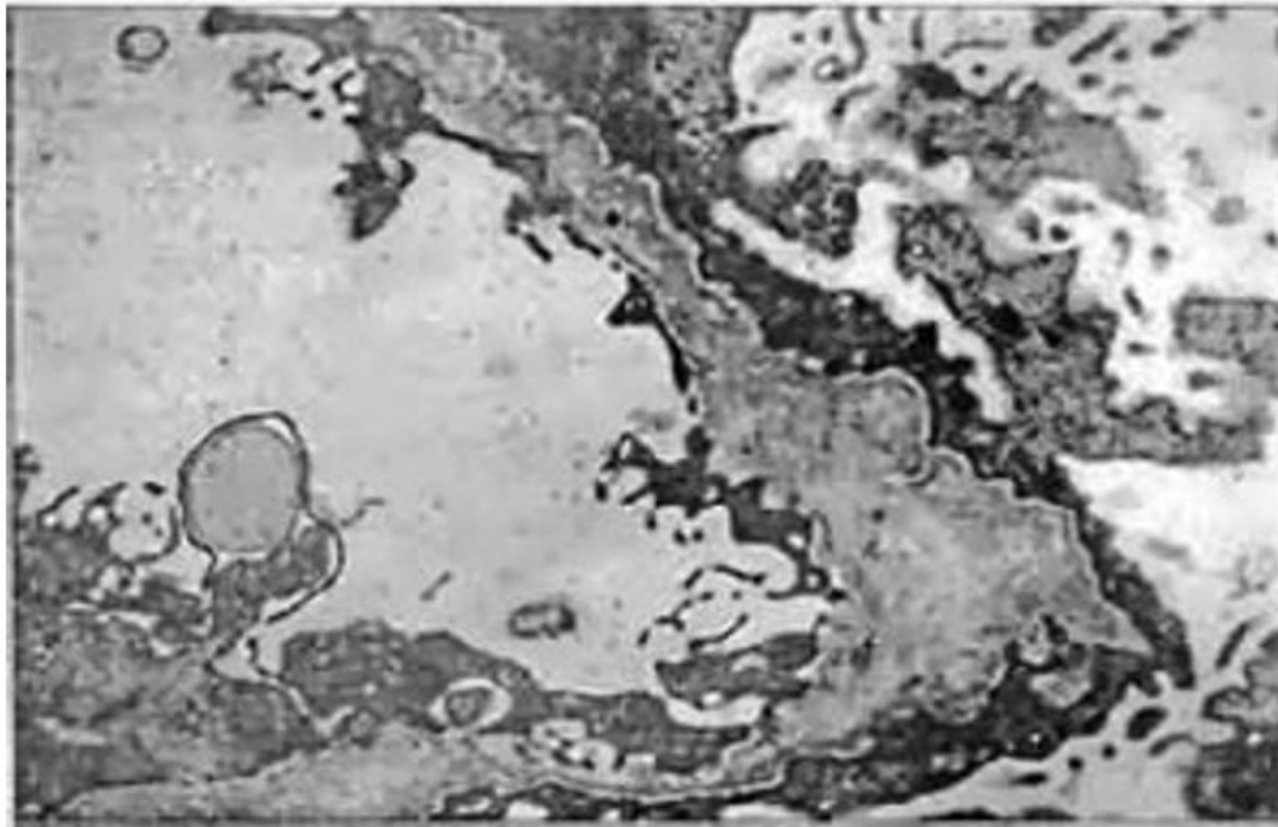
Поздний  
Синдром Альпорта



Утолщение  
и дезорганизация ГБМ



Протеинурия и снижение  
функции почек



- **Полиморфизм ультраструктуры БМ клубочкового капилляра. Участки различной толщины, потеря трехслойности, расслоение и дезорганизация плотной пластины (Lamina densa).**
- **Больной С. 8 лет. Диагноз: синдром Альпорта**



## Выделяют три варианта наследственного нефрита:

**I вариант** - клинически проявляется нефритом с гематурией, тугоухостью и поражением глаз.

**Течение** нефрита прогрессирующее с развитием ХПН.

**Тип наследования** - доминантный, сцепленный с X-хромосомой.

**Морфологически** выявляется нарушение структуры базальной мембраны, ее истончение и расщепление.

**II вариант**- клинически проявляется нефритом с гематурией без тугоухости.

**Течение** нефрита прогрессирующее с развитием ХПН.

**Тип наследования** - доминантный, сцепленный с X-хромосомой.

**Морфологически** выявляется истончение базальной мембраны капилляров клубочков (особенно lamina densa).

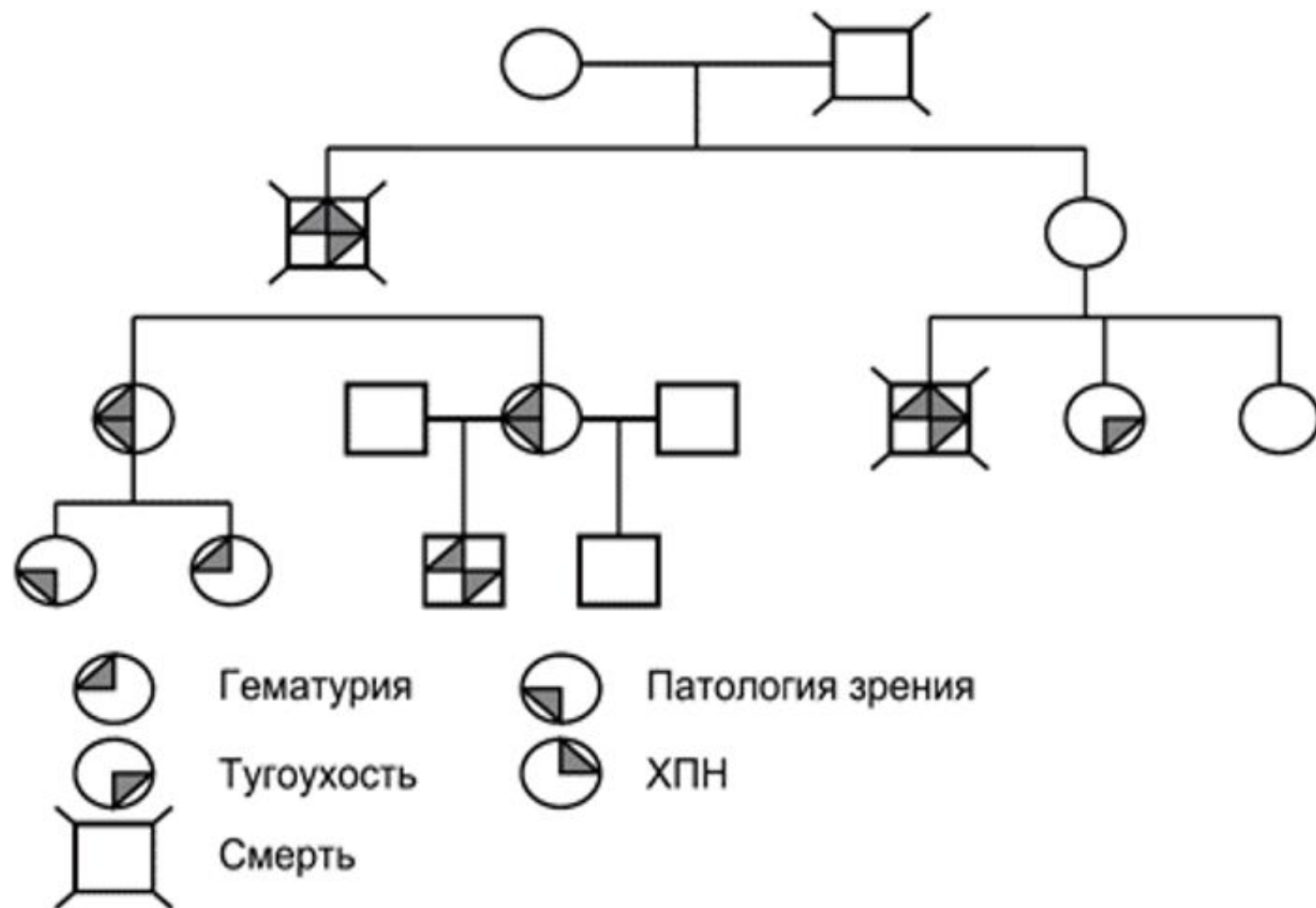
**III вариант** - доброкачественная семейная гематурия.

**Течение** благоприятное, хроническая почечная недостаточность не развивается.

**Тип наследования** - аутосомно-доминантный или аутосомно-рецессивный.

При аутосомно-рецессивном типе наследования у женщин отмечено более тяжелое течение заболевания.

# Фрагмент родословной семьи с синдромом Альпорта



# Клиническая диагностика СА (1)

- Для диагностики СА необходимо присутствие трех из пяти признаков: гематурия или летальный исход от ХПН в семье; гематурия и/или протеинурия в семье; специфические изменения БМ клубочков у больного при электронной микроскопии (ЭМ) биоптата; снижение слуха по данным аудиометрического исследования; врожденная патология зрения.
- Эти критерии обосновывают необходимость тщательного сбора данных о наличии однотипной клинической картины и летальных исходов от ХПН у кровных родственников, проведение электронно-микроскопического исследования нефробиоптатов, тщательное обследование пробанда и родственников для исключения нейросенсорной тугоухости и патологии зрения (наиболее характерно наличие лентиконуса) (НГ).

# Клиническая диагностика (2)

- У всех больных имеется бессимптомная микрогематурия; у девочек и маленьких мальчиков она может возникать периодически. Примерно в 50% случаев через 1-2 дня после респираторной инфекции появляется макрогематурия. У мальчиков часто наблюдается протеинурия, но у девочек она может быть слабой, преходящей или вообще отсутствовать. Ко второму десятилетию жизни протеинурия обычно прогрессирует, преимущественно у лиц мужского пола, нередко превышает 1 г/24ч и может сопровождаться нефротическим синдромом.
- К внепочечным проявлениям СА относятся тугоухость и нарушения зрения. Двусторонняя нейросенсорная глухота, которая никогда не проявляется в ранние сроки после рождения, отмечается у 90% гемизиготных мальчиков с X-сцепленным синдромом Альпорта, у 10% гетерозиготных девочек с X-сцепленным СА и у 67% больных с аутосомно-рецессивным синдромом. Вначале нарушается восприятие звуков высокой частоты, но постепенно больные перестают слышать обычную разговорную речь, и им приходится пользоваться слуховым аппаратом. Глазные нарушения выявляются у 30-40% больных с X-сцепленным СА и включают передний лентиконус (смещение центральной части хрусталика в переднюю камеру глаза), крапинки на желтом пятне и эрозии роговицы.
- В редких случаях наблюдается лейомиоматоз пищевода, трахеи, бронхов и женских наружных половых органов, а также изменение тромбоцитов. Лейомиоматозом называется патологический процесс, характеристиками которого являются пролиферация гладких волокон мышц, в тканях и органах, которые содержат в норме гладкомышечную ткань.

# Диагностика СА (3)

- При аутосомно-рецессивных формах СА, а так же в части случаев аутосомно-доминантных, в том числе и при Х-сцепленных формах заболевания, этих признаков недостаточно и необходимо проведение молекулярно-генетического исследования (НГ).
- Электронно-микроскопическими критериями диагностики являются: истончение БМ, особенно ее средней пластинки lamina densa, одновременно наблюдается расщепление БМ и появление ее слоистости. При ЭМ биоптата почки одновременно с тонкими ГБМ выявляются утолщенные ГБМ с участками просветления, напоминающие пчелиные соты. БМ теряют свою структуру, внутри них появляются скопления тонкогранулярного вещества. По мере дальнейшего прогрессирования болезни происходит тяжелая деструкция ГБМ с ее дальнейшим утолщением и дистрофией (НГ).
- Гематурия является наиболее ранним признаком СА. Микроальбуминурия, а в последующем протеинурия, выявляется в более поздний период и ее выраженность определяет скорость прогрессирования заболевания (НГ).
- Интерстициальный фиброз, как и при других гломерулопатиях, играет важную роль в прогрессировании СА. Поэтому меры направленные на предупреждение формирования и прогрессирования интерстициального фиброза при СА необходимо начинать в детском возрасте (НГ).

# Дифференциальная диагностика СА

## ***С гематурической формой приобретенного гломерулонефрита.***

Приобретенный гломерулонефрит имеет чаще острое начало, период 2-3 нед после перенесенной инфекции, экстраренальные признаки, в том числе гипертензию с первых дней (при наследственном нефрите, напротив, гипотония), снижение клубочковой фильтрации в начале заболевания, отсутствие нарушения парциальных канальцевых функций, тогда как при наследственном они присутствуют.

Приобретенный гломерулонефрит протекает с более выраженной гематурией и протеинурией, с увеличенной СОЭ.

Диагностическое значение имеют типичные изменения гломерулярной базальной мембраны, свойственные наследственному нефриту.

# Лечение СА

- Мальчикам с СА, связанным с мутацией COL4A5, которые имеют делецию, нонсенс или сплайсинг мутацию или имеют в семье случаи развития терминальной ХПН до 30 летнего возраста должна проводиться более ранняя и активная терапия снижающая протеинурию, что позволяет предотвратить повреждение эпителиальных клеток почечных канальцев и их атрофию и предупреждает развитие интерстициального фиброза (НГ).
- Цель антипротеинурической терапии снижение протеинурии менее 0,5 мг/мг креатинина или на 50%, если начальное значение протеинурии менее 1,0 мг/мг креатинина (НГ).
- Первой линией антипротеинурической терапии СА являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ). Используют рамиприл в дозе 1-2 мг/м<sup>2</sup> /24ч, эналаприл в дозировке вдвое выше (2-4 мг/м<sup>2</sup> /24ч), лизиноприл, фозиноприл, квинаприл в дозировке вчетверо выше (4-8 мг/м<sup>2</sup> /24ч) (НГ).
- Второй линией антипротеинурической терапии СА являются блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА). Используют лозартан в дозе 12,5 мг/м<sup>2</sup> /24ч, удваивая дозу каждые 3 месяца до достижения максимальной дозы (при отсутствии побочных эффектов) 50 мг/м<sup>2</sup> /24ч., ирбисартан – тройная доза лозартана (37,5 мг/м<sup>2</sup> /24ч), вальсартан – 1,5 доза лозартана (18,75 мг/м<sup>2</sup> /24ч) (НГ).

# Осложнения терапии СА

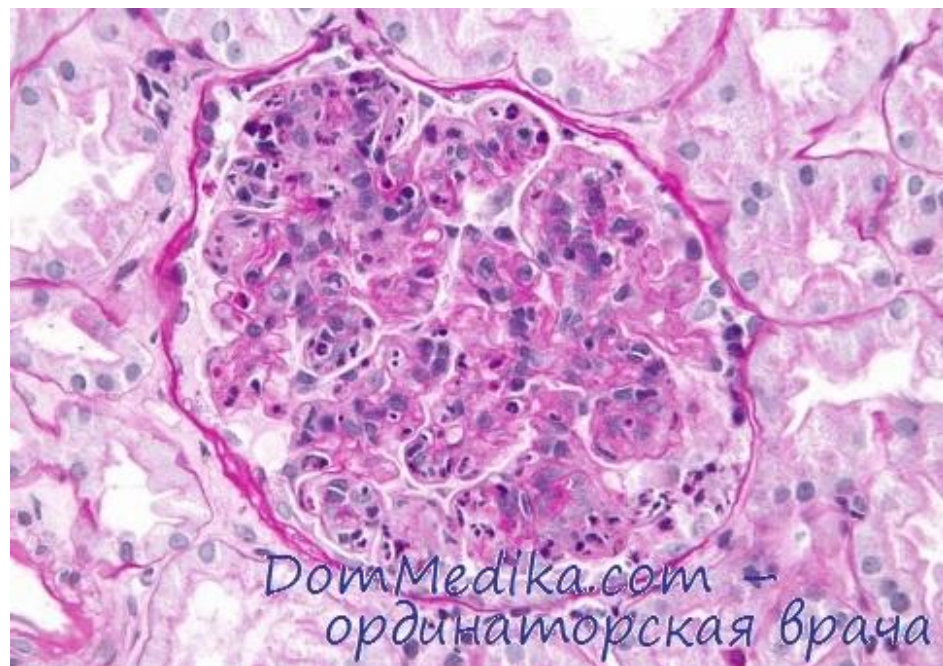
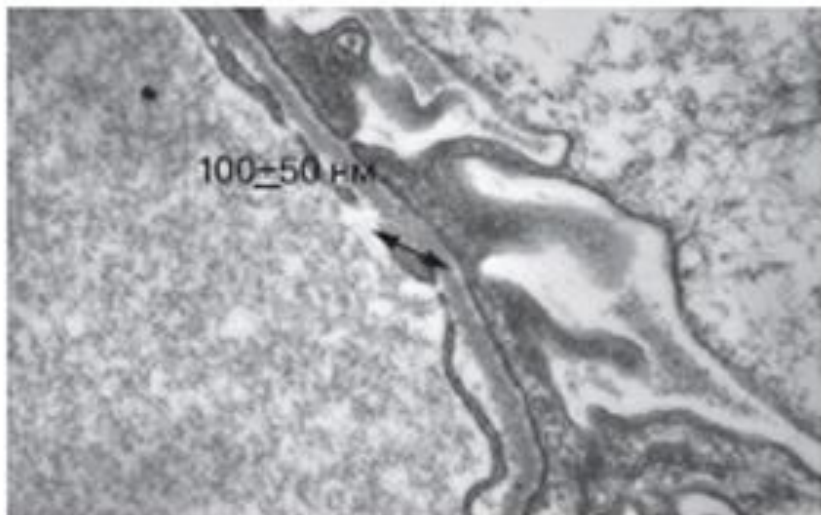
- Лечение проводится под регулярным контролем уровня калия. Повышение его уровня может быть связано с действием иАПФ или БРА и требует снижения дозы препарата на 50%, а при персистенции гиперкалиемии – полная отмена терапии. В терминальной стадии ХПН выполняют гемодиализ или трансплантацию почки. Примерно у 5% больных, перенесших трансплантацию почки, развивается нефрит, обусловленный антителами к базальной мембране клубочков, главным образом у лиц мужского пола с X-сцепленным синдромом, у которых ХПН достигает терминальной стадии до 30-летнего возраста.



# Болезнь тонких базальных мембран

- **Доброкачественная семейная гематурия** (болезнь тонких базальных мембран) - наследственное заболевание, его основной признак - истончение базальной мембраны клубочка.
- В отличие от синдрома Альпорта, доброкачественная семейная гематурия протекает благоприятно и не приводит к развитию почечной недостаточности.
- Этиология и патогенез заболевания изучены плохо.
- **Клиническая картина.** Заболевание проявляется во взрослом возрасте. Основным симптомом - рецидивирующие протеинурия и гематурия.
- **Патоморфология.** Макроскопически почки не имеют характерных изменений. Изменений в клубочках обычно не определяют, в эпителии канальцев - вакуоли, содержащие белок и липиды. Иммуногистохимически иммуноглобулины и комплемент не обнаруживают. Гломерулярная базальная мембрана истончена, её трёхслойность сохранена.
- **Исходы и осложнения.** Прогноз благоприятный, продолжительность жизни не уменьшена, почечная недостаточность не развивается.

# БТБМ и СА



# Нефротический синдром

- **Нефротический синдром (НС)** – клинико-лабораторный симптомокомплекс, характеризующийся протеинурией (>50 мг/кг/сут или > 40 мг/м<sup>2</sup> /час, т.е. 2,5 г/сут и более), гипоальбуминемией (<25 г/л), диспротеинемией, гиперлипидемией, отеками, в том числе полостными.

# Этиопатогенез

- Нефротический синдром может быть **первичным** (при изолированном поражении почек) и **вторичным** (в составе системных заболеваний, на фоне инфекций). Выделяют также нефротический синдром, связанный с генетической патологией.
- **Основной механизм** возникновения - увеличение проницаемости клубочкового фильтра для белка вследствие функционального или структурного повреждения.
- В результате потери белка с мочой развивается гипопротеинемия и гипоальбуминемия, ведущие к падению онкотического давления плазмы с развитием отеков.
- Нефротический синдром у большинства детей является идиопатическим. Патогенез протеинурии при идиопатическом нефротическом синдроме с минимальными изменениями, наиболее часто встречающимся у детей, до конца не изучен. Наиболее признана гипотеза о повышении гломерулярной проницаемости для белков плазмы в результате воздействия циркулирующих факторов на капилляры гломерул и повреждение «щелевых» диафрагм между отростками подоцитов. Предполагается, что активированные Т-лимфоциты продуцируют лимфокины, которые влияют на проницаемость гломерул для белков плазмы и вызывают протеинурию.

# МКБ-10

- Ежегодная частота возникновения нефротического синдрома составляет 2-7 первичных случаев на 100 000 детского населения, распространённость у детей – 12-16 случаев на 100 000 детской популяции.
- **Нефротический синдром (N04):**
- N04.0 - Нефротический синдром с незначительными гломерулярными нарушениями
- N04.1 - Нефротический синдром при очаговых и сегментарных гломерулярных повреждениях
- N04.2 - Нефротический синдром при диффузном мембранозном гломерулонефрите
- N04.3 - Нефротический синдром при диффузном мезангиальном пролиферативном гломерулонефрите
- N04.4 - Нефротический синдром при диффузном эндокапиллярном пролиферативном гломерулонефрите
- N04.5 - Нефротический синдром при диффузном мезангиокапиллярном гломерулонефрите
- N04.6 - Нефротический синдром при болезни плотного осадка
- N04.7 - Нефротический синдром при диффузном серповидном гломерулонефрите
- N04.8 - Нефротический синдром с другими изменениями
- N04.9 - Нефротический синдром с неуточненным изменением

# Классификация НС (1)

- **Идиопатический НС** развивается при заболеваниях собственно клубочков почек.
- **Вторичный НС** вызывается многочисленной группой различных заболеваний, которые обуславливают формирование специфической нефропатии (Наследственные заболевания (поликистоз почек, синдром Альпорта, спондилоэпифизарная дисплазия, болезнь Фабри, синдром Марфана и пр.); ревматические болезни (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.); болезни вирусной этиологии (гепатит В и С, цитомегаловирусная инфекция, ВИЧ-инфекция); болезни бактериальной этиологии (септический эндокардит; пневмония, абсцессы, бронхоэктазы, остеомиелит; туберкулёз, сифилис).

# Классификация НС (2)

- В зависимости от ответа на стандартный курс терапии преднизолоном нефротический синдром принято делить на стероидчувствительный и стероидрезистентный.
- **Стероидчувствительный НС** - как правило, это дети с болезнью минимальных изменений (БМИ); ремиссия достигается в течение 2-4 недель, еще у части пациентов - к 6-8 неделе и только у 4% - через 12 недель от начала лечения:
  - *стероидчувствительный, нерецидивирующий* после однократного курса стероидной терапии с достижением полной длительной ремиссии;
  - *стероидчувствительный, нечасто рецидивирующий* - после достижения ремиссии по окончании первого курса стероидной терапии рецидивы отмечаются реже, чем 2 раза в 6 месяцев;
  - *стероидчувствительный, часто рецидивирующий* - после достижения ремиссии рецидивы - не реже 2 раз в 6 месяцев;
  - *стероидчувствительный стероидзависимый* - рецидив развивается при снижении дозы преднизолона или не позднее, чем через 2 недели после отмены препарата;
  - *позднечувствительный* - ремиссия развивается через 8-12 недель от начала стероидной терапии.
- **Стероидрезистентный НС** - отсутствие ответа (ремиссии) на 8-недельный курс преднизолона

# Диагностика НС (1)

- **Жалобы и анамнез.** Жалобы на появление отеков и уменьшение количества мочи. Первым клиническим симптомом, заметным для больного и окружающих, являются отеки. Они могут развиваться постепенно или же стремительно, достигнув степени анасарки
- **Физикальное обследование.** Периферические отеки выявляются в области век, лица, поясничной области и половых органов, могут распространяться на всю подкожную клетчатку, растягивая кожу до образования *striae distensae*. В это время у больных могут образовываться транссудаты в серозные полости: одно- или двусторонний гидроторакс, асцит, гидроперикард; возможно развитие отека легких.
- При обследовании пациента обязательно рекомендуется измерение артериального давления, которое может быть повышено у детей с активной стадией нефротического синдрома.



# Диагностика НС (2)

- **Рекомендуется определение белка в общем анализе мочи**
- **Рекомендуется определение суточной экскреции белка с мочой**

Диагностически значимой для нефротического синдрома является протеинурия  $>50$  мг/кг/сут или  $>40$  мг/м<sup>2</sup> /сут, т.е. 2,5 г/сут и более. При невозможности определения суточной экскреции белка для уточнения степени протеинурии может быть использовано определение отношения уровня экскретируемого белка к креатинину в разовой порции мочи. Этот коэффициент достоверно коррелирует с уровнем суточной протеинурии/1,73м<sup>2</sup> .
- **Рекомендуется определение эритроцитов и лейкоцитов в анализе мочи.** Гематурия не характерна для нефротического синдрома, но может сопровождать его, являясь признаком пролиферативных вариантов гломерулонефрита, наследственного нефрита и т.д., может быть разной степени выраженности – от умеренной до макрогематурии, лейкоцитурия также могут присутствовать у детей с нефротическим синдромом .
- **Рекомендовано проведение биохимического анализа крови (общий белок, альбумин, холестерин, креатинин, натрий, калий, кальций)** Для нефротического синдрома характерны:
  - гипопроteinемия: общий белок крови снижается до 40-30 г/л.
  - гиперлипидемия: наиболее характерно повышение содержания в сыворотке крови холестерина, триглицеридов, а также дислипидемия.

При исследовании биохимического анализа крови следует обращать внимание на уровень креатинина (может быть повышен), что является следствием гиповолемии при нефротическом синдроме, снижение уровня электролитов (гипонатриемия, гипокальциемия).
- **Рекомендовано исследование коагулограммы (фибриноген, уровень антитромбина III в сыворотке крови).** При нефротическом синдроме может повышаться уровень фибриногена, снижаться уровень антитромбина III
- **Рекомендовано исследование общего анализа крови.** Высокая СОЭ является признаком активности нефротического синдрома и гипопроteinемии. Лейкоцитоз может быть следствием как приема кортикостероидных препаратов, так и проявлением бактериальной инфекции, которая часто осложняет течение нефротического синдрома. При почечной недостаточности может развиваться анемия.

# Диагностика (3)

- Измерение АД, в том числе СМАД
- Эхо-КГ для оценки морфометрических параметров сердца и крупных сосудов при отеках, артериальной гипертензии, для выявления гидроперикарда
- ЭКГ для выявления признаков возможных электролитных нарушений
- УЗИ почек (с доплерографией внутрпочечных сосудов)
- Денситометрия поясничного отдела позвоночника или рентгенографии трубчатых костей при длительной терапии глюкокортикостероидами для оценки степени деминерализации костной ткани
- Пункционная биопсия почки по показаниям с последующей световой, и, при необходимости, иммунофлюоресцентной и электронной микроскопией почечной ткани для уточнения морфологии ее повреждения
- Показания к биопсии почки при нефротическом синдроме: стероидрезистентность нефротического синдрома (первичная и вторичная); НС у детей младше 1 года и старше 12 лет; через 2,5-3 года после начала лечения ингибиторами кальциневрина или при снижении функции почек на фоне этой терапии.
- Для уточнения генеза нефротического синдрома рекомендовано назначение дополнительных лабораторных исследований : вирусологические исследования: маркеры вирусов гепатита В, С (при подозрении на вторичный гломерулонефрит, связанный с хроническими гепатитами); иммунологическое исследование крови при подозрении на системные заболевания: анти-ДНК, антинуклеарный фактор (АНФ), С3-фракция комплемента, криоглобулины; исследование уровня Антистрептолизина-О (АСЛ-О) в крови при подозрении на острый постинфекционный гломерулонефрит, молекулярно-генетическое исследование при стероидрезистентном нефротическом синдроме для определения мутации генов нефрина (NPHS1) и подоцина (NPHS2)

# Дифференциальный диагноз

- Проводится между гломерулопатиями, которые могут быть причиной нефротического синдрома.
- **1. Болезнь минимальных изменений (БМИ)** – наиболее частая причина идиопатического нефротического синдрома у детей.
- **2. Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС)** - одна из основных форм стероидрезистентного идиопатического нефротического синдрома, составляет 10–18% случаев среди всех детей с идиопатическим нефротическим синдромом и 45% в целом в структуре стероидрезистентного нефротического синдрома. Диагноз ФСГС устанавливается по результатам биопсии почки.
- **3. Быстро-прогрессирующий гломерулонефрит** морфологически характеризуется формированием полулуний более чем в 50 % клубочков. Клинически заболевание проявляется прогрессированием до конечной стадии хронической почечной недостаточности в течение от нескольких недель до нескольких месяцев.
- **4. Мембранопролиферативный (мезангиокапиллярный) гломерулонефрит (МПГН)** нечастое заболевание у детей, более характерно для подросткового возраста. Нефротический синдром носит стероидрезистентный характер, в большинстве случаев сочетается с гематурией и гипокомплементемией. Выделяют 2 типа МПГН, различающиеся электронно-микроскопически и механизмом активации компонента.
- **5. IgA-нефропатия** – мезангиопролиферативный гломерулонефрит с преимущественным отложением IgA, выявляемым при иммунофлюоресцентной микроскопии. Проявляется, в основном, микрогематурией с протеинурией разной степени выраженности. Характерны эпизоды макрогематурии на фоне острых респираторных инфекций.
- **6. Мембранозная нефропатия** - частая причина идиопатического нефротического синдрома у взрослых (до 50% случаев). У детей наиболее часто встречается вторичная мембранозная нефропатия при системной красной волчанке (СКВ),

# Лечение НС

- Цели терапии:
  1. Снижение активности или достижение ремиссии нефротического синдрома.
  2. Уменьшение влияния факторов прогрессирования нефропатии.
- Немедикаментозное лечение
- Рекомендовано не ограничивать двигательную активность
- В диете рекомендовано поддерживать физиологический уровень потребления белка. Ограничение соли - при наличии отеков и артериальной гипертензии

# Лечение стероидчувствительного нефротического синдрома

- Рекомендовано назначение кортикостероидов (КС): Преднизолон (ж,вк)  
Стандартный курс преднизолонотерапии – пероральный прием преднизолона: 2 мг/кг/день (60 мг/м<sup>2</sup>), максимальная доза – 60 мг/сутки непрерывно в течение 4-6 недель. Далее проводится терапия КС в альтернирующем режиме, т.е. через день в дозе 2/3 от лечебной (1,5 мг/кг/сутки или 40 мг/м<sup>2</sup>, но не более 40 мг/сутки по преднизолону) Длительность альтернирующего режима приема КС составляет 4-6 недель. После завершения этого курса проводят постепенное снижение дозы по 10 мг/м<sup>2</sup> в 7-10 дней до полной отмены. Общая длительность терапии КС должна составлять 4-5 месяцев. *Основные осложнения терапии: экзогенный гиперкортицизм (Синдром Кушинга), остеопения, остеопороз, катаракта, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, задержка роста, артериальная гипертензия, гипокалиемия, стероидный диабет, психотические реакции.*
- При рецидиве нефротического синдрома рекомендовано использовать следующие схемы лечения: стандартный курс КС (преднизолон) как при первом эпизоде. Используется в ситуациях, когда рецидив произошел после длительной ремиссии в отсутствии стероидной терапии (более 6-12 мес.): 2 мг/кг/день (60 мг/м<sup>2</sup>) до достижения ремиссии и сохранения ее в течение 3-х дней, т.е. до получения трех анализов мочи без протеинурии с последующим переходом на альтернирующий режим приема преднизолона в дозе 2/3 от лечебной (40 мг/м<sup>2</sup>) в течение 6 недель.

# Лечение стероидзависимого (СЗНС) и часто рецидивирующего нефротического синдрома (ЧРНС)

*Несмотря на хороший первоначальный ответ на стероидную терапию, в 50% случаев нефротический синдром приобретает часто рецидивирующий, а в 25% - стероидзависимый характер.*

- Для поддержания ремиссии при часто рецидивирующем и стероидзависимом НС рекомендован приём минимальной дозы преднизолона, удерживающей ремиссию, в альтернирующем режиме (при отсутствии побочных эффектов).
- При неэффективности данной схемы рекомендован приём минимальной дозы преднизолона ежедневно в течение 6-12 и более мес.
- При развитии побочных эффектов на фоне проводимой стероидной терапии рекомендовано проводить альтернативную иммуносупрессивную терапию

# Альтернативная иммуносупрессивная терапия

- **Циклоспорин** 4-6 мг/кг/день в 2 приема .Начало терапии после достижения ремиссии в условиях приема КС при переходе на альтернирующий режим их приема. Контроль токсичности и достаточности дозы осуществляется оценкой уровня концентрации Циклоспорина в сыворотке крови, т.е. до утреннего приема дозы, но обязательно через 12 часов после приема вечерней дозы (C0), а также через 2 часа после приема утренней дозы (C2). Длительность терапии не менее 2 лет. Необходимая терапевтическая концентрация ЦСА: C0- 80-120нг/мл; C2- 700-1200 нг/мл. Эффективность до 80-90%. Основные осложнения терапии: нефротоксичность. При снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на 30% дозу ЦСА уменьшают вдвое, при снижении СКФ на 50% - отменяют препарат. При длительности терапии более 2,5-3 лет рекомендуется проведение нефробиопсии для выявления возможных морфологических признаков циклоспориновой токсичности (повреждение эпителия канальцев, склероз интерстиция и стенок артериол). Также среди побочных действий ЦСА – гепатотоксичность, гиперурикемия, гипертрихоз, гиперкалиемия, гипомагниемия, гиперплазия десен
- **Такролимус**, сходен по механизмам действия с Циклоспорином А, назначается в начальной дозе 0,1 мг/кг/сут в 2 приема при косметических побочных эффектах Циклоспорина А или его недостаточной.
- **Микофенолата мофетил** используется при ЦСА - зависимости или ЦСА-токсичности. Препарат назначается в дозе 20-30 мг/кг (1200 мг/м<sup>2</sup> , не более 2000 мг/сут) в 2 приёма. Длительность не менее 12 месяцев. В основном, осложнения терапии минимальные, преимущественно дисфункция ЖКТ; однако, возможно развитие лейкопении – необходим контроль анализа крови, в случае снижение числа лейкоцитов ниже 5,0x10<sup>9</sup> /л, дозу препарата рекомендуется уменьшить. Эффективность до 30-40%.
- **Алкилирующие агенты: Циклофосфамид, Хлорамбуцил** назначаются: - при ЧРНС, - при СЗНС. Доза циклофосфамида составляет 2 мг/кг/день, длительность терапии – 8-12 недель, максимальная кумулятивная доза – 168 мг/кг. Терапия циклофосфамидом проводится только после достижения ремиссии на фоне перорального приёма преднизолона. Доза хлорамбуцила составляет от 0,1 до 0,2 мг/кг/сутки. Длительность курса – 8-12 недель Максимальная кумулятивная доза – 11,2 мг/кг Повторные курсы терапии алкилирующими агентами не рекомендуются. Основные осложнения терапии: цитопения, инфекционные поражения, токсический гепатит, геморрагический цистит. Гонадотоксичность развивается при достижении кумулятивной дозы 250 мг/кг для циклофосфамида и 10 мг/кг для хлорамбуцила. Эффективность не более 30-50%.
- В отдельных случаях по индивидуальным показаниям назначается **Левамизол** в дозе 2,5 мг/кг в альтернирующем режиме в течение 12 месяцев под контролем уровня нейтрофилов крови (контроль нейтропении).
- **Ритуксимаб** - моноклональные антитела к CD20 лимфоцитам) назначается только при неэффективности предшествующих методов лечения и тяжёлых побочных эффектах стероидной и других видов иммуносупрессивной

# Лечение стероидрезистентного нефротического синдрома (СРНС)

*Фокально-сегментарный гломерулосклероз – наиболее частая причина развития СРНС (40-50%) в детском возрасте*

- Рекомендовано констатировать стероидную резистентность после 8 недель стероидной терапии без эффекта

## **Иммunosupрессивная терапия**

- В качестве первоначальной терапии СРНС (после 8-недельного курса преднизолона в терапевтической дозе) рекомендовано назначение Циклоспорина А в течение минимум 6 мес.
- При достижении частичной ремиссии в эти сроки – рекомендуется продлить терапию ингибиторами кальциневрина (за исключением ФСГС) минимум до 12 месяцев. Возможно сочетанное применение с низкой дозой преднизолона.
- При отсутствии эффекта от терапии ингибиторами кальциневрина рекомендовано назначение Микофенолата мофетила.
- Рекомендовано проведение терапии сверхвысокими дозами Метилпреднизолона 30 мг/кг, не более 1000 мг на введение или комбинированной терапии различными иммуносупрессивными препаратами по индивидуальным схемам при недостаточной эффективности предшествующей терапии
- В случае развития рецидива нефротического синдрома после достижения ремиссии при СРНС, рекомендовано назначение глюкокортикостероидов или возвращение к предшествующей эффективной иммуносупрессивной терапии или назначение альтернативного иммуносупрессивного препарата для предотвращения токсического эффекта.



# Симптоматическая терапия НС

- Рекомендовано назначение **диуретических** препаратов для лечения больных с отеками: Фуросемид в возрастных дозировках. При рефрактерных отеках используются также сочетание петлевых диуретиков с тиазидами: Гидрохлоротиазид или Спиронолактон в возрастных дозировках.
- Рекомендовано проведение **гипотензивной и нефропротекторной** терапии: Фозиноприл, Эналаприл-индивидуальный подбор дозы, в среднем: 0,1- 0,3 мг/кг по Фозиноприлу и блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА). Также могут применяться блокаторы медленных кальциевых каналов: Амлодипин и блокаторы рецепторов ангиотензина II: Лозартан в индивидуально подобранных дозировках.
- Рекомендовано проводить лечение **остеопении и остеопороза**: Холекальциферол (Витамин D3) в дозе 1000-3000 МЕ в сутки в сочетании с препаратами кальция 1000–1500 мг/сут (по элементарному кальцию).
- При **гипоальбуминемии** ниже 20 г/л рекомендуется профилактика тромботических осложнений низкомолекулярными гепаринами (Далтепарин натрия в дозе 100 МЕ/кг в сутки под контролем анти-Ха (должен поддерживаться в пределах 0,2-0,4 МЕ/мл).

# Профилактика НС

- Первичная не существует
- Рекомендуется профилактическая терапия преднизолоном в дозе 0,5–1 мг/кг/сут на период интеркуррентного заболевания с последующей постепенной отменой так как у 60–70% стероидчувствительных больных развивается рецидив, и у большинства из них (у 85%) отмечаются повторные рецидивы. В качестве провоцирующего фактора большую роль играет респираторная инфекция. Профилактическая терапия преднизолоном на период интеркуррентного заболевания значительно снижает риск рецидива нефротического синдрома

# Госпитализация

- Все дети в активную стадию нефротического синдрома должны быть госпитализированы в специализированное отделение. Дети в стадии ремиссии могут наблюдаться в амбулаторных условиях с регулярным (1-2 раза в год) стационарным специализированным обследованием в условиях круглосуточного или дневного пребывания.
- Длительность пребывания в стационаре составляет в среднем 14-21 день при дебюте и рецидивах нефротического синдрома, также показана плановая госпитализация с целью контрольного обследования и коррекции терапии – 1 раз в 6 месяцев.
- Амбулаторно проводится контроль лабораторных показателей: уровень протеинурии, клиническим и биохимическим анализом крови, коагулограммой (частота обследования определяется индивидуально, в зависимости от состояния ребенка).

# Исходы и прогноз

- Прогноз зависит от ответа нефротического синдрома на глюкокортикостероидную и иммуносупрессивную терапию.
- Стероидчувствительный нефротический синдром - достижение ремиссии без снижения функций почек- 95%.
- Стероидрезистентный нефротический синдром - при сохранении активности болезни прогрессирование до терминальной стадии хронической почечной недостаточности. Сроки достижения терминальной ХПН в среднем 5-10 лет.

# Врожденный нефротический синдром

- **Врожденный нефротический синдром (ВНС)** — состояние, характеризующееся выраженной протеинурией, гипоальбуминемией и отеками, наблюдающиеся в течение первых трех месяцев после рождения.
- Нефротический синдром (НС), выявленный спустя три месяца, но в течение первого года (4—12 мес), определен как инфантильная форма НС.
- Идиопатический НС наблюдается в детском возрасте после года.
- Эти определения были использованы на протяжении десятилетий в помощь практическим врачам. Однако последние исследования демонстрируют, что многие генетические дефекты, являющиеся причиной развития ВНС, могут проявляться в разном возрасте, тем самым ставя под сомнения используемую в настоящее время классификацию ВНС, поскольку все три формы характеризуются общей этиологией, клиникой и исходом НС

## Этиология врожденного нефротического синдрома

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

Петросян Эдита Константиновна Врожденный нефротический синдром: этиология, диагностика, лечение (обзор литературы) // Вестник современной клинической медицины. 2013. №6. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/vrozhdennyy-nefroticheskiy-sindrom-etimologiya-diagnostika-lechenie-obzor-literatury> (дата обращения: 11.02.2018).

# Врожденный нефротический синдром финского типа (мутации гена NPHS1)

- Врожденный нефротический синдром финского типа (мутации гена NPHS1) характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования. В 1998 г. Kestila и соавт. обнаружили ген, ответственный за развитие врожденного нефротического синдрома финского типа — NPHS1, расположенный на 19-й хромосоме (19q13.1).
- Большая часть младенцев рождены преждевременно с низкой массой тела. Плацента увеличена, вес ее превышает массу новорожденного более чем на 25%. Отечный синдром у новорожденного наблюдается уже при рождении или в течение нескольких последующих дней вследствие развившегося тяжелого нефротического синдрома.
- Массивная протеинурия сопровождается выраженной гипоальбуминемией и серьезной гипогаммаглобулинемией.
- Морфологическая картина почек характеризуется наличием микрокист в тубулярном аппарате в сочетании с подоцитарной патологией — диффузное сглаживание «ножек» подоцитов.
- Иммуногистохимическое исследование: отсутствие нефрина в щелевой диафрагме.

# Врожденный нефротический синдром финского типа (мутации гена NPHS1)

- Структурно **нефрин** — трансмембранный белок, относящийся к суперсемейству иммуноглобулинов с адгезивными функциями, с молекулярной массой 185-kDa, состоящий из 1241 аминокислотного остатка. Нефрин имеет три отличающихся области: большая внеклеточная область, трансмембранная и внутриклеточная области.
- Высокогликолизированная внеклеточная область состоит из восьми иммуноглобулиновых частей и одной фибронектиновой части. Внутриклеточная область содержит несколько остатков тирозина, которые являются возможными локусами для фосфорилирования. Фактически, нефрин, как было выявлено, находится в состоянии фосфорилирования.
- Структура нефрина и местоположение его в щелевой диафрагме вело к гипотезе, что гомофильное взаимодействие нефрина связывает два противоположных подоцита, формируя последнюю.
- Пристальное изучение генетических мутаций NPHS1 позволило обнаружить более легкие формы течения врожденного нефротического синдрома финского типа.
- **Генетически обусловленное отсутствие синтеза нефрина у больных нефротическим синдромом финского типа, формирует другую, не менее важную, проблему, связанную с рецидивом НС в трансплантированной почке. Циркулирующие аутоантитела к нефрину играют патогенетическую роль в рецидиве НС после трансплантации**



# Аутосомно-рецессивный нефротический синдром и мутация гена NPHS2

- Роль подоцина в формировании НС была наиболее изучена после обнаружения гена, кодирующего этот белок. NPHS2- ген подоцина расположен в хромосоме 1q25-q31. Мутация гена подоцина выявлена в 45—55% случаев при семейном НС и в 8—20% случаях спорадически возникшего НС.
- Морфологическими маркерами НС, вызванного мутациями подоцина, чаще всего является **ФСГС**, реже минимальные изменения и еще реже IgM-нефропатия. Однако в экспериментальной работе Huber и соавт. у мышей-нокаут по NPHS2 отмечалось внутриутробное развитие НС, а в морфологической картине отмечался выраженный мезангиальный склероз в сочетании с тубулярным кистозом с вакуолизацией эпителия, что во многом напоминает морфологическую картину врожденного НС финского типа. (может быть сочетание мутации генов подоцина и нефрина).
- При электронной микроскопии отмечалось диффузное сглаживание «ножек» подоцитов. Данный НС характеризуется стероидрезистентностью и, более того, его не удалось купировать, используя в лечении циклоспорин А и циклофосфан.
- **Возможен рецидив в трансплантате.** Значимым фактором для формирования ФСГС и связанного с ним НС отводится наличию циркулирующего фактора проницаемости, который всегда выявляется у больных с мутацией подоцина. Возможно, что в ряде случаев рецидивы ФСГС в трансплантате обусловлены наличием этого фактора у больных.

# Синдром Пиерсона

- В 1963 г. Pierson и соавт. описали врожденный нефротический синдром в сочетании с аномалиями глаз в виде микрокории. (возможно нарушение НПР)
- Однако генетическая основа данного синдрома была выявлена M. Zenker и соавт., исследовавшие в двух близкородственных семьях с 11 потомками, имевших аномалии глаз (микрокорию) .
- С помощью гомозиготного картирования этих семей они смогли выявить кандидатный ген, локализованный на 3p14-p22 хромосоме, ответственный за синтез  **$\beta 2$  – ламинина** (*Молекула ламинина является компонентом базальной мембраны гломерулы, сетчатки, а также базального листка внутриглазных мышц и нейромускулярного синапса глаз. Более того, ламинин играет роль в дифференциации пресинаптических и постсинаптических цепей периферической нервной системы в скелетной мускулатуре*).
- В настоящее время обнаружено более 10 мутантных локусов гена, клинически проявляющегося синдромом Пиерсона.
- Морфологически синдром Пиерсона характеризуется диффузным мезангиальным склерозом. В ряде случаев в сочетании с полулуниями .

# Нефротический синдром, обусловленный мутацией гена PLCE1 (NRHS3)

- В 2006 г. группа ученых выявила новую мутацию гена NRHS3 (PLCE1- фосфолипазы С эпсилон-1), обуславливающая развитие врожденного и инфантильного нефротического синдрома, морфологически характеризующийся преимущественно **диффузным мезангиальным склерозом или ФСГС**.
- Интересной оказалась эффективность стероидной терапии в сочетании с ингибиторами кальциневрина у детей с гомозиготной укороченной мутацией NRHS3. Последующие исследования показали, что мутации в PLCE1 были выявлены в 28% случаев изолированного ДМС. Последние работы продемонстрировали, что нарушение функции PLCE1 является следствием различных мутаций и что у части людей мутация PLCE1 может протекать бессимптомно.
- Механизмы, вследствие которых мутации гена PLCE1 вызывают нефротический синдром, не до конца изучены. Было установлено, что PLCE1 экспрессируется в развивающихся и зрелых подоцитах и что в результате мутации гена PLCE1 экспрессия подоцита и нефрина уменьшается.

*Mutations in PLCE1 are a major cause of isolated diffuse mesangial sclerosis (IDMS) / R. Gbadegesin, B.G. Hinkes, Hoskins [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. — 2008. — Vol. 23, № 4. — P.1291—1297*

# Синдром Дениса—Драша

- Ассоциация врожденного нефротического синдрома с мужским псевдогермафродитизмом и нефробластомой (1967).
- При синдроме Дениса—Драша выявлена миссенс-мутация гена *WT1* (*ген-супрессор опухоли Вильмса*), картированного на хромосоме 11p13. Большинство миссенс-мутаций выявлены в 8-м и 9-м экзоне, кодирующие 2-й и 3-й цинковый «палец». Эти мутации изменяют структурную организацию последних, и следовательно, в результате нарушается их способность связывания с ДНК.
- В клинической картине чаще наблюдается изолированная протеинурия. Нефротический синдром может формироваться позже и характеризуется стероидрезистентностью.
- В морфологической картине ткани почек определяется диффузный мезангиальный склероз.
- Нефробластома, как правило, появляется позже остальных компонентов триады. Этот факт побуждает к исключению нефробластомы и проведению кариотипирования у детей с женским фенотипом, больных гломерулопатией с морфологической картиной мезангиального склероза.
- Все больные с генотипом 46XY имеют уrogenитальный синус или женский фенотип и дисгенезию гонад. НС прогрессирует в ХПН до 4 лет.

# Синдром Фрайзера

- Характеризуется сочетанием мужского псевдогермафродитизма, прогрессивной гломерулопатией и гонадобластомой.
- Дебют заболевания, проявляющийся изолированной протеинурией, диагностируют в раннем или в дошкольном возрасте.
- Следует отметить, что течение заболевания более благоприятное в сравнении с синдромом Денис—Драш.
- ХПН наступает спустя 20—30 лет от дебюта болезни.
- Морфологически гломерулопатия при синдроме Фрайзера характеризуется как фокально-сегментарный гломерулосклероз.
- О синдроме Фрайзера следует думать при наличии нефротического синдрома у женщин в сочетании с аменореей.
- Причиной развития данного синдрома служит мутация в 9-м интроне гена WT1, в результате которой снижается синтез +KTS изоформы белка. Полуколичественный ПЦР-анализ, проведенный у больных, обнаружил снижение количества +KTS изоформ в сравнении со здоровыми .
- Классический синдром Фрайзера включает гломерулопатию, с женским фенотипом и кариотипом 46 XY. Однако в ряде случаев синдром Фрайзера может диагностироваться у женщин с генетическим женским кариотипом и гломерулопатией в виде ФСГС.
- Следует отметить, что в трансплантированной почке у больных с синдромом Дениса—Драша и синдромом Фрайзера, рецидив заболевания не отмечается, что позволяет продлить жизнь обреченных детей.

# Синдром Галловойй–Мовата

- Характеризуется сочетанием микроцефалии, врожденного нефротического синдрома и грыжей пищеводного отверстия диафрагмы и является чрезвычайно редким генетическим заболеванием, которое передается по аутосомно- рецессивному пути.
- Поиск гена, ответственного за развития этого синдрома, до настоящего времени не увенчался успехом.

# Негенетические формы ВНС

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

# Диагностика ВНС (1)

- Диагностика ВНС основана на клинико-лабораторных изменениях, характерных для нефротического синдрома независимо от возраста.
- Как правило, для ВНС характерна тяжелая протеинурия до 20 г/л, гипоальбуминемия — менее 10 г/л. Однако степень протеинурии может варьировать в зависимости от клинической формы НС.
- В мочевом синдроме нередко присутствуют эритроциты и лейкоциты. Функция почек в течение первых месяцев остается сохранной. Вследствие гипоальбуминемии, гипертензия не наблюдается, ее появление быстрее служит маркером формирования нефросклероза и развития почечной недостаточности.
- Для новорожденных с ВНС финского типа характерно увеличение массы плаценты более 25% от нормы. Но аналогичные изменения могут наблюдаться и при других формах ВНС.
- При ультразвуковом исследовании почек отмечается их увеличение и гиперэхогенность коркового слоя.
- Биопсия почек мало помогает в определении этиологии ВНС, поскольку многие формы имеют схожие морфологические изменения, такие как болезнь минимальных изменений, фокально- сегментарный гломерулосклероз, диффузный мезангиальный склероз. Более того, такие изменения, как дилатация и фиброз канальцев, не имеют прогностического значения для детей с ВНС.



# Диагностика ВНС (2)

- Морфологическое исследование следует проводить в случае наличия антител к нефрину, подоцину, ламинину и другим компонентам подоцита для иммуногистохимического исследования почек.
- Генетическое исследование является золотым стандартом для определения генетических форм ВНС. Учитывая, что ВНС входит в состав некоторых синдромов, необходимо тщательное обследование других органов и систем для выявления их аномалий строения или нарушения функции.
- Следует помнить, что при изолированном ВНС возможна гипертрофия миокарда, которую не следует рассматривать в структуре полисиндромного поражения.
- ВНС финского типа может быть заподозрен еще в пренатальном периоде. При повышении уровня альфа-фетопротеина в амниотической жидкости и в сыворотке крови матери, при исключении анэнцефалии и других мальформаций следует заподозрить ВНС финского типа. Следует помнить, что для гетерозиготных форм ВНС финского типа данное повышение альфа-фетопротеина может быть транзиторным, поэтому следует провести повторный анализ до 20-й нед беременности.

*Proteinuria and prenatal diagnosis of congenital nephrosis in fetal carriers of nephrin gene mutations / J. Patrakka, P. Martin, R. Salonen [et al.] // Lancet. — 2002. — Vol. 359. — P.1575—1577.*

# Ведение детей с ВНС (1)

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

# Ведение детей с ВНС (2)

- **Инфузия альбумина.** Величина потери белка с мочой является основным критерием для определения дозы и длительности инфузии альбумина. Как правило, используют 20% раствор альбумина вместе с внутривенным введением фуросемида (0,5—1 мг/кг). Поскольку инфузия альбумина будет ежедневной, следует использовать центральные венозные катетеры. Инфузия альбуминов в первые недели должна продолжаться не более 2 ч, а доза составлять 1—5 мл/кг. В дальнейшем, через несколько недель, доза альбумина увеличивается до 15—20 мл/кг с увеличением продолжительности введения до 6 ч. Данная терапия корректирует гипоальбуминемию и отечный синдром.
- **Медикаментозная терапия.** С антипротеинурической целью можно использовать ингибиторы АПФ и индометацин. Однако новорожденные с ВНС финского типа и с мутацией гена подоцина на данную терапию не отвечают. Для коррекции гипотиреоза, характерного для детей с ВНС, необходимо назначение препаратов тироксина в дозе 6,25—12,5 мг/сут. Лечение инфекции осуществляется антибактериальными препаратами, но не следует их применять в постоянном режиме с целью профилактики инфекции, так как, кроме развития устойчивости бактерий к антибактериальным препаратам, эффектов предупреждения инфекции она не имеет. А вот для предупреждения тромбозов следует использовать антикоагулянты, например варфарин.

# Ведение детей с ВНС (3)

- **Нутритивная поддержка.** Основная цель нутритивной поддержки — это обеспечить высококалорийное питание (130 ккал/кг сут) с высоким содержанием белка (3—4 г/кг/сут). Грудное молоко и молочные смеси являются первыми продуктами для питания детей с ВНС. Увеличение белковой нагрузки должно происходить за счет казеинового белка, а калорийность может быть увеличена путем использования рапсового и подсолнечного масла. Подключение глюкозных полимеров может также покрывать затраченную энергию растущего младенца. Коррекция гиперпаратиреоза у детей с ВНС проводится использованием витамина D<sub>2</sub> (400 МЕ/сут), препаратами кальция (500—1000 мг/сут) и магния (50 мг/день). Несмотря на выраженные отеки, у этих детей следует поддерживать водный баланс ежедневным потреблением воды около 100—130 мл/кг.
- **Нефроэктомия.** Односторонняя нефроэктомия, используемая в некоторых центрах, уменьшает потерю белка, а тем самым и частоту инфузий альбумина. У этих детей возможна пересадка почки в более позднем возрасте. Другой подход заключается в проведении двусторонней нефроэктомии при регистрации ВНС, подключения заместительной почечной терапии в виде перитонеального диализа и проведения трансплантации почки при достижении ребенком веса 9 кг и более с экстраперитонеальным размещением трансплантата. В ряде клиник двусторонняя нефроэктомия с подключением перитониального диализа проводится при весе ребенка не менее 7 кг.

# Трансплантация почек при ВНС

- Почечная трансплантация является единственным эффективным способом лечения детей с ВНС. Обычно трансплантацию почек детям с ВНС проводят в возрасте 1—2 лет, используя почку взрослого человека. Поэтому для поддержания оптимального кровотока в почечной артерии ребенку следует проводить обильную гидратационную терапию (3000 мл/м<sup>2</sup>). Использование иммуносупрессоров должно быть сбалансированным для предотвращения отторжения почек, с одной стороны, с другой — чтобы избежать многие побочные эффекты, обусловленные этими препаратами.
- Рецидивы НС в аллотрансплантате весьма редки, но в случае их регистрации возможно использование циклофосфамида и плазмофереза.
- Выживаемость пациентов, по данным единичных центров, в течение 5 лет составляет более 90%, а выживаемость трансплантата — более 80%.
- Хроническая нефропатия аллотрансплантата является одной из основных проблем у этих пациентов и второй трансплантации им не избежать в старшем возрасте

**Спасибо за внимание!**