НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ПРИ БОЛЕЗНИ МИНИМАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ

А. Цыгин, доктор медицинских наук, профессор
Научный центр здоровья детей РАМН, Москва
E-mail: a_tsygin@mail.ru

Болезнь минимальных изменений является морфологической основой наиболее распространенного в детском возрасте варианта нефротического синдрома, чувствительного к терапии кортикостероидами. В статье рассматриваются вопросы иммунопатогенеза заболевания, стероидной, симптоматической и иммуносупрессивной терапии.

Ключевые слова: нефротический синдром, болезнь минимальных изменений, диагностика, терапия.

На протяжении последних десятилетий в классификации гломерулярных болезней почек все большее значение приобретает морфологический принцип, позволяющий не только оценить характер и тяжесть почечного повреждения, но и составить представление о патогенезе заболевания у больного. Особый взгляд при этом сформировался на болезнь минимальных изменений (БМИ) – вариант нефротического синдрома (НС), наиболее часто наблюдаемый у детей и в большинстве случаев чувствительный к пероральному лечению преднизолоном. Данное сочетание настолько характерно, что при ответе на терапию биопсия почки часто не проводится и наличие БМИ констатируется на основании клинической картины [3, 6].

БМИ – вариант НС, неиммунокомплексная подоцитопатия с расплавлением малых отростков подоцитов, отсутствием изменений гломерулярной базальной мембраны и пролиферации в клубочках (рис. 1, 2).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

БМИ – основная причина НС у детей (более 80% всех случаев). Заболеваемость составляет 2–7 новых случаев в год, распространенность – 12–16 больных на 100 тыс. детского населения [5]. У взрослых БМИ встречается значительно реже (10–15% всех случаев НС) [20].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Причины развития идиопатического варианта БМИ неизвестны. Отдельные наблюдения указывают на ассоциацию с предшествующими респираторно-вирусными инфекциями, аллергическими реакциями, вакцинацией, однако экспериментальных моделей, подтверждающих данные факты, нет [13].

В ряде случаев при лимфомах и других неопластических состояниях БМИ может носить вторичный характер.

Патогенез БМИ до конца не изучен, но большинство исследований ведущей в иммуногенезе считают дисфункцию Т-лимфоцитов, приводящую к нарушению структуры клубочкового фильтра. Продуцируемый лимфоцитами циркулирующий фактор вызывает повреждение щелевых диафрагм между малыми отростками подоцитов, что ведет к потере альбуминов через стенку капилляров клубочка. При этом возможны отслойка подоцитов от гломерулярной базальной мембраны (ГБМ) и их потеря с мочой. Существовавшая ранее гипотеза о ключевой роли потери анионного заряда ГБМ в настоящее время не поддерживается [3, 13].

Теорию о Т-лимфоцитарном происхождении циркулирующего фактора проницаемости подтверждают экспериментальные модели развития протеинурии у животных при введении им сыворотки или супернатанта культуры Т-лимфоцитов больных БМИ [12, 13].

Некоторые исследователи продемонстрировали вовлечение в иммуногенез БМИ интерлейкинов (ИЛ)-4, 13, рецепторы к которым экспрессированы на подоцитах, а также ИЛ12, 18, фактора некроза опухоли и синаптоподина, уровень которых коррелировал с активностью болезни, однако ни один из этих агентов не рассматривается как фактор проницаемости [12, 15].

С данной теорией согласуется общеизвестный факт эффективности глюкокортикоидов при идиопатическом НС. Антицитокиновый эффект последних, очевидно, приводит к блокаде продукции циркулирующего фактора проницаемости лимфоцитарного происхождения, вызывающего дисфункцию подоцитов.

В недавних исследованиях указывается на потенциальную роль в патогенезе БМИ дисфункции В-лимфоцитов, в частности, на повышение продукции ими протеина CD80, ответственного за активацию Т-лимфоцитов. Данная теория косвенно подтверждается достижением и поддержанием ремиссии после введения ритуксимаба, моноклональных антител к CD20 популяции В-лимфоцитов [15, 18].

В экспериментальных исследованиях подтверждено участие в патогенезе стероидчувствительной БМИ у животных гиперэкспрессии в подоцитах ангиопоэтин-4-подобного протеина (ANGPTL4), способного связываться с базальной мембраной, вызывать расплавление малых отростков подоцитов и протеинурию.

У небольшой части больных минимальные изменения в клубочках могут наблюдаться в случае генетической природы НС, однако в дальнейшем они, как правило, трансформируются в сегментарный гломерулосклероз. Эти заболевания главным образом связаны с мутациями генов подоцитарных белков – нефрина (врожденный НС финского типа) и подоцина (аутосомно-рецессивный НС). Не менее 3/4 случаев НС, дебютировавшего на первом году жизни, ассоциированы с данными мутациями [3, 15].

ДИАГНОСТИКА

Распознать заболевание помогают типичные внешние и лабораторные признаки НС (отеки, протеинурия 3,5 г/(1,73 м^2 • сут), или 40 мг/(м^2 • ч), или 50 мг/(кг • сут), гипоальбуминемия и гиперлипидемия). Как правило, первыми симптомами являются снижение диуреза, пенистая моча и отеки лица, голеней, поясницы, которые могут прогрессировать до анасарки. Развитие отеков связано с гипоальбуминемией, падением онкотического давления плазмы крови и транспортом жидкости в направлении интерстиция, где онкотическое давление выше. Задержка жидкости может быть обусловлена изменением проницаемости капилляров и активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в ответ на первичную гиповолемию.

Микрогематурия и артериальная гипертензия, не связанная с назначением стероидов, наблюдаются лишь у 10–15% детей. Необходим регулярный контроль электролитного и

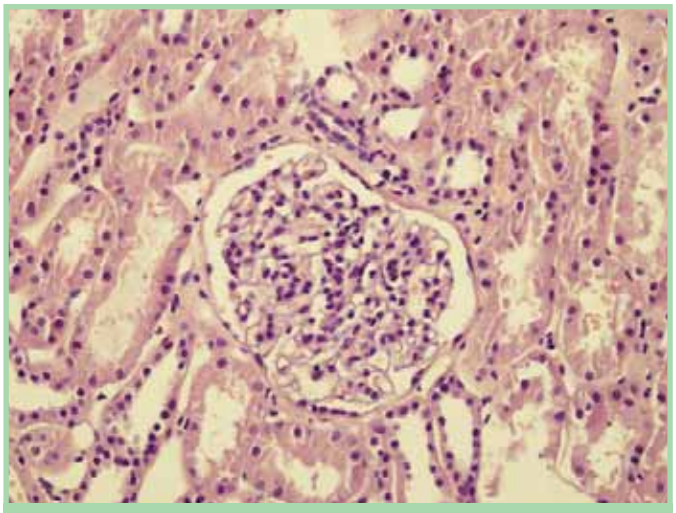

Рис. 1. Болезнь минимальных изменений. Окраска гематоксилином и эозином, ×400

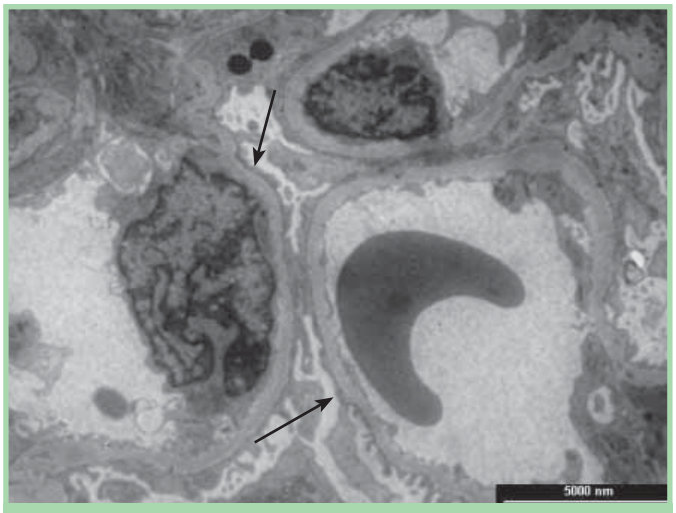

Рис. 2. Расплавление малых отростков подоцитов (стрелки), электронная микроскопия

кислотно-основного состояния. Визуализационные исследования почек малоинформативны. При длительном сохранении активности и лечении глюкокортикоидами требуется исследование минеральной плотности костей и минерального состава сыворотки крови.

Коагулограмма выявляет гиперкоагуляцию с гиперфибриногенемией, дефицитом естественных антитромбинов, тромбоцитозом. В иммунном статусе обнаруживаются снижение уровня иммуноглобулина G, нормальный уровень комплемента и его фракций; более углубленное исследование не показано.

При чувствительности к кортикостероидной (КС) терапии биопсия почки требуется редко, но она может понадобиться для выявления признаков нефротоксичности при лечении циклоспорином А [10, 14]. У части больных в биоптате отмечается умеренно выраженная мезангиальная гиперцеллюлярность, что не противоречит диагнозу БМИ.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Отеки при их значительной выраженности не только доставляют дискомфорт пациенту, но при отсутствии своевременной терапии могут привести к катастрофической задержке жидкости и недостаточности кровообращения. Потеря альбумина может вызвать гипо-, нормо- и гиперволемию; определение волемического статуса имеет важное значение для выбора тактики диуретической терапии [3, 19]. Гиповолемия, чаще наблюдаемая у маленьких детей, сопровождается активацией РААС, а эффект альдостерона заключается в усилении экскреции калия и задержке натрия. Этот феномен не проявляется при гипер- и нормоволемии. Ван де Валле была предложена формула [19]:

$$Uk / (Uk + Una),$$

где Uk – концентрация калия, а Una – концентрация натрия в моче.

Значение >72% свидетельствует о недонаполнении или гиповолемии, что подразумевает необходимость инфузий 20% раствора альбумина в дозе 5 мл/кг или 6% гидроксиэтилкрахмала (до 10 мл/кг) с последующим введением фуросемида в дозе 1–4 мг/кг. Косвенно о гиповолемии свидетельствуют низкое АД, похолодание конечностей и высокий гематокрит. В отсутствие гиповолемии рекомендуется применение фуросемида без активной инфузионной терапии. В диете ограничивают натрий.

Гиперкоагуляция при БМИ является следствием гемоконцентрации и тромбоцитоза на фоне гиповолемии, гиперфибриногенемии и потери с мочой антитромбина III, угнетения фибринолиза. Результатом могут быть тромботические или тромбоэмболические осложнения, наблюдаемые у 1–4% больных [17]. К ним приводят обездвиженность, лечение диуретиками, усиливающими гиповолемию, кортикостероидами, сопутствующие инфекции, протекающие с гипертермией. Признаками периферического тромбоза могут быть гиперемия, боль, кожная гиперестезия. Тромбоз почечной вены проявляется резким увеличением размеров почки, поясничной болью, гипертензией и макрогематурией. Тромбоэмболия легочных и церебральных артерий требует подтверждения методами визуализационной диагностики. В группу риска по тромботическим осложнениям входят пациенты с уровнем сывороточного альбумина <20 г/л. Есть мнение, что такие больные, особенно вынужденные соблюдать постельный режим, должны получать профилактическое лечение гепарином до 100 ЕД/кг в день или низкомолекулярными гепаринами либо непрямым антикоагулянтом варфарином под контролем Международного нормализованного отношения (МНО) с целевым уровнем 2–3. Многие рекомендуют антитромбоцитарные препараты или антиагреганты – дипиридамол 4–5 мг/кг или ацетилсалициловую кислоту у старших детей (0,2 мг/кг через день). Больным рекомендуют посильную двигательную активность, избегая постельного режима. Как правило, после достижения ремиссии профилактика тромбозов проводится только пациентам с тромботическими осложнениями в анамнезе.

Инфекции часты у нефротических больных с НС из-за вторичного иммунодефицитного состояния, связанного с потерей иммуноглобулинов с мочой и депрессией Т-клеточного звена иммунитета, общих метаболических нарушений и применения иммуносупрессивных препаратов [3]. Помимо частых банальных респираторно-вирусных заболеваний, описывают пневмококковый перитонит, инфекцию кожи и подкожной клетчатки на фоне отеков (целлюлит), сепсис, инфекцию мочевыводящих путей, пневмонию и др. Особую опасность представляют ветряная оспа и опоясывающий лишай, тре-

бующие активного лечения ацикловиром и немедленной отмены иммуносупрессивных препаратов. Несмотря на то, что профилактическое лечение антибиотиками не рекомендуется, при возникновении инфекции следует быстро прибегнуть к антибактериальной или противовирусной терапии с учетом свойств возбудителя. В период ремиссии, помимо плановой иммунизации убитыми вакцинами, рассматривается вопрос о прививках против пневмококка, гепатита В.

Гиперлипидемия может сопровождаться риском атеросклероза в основном у взрослых, однако и у детей она имеет неблагоприятное значение в случае персистенции в стероидрезистентных случаях. Рекомендуются ограничение животных жиров в диете, включение полиненасыщенных жирных кислот, осторожное применение статинов у старших детей и более активное – у взрослых.

Белково-энергетическая недостаточность возможна при длительном ограничении белка в диете с целью замедления прогрессирования болезни и при потере белка с мочой. С учетом потребностей растущего организма, а также при отсутствии убедительных доказательств в пользу малобелковой диеты детям с БМИ следует рекомендовать **нормальный** уровень потребления животного белка. Для взрослых ограничение белка более оправданно с точки зрения замедления прогрессирования ХБП [1].

Осложнения терапии при НС не менее важны. Для профилактики язвенных осложнений со стороны желудка и двенадцатиперстной кишки в период активного лечения преднизолоном назначают ингибиторы протонной помпы (омепразол и др.). Для профилактики дефицита кальция и остеопороза назначает витамин D_3 в дозе 1000–3000 МЕ в день. Ограничивают поваренную соль и проводят регулярный контроль АД. Для профилактики ожирения ограничивают прием углеводов, стимулируют двигательную активность. Учитывая риск стероидного диабета, контролируют глюкозурию и гликемию. Ежегодно проводится офтальмологический осмотр для исключения стероидной катаракты. Длительная терапия стероидами способна привести к задержке роста, что может потребовать подбора альтернативы стероидам и лечения рекомбинантным гормоном роста.

ТЕРАПИЯ

Стандартная терапия БМИ **у детей** состоит в 6-недельном курсе преднизолона (преднизона) в дозе 2 мг на 1 кг массы тела или 60 мг на 1 м^2 поверхности тела в день, разделенной на 3 приблизительно равные части [8]. Данная терапия сопровождается ремиссией протеинурии более чем у 90% детей, однако у большинства из них болезнь рецидивирует с той или иной частотой. В зависимости от ответа на стандартный курс преднизолона и дальнейшего течения заболевания выделяют следующие варианты:

- первично чувствительные, не рецидивирующие после однократного курса КС-терапии с достижением полной длительной ремиссии (20–25% больных);
- первично чувствительные, не часто рецидивирующие, т.е. возникающие у больных, у которых вслед за ремиссией после 1-го курса КС-терапии рецидивы отмечаются реже, чем 2 раза в 6 мес;
- первично чувствительные, часто рецидивирующие, т.е. если рецидивы возникают после достижения ремиссии не реже 2 раз в 6 мес;
- стероидзависимые – когда рецидив НС возникает при снижении дозы преднизолона или в течение 2 нед после отмены препарата;
- вторично резистентные – когда после первичного ответа на КС-терапию при рецидивах чувствительность к ней отсутствует;
- позднечувствительные – когда ремиссия развивается в сроки более 8 нед от начала КС-терапии;
- постоянно резистентные, с отсутствием ремиссии на КС-терапию на протяжении всего заболевания;
- спонтанные ремиссии (крайне редки).

По окончании 6-недельного курса переходят на прием преднизолона в альтернирующем режиме (через день); при этом дозу снижают до 40 мг/м^2 и употребляют ее в 1 утренний прием. Данный режим используется в течение 4–6 нед, после чего постепенно дозу снижают по 10 мг/м^2 в неделю (иногда – медленнее) до полной отмены. Длительность ремиссии определяется главным образом продолжительностью курса стероидов, а не кумулятивной дозой. При 6-недельной начальной фазе общая длительность лечения стероидами должна достигать 4–5 мес [6].

Пульс-терапия метилпреднизолоном при БМИ в ряде случаев может несколько ускорить достижение ремиссии, но не продлить ее [2].

У **взрослых** пациентов с БМИ для достижения ремиссии требуется более длительная (до 4 мес) терапия преднизолоном в дозе 1 мг/кг ежедневно или в альтернирующем режиме.

При рецидиве НС возможно повторение той же схемы, что и при 1-м эпизоде болезни, если рецидив произошел после достаточно продолжительной ремиссии. Если же рецидив наступил быстро, возможно применение преднизолона по схеме, предложенной немецкими нефрологами. При этом ежедневный прием 2 мг/кг преднизолона продолжается до тех пор, пока протеинурия не будет отсутствовать в течение 3 дней, после чего переходят на альтернирующий режим приема препарата (в течение 6 нед) с последующим постепенным снижением дозы. В любом случае схема может быть индивидуализирована с учетом данных о результатах предшествовавших курсов стероидов [3, 4].

Часто рецидивирующие и стероидзависимые больные составляют до 2/3 заболевших, что создает существенную терапевтическую проблему. Предвестником стероидной зависимости может служить поздний (более 2 нед) ответ на 1-й курс стероидов. Большинство больных сохраняют чувствительность к стероидам при последующих рецидивах НС, однако повторные курсы КС-терапии (у зависимых – необходимость постоянного приема стероидов), ведут к требующим пересмотра терапии серьезным побочным явлениям: развиваются характерные внешние признаки синдрома Кушинга, остеопения, остеопороз, артериальная гипертензия, катаракта, язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, задержка роста, психотические реакции.

При зависимости от стероидов часть пациентов могут продолжать длительный прием минимально достаточных для поддержания ремиссии доз преднизолона при условии контроля побочных явлений. Если данный подход невозможен, применяют алкилирующие агенты с цитотоксическими свойствами – циклофосфамид (2 мг/кг) или хлорамбуцил (0,2 мг/кг), 8–12-недельный курс лечения которыми в сочетании с альтернирующим приемом преднизолона способствует продлению ремиссии без привлечения стероидов. Нецелесообразно прибегать к лечению цитостатиками после лишь 1–2 рецидивов НС [3, 4, 11].

Алкилирующие агенты более эффективны при часторецидивирующих формах. В 70–80-х годов прошлого века сообщалось, что у 50% больных сохранялась ремиссия в тече-

ние 5 лет, однако в настоящее время создается впечатление об уменьшении эффективности цитотоксических препаратов. У существенной части стероидзависимых пациентов продолжается рецидивирование с прежней частотой.

Курс лечения, длящийся 12 нед, имеет преимущество перед 8-недельным, способствуя поддержанию ремиссии через 2 года у 67% больных (против 30%). Применение цитостатиков может сопровождаться депрессией кроветворения и цитопенией, инфекционными осложнениями вследствие снижения иммунологической реактивности, токсическим поражением печени, циститом при применении циклофосфамида, обратимой алопецией. Особо опасными на фоне применения циклофосфамида являются ветряная оспа и опоясывающий лишай, требующие отмены препарата даже при контакте с больными. Гонадотоксичность циклофосфамида проявляется при кумулятивной дозе >250 мг/кг, для более токсичного хлорамбуцила – >10 мг/кг [11].

Описаны случаи отмены стероидов или поддержания ремиссии при применении более низких доз преднизолона в сочетании с левамизолом в качестве неспецифического иммуномодулятора в дозе 2,5 мг/кг через день. В британском исследовании положительный эффект отмечен примерно у 50% больных при относительно нечастом развитии нейтропении в качестве побочного действия.

При отсутствии пролонгации ремиссии после курса алкилирующих агентов, а иногда и до его проведения все чаще используется циклоспорин А (ЦсА) – ингибитор кальцинейрина, способный подавлять транскрипцию РНК интерлейкина-1 и за счет этого угнетать патологическую активность Т-лимфоцитов. При общем сходстве точки приложения данного препарата с глюкокортикоидами он не обладает характерными для них побочными эффектами [10, 14, 15].

Лечение ЦсА начинают после достижения ремиссии в момент перехода на альтернирующий прием преднизолона. Доза препарата составляет 4–6 мг/кг в день в 2 приема. О достаточности и безопасности выбранной дозы судят по концентрации ЦсА в крови, терапевтический уровень которой находится в пределах 70–120 нг/мл до утреннего приема препарата или 700–1000 нг/мл – через 2 ч после приема. Как правило, в большинстве клиник исследуют только 1-й показатель.

При сохранении ремиссии НС на фоне адекватной дозы ЦсА через 2 мес начинают постепенное снижение дозы преднизолона до полной отмены (если это возможно).

Применение ЦсА способствует поддержанию ремиссии с прекращением приема стероидов у 50–80% детей с часто рецидивирующим и стероидзависимым НС, что сопровождается регрессом характерных для стероидной интоксикации признаков [4, 10].

Основной побочный эффект ЦсА – нефротоксичность, по всей видимости, опосредованная спазмом приводящей клубочковой артериолы, с чем связано снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) при применении высоких доз препарата. В связи с этим его назначают при сохранной фильтрационной функции и контролируют уровень креатинина. При снижении СКФ на 30% дозу ЦсА уменьшают вдвое, а при снижении на 50% – препарат отменяют. При длительности лечения, превышающей 2–3 года, желательно выполнение биопсии почки с целью определения признаков циклоспориновой токсичности, проявляющейся повреждением канальцевого эпителия, склерозом интерстиция характерного полосообразного вида и стенок артериол. Нефротоксичность ЦсА выявляется у 10–30% больных [18].

Другими побочными эффектами ЦсА могут быть артериальная гипертензия, гиперкалиемия, гипертрихоз, гиперплазия десен, гиперлипидемия и гиперурикемия, однако выраженными они становятся, как правило, только при существенном превышении рекомендованных терапевтических концентраций препарата в крови.

После отмены ЦсА у большинства больных НС рецидивирует через несколько недель или даже дней, что классифицируется как циклоспориновая зависимость. В подобной ситуации лечение ЦсА может быть возобновлено, а для удержания дозы препарата на возможно более низком уровне его можно сочетать с небольшой дозой преднизолона.

В стадии изучения находятся некоторые относительно новые иммуносупрессивные препараты для лечения часто рецидивирующего и стероидзависимого НС. Один из них – микофенолат мофетила (ММФ), ингибитор инозин-монофосфат дегидрогеназы, относящийся к ключевым ферментам, обеспечивающим клональную пролиферацию Т- и В-лимфоцитов. Препарат назначают перорально в дозе 20–30 мг/кг (1200 мг/м^2; до 2000 мг/сут). Спектр побочных явлений невелик; наиболее часты гастроинтестинальные расстройства. Именно возможность продолжительной терапии без существенных побочных явлений выгодно отличает данный препарат от алкилирующих агентов. Сообщалось о сочетанной терапии ММФ и ЦсА, что позволяет снизить дозу последнего [9].

Другим препаратом, перспективности которого посвящены немногочисленные сообщения, является ритуксимаб, представляющий собой моноклональные антитела к CD20-лимфоцитам и традиционно применяемый при лечении лимфом, ревматоидного артрита и системной красной волчанки. Препарат вводят внутривенно в дозе 375 мг/м^2 еженедельно в течение 4 нед. Ремиссия НС поддерживается у большинства больных до тех пор, пока не восстановится уровень В-лимфоцитов; иногда она продолжается до 1 года при возможности отменить или радикально снизить дозу преднизолона. В ряде случаев сообщалось о серьезных инфекционно-септических осложнениях [7, 15].

ПРОГНОЗ

Прогноз при стероидчувствительном НС в целом благоприятный при условии своевременного лечения рецидивов и контроля осложнений заболевания и его терапии. У большинства больных при часто рецидивирующей форме с годами частота рецидивов уменьшается, а через 10 лет они могут прекратиться совсем. Вместе с тем не менее чем у 30% детей рецидивы продолжаются и во взрослой жизни. Случаи развития терминальной хронической почечной недостаточности при адекватном терапевтическом подходе крайне редки и в основном связаны с возникновением вторичной стероидрезистентности, как правило, при трансформации минимальных гломерулярных изменений в фокально-сегментарный гломерулосклероз [16]. Среди взрослых с БМИ хроническая болезнь почек прогрессирует у 6% и более больных, риск прогрессирования увеличивается с возрастом [20].

Литература

1. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению // Нефрология. – 2012; 16 (1): 89–115.

2. Цыгин А.Н., Сторожевых Т.П., Гозалишвили Т.В. и др. Пульс-терапия метилпреднизолоном в комплексном лечении гломерулонефрита у детей // Педиатрия. – 1995; 5: 27–9.

3. Bagga A., Mantan M. Nephrotic syndrome in children // Ind. J. Med. Res. – 2005; 122: 13–28.
4. Bargman J. Management of minimal lesion glomerulonephritis: evidence-based recommendations // Kidney Int. – 1999; 70 (suppl): 3–16.
5. Eddy A., Simmons J.M. Nephrotic syndrome in childhood // Lancet. – 2003; 362: 629–39.
6. Clark A., Barratt T. Steroid-responsive nephrotic syndrome. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE (eds). Pediatric nephrology. Lippinkott Williams & Wilkins, Baltimore. 1997: 731–47.
7. Gulati A., Sinha A., Jordan S. et al. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2010; 5 (12): 2207–12.
8. Hodson E., Willis N., Craig J. Corticosteroid therapy for Nephrotic syndrome in children // Cochrane Database Syst. Rev. – 2007; CD001533.
9. Hogg R., Fitzgibbons L., Bruick J. et al. Mycophenolate mofetil in children with frequently relapsing nephrotic syndrome: a report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2006; 1 (6): 1173–8.
10. Hulton S., Neuhaus T., Dillon M. et al. Long-term cyclosporin A treatment of minimal-change nephrotic syndrome of childhood // Ped. Nephrol. – 1994; 8: 401–3.
11. Latta K., von Schnakenburg C., Ehrich J. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children // Ped. Nephrol. – 2001; 16: 271–82.
12. Matieson P. Immune dysregulation in minimal change nephropathy // Nephrol., Dialys., Transplant. – 2003; 18 (6): 26–9.
13. Mundel P., Shancland S.J. Podocyte biology and response to injury // J. Am. Soc. Nephrol. – 2003; 13: 3005–15.
14. Niaudet P., Broyer M., Habib R. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A in children // Clin. Nephrol. – 1991; 35: 31–6.
15. Oh J., Kemper M.J. Minimal change (steroid sensitive) nephrotic syndrome in children: new aspects on pathogenesis and treatment // Min. Pediatr. – 2012; 64 (2): 197–204.
16. Ruth E., Kemper M., Leumann E. et al. Children with steroid-sensitive nephrotic syndrome come of age: Long-term outcome // J. Pediatr. – 2005; 147: 202–7.
17. Singhal R., Brimble K. Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: pathophysiology and clinical management // Thromb. Res. – 2006; 118 (3): 397–407.
18. Van Husen M., Kemper M. New therapies in steroid-sensitive and steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome // Pediatr. Nephrol. – 2011; 26 (6): 881–92.
19. Vande Walle J., Donckerwolke R. Pathogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome // Ped. Nephrol. – 2001; 16: 61–8.
20. Waldman M., Crew R.J., Valeri A. et al. Adult Minimal-Change Disease: Clinical Characteristics, Treatment, and Outcomes // CJASN. – 2007; 2 (3): 445–53.

NEPHROTIC SYNDROME IN MINIMAL CHANGE DISEASE

*Professor **A. Tsygin**, MD*
Research Center for Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Minimal change disease is a morphological basis for the most common type of childhood nephrotic syndrome sensitive to corticosteroid therapy. The paper considers the immunopathogenesis of the disease, as well as steroid, symptomatic, and immunosuppressive therapies.
Key words: nephrotic syndrome, minimal change disease, diagnosis, therapy.

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С УРАТНЫМ ДИСМЕТАБОЛИЗМОМ

А. Щербак, кандидат медицинских наук,
И. Бобкова, доктор медицинских наук,
Л. Козловская, доктор медицинских наук, профессор
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: annard@yandex.ru

Представлены клинические варианты поражения почек при уратном дисметаболизме, освещены принципы их диагностики. Обсуждены современные методы коррекции гиперурикемии и гиперурикозурии, включая новые средства, уже прошедшие клинические испытания.

Ключевые слова: уратный дисметаболизм, гиперурикемия, гиперурикозурия, уратный нефролитиаз, острая мочекислая нефропатия, тубулоинтерстициальный нефрит, подагра.

Впервые наличие внутреннего этиологического фактора, вызывающего органное поражение при подагре, еще в 1683 г. предположил Т. Сиденгем, а через 200 лет А. Гаррод определил его как повышенный уровень мочевой кислоты (МК) в крови. В 1960 г. была сформулирована и получила признание концепция специфического поражения почек при подагре [5]. В отечественной школе нефрологов приоритет в этом вопросе принадлежит академику Е.М. Тареева, который одним из первых описал в 1929 г. в монографии «Анемия брайтиков» случай подагрического интерстициального нефрита. В настоящее время проблема поражения почек при нарушении обмена МК нашла свое отражение в многочисленных клинических и экспериментальных отечественных и зарубежных исследованиях [2, 8].

Первично развившаяся гиперурикемия (ГУ)/гиперурикозурия (ГУУ) может вызывать разные формы поражения почек (нефролитиаз, острая мочекислая блокада, тубулоинтерстициальный нефрит) [4]; с другой стороны, нарушения обмена МК, возникающие вторично при хронической болезни почек (ХБП), могут быть одним из неиммунных факторов, способствующих прогрессированию ХБП любой природы [13].

В структуре причин первичной ГУ важное место занимают наследственно обусловленные нарушения обмена МК. Среди них выделяют: формы уратного дисметаболизма (УД), наследуемые по моногенному типу (синдром Леша – Нихена, болезнь Гирке, частичная или полная потеря активности отдельных ферментов метаболизма пуринов); формы УД, наследуемые по полигенному типу (в том числе наследственный дефект транспортных систем почечной реабсорбции МК), а также являющиеся компонентом других наследственных заболеваний (гликогеновая болезнь 1-го типа, семейная гипоурикемия и др.) [12, 16].

Для моногенного наследования УД характерно появление признаков болезни в раннем детском возрасте – выраженная гиперпродукция МК, развитие тофусной подагры, интенсивное камнеобразование в почках, быстрое формирование тубулоинтерстициального фиброза и почечной недостаточности [16].