

ДЕТСКАЯ НЕФРОЛОГИЯ

Учебник

Под ред. **П.В.Шумилова, Э.К.Петросян, О.Л.Чугуновой**

Рекомендовано федеральным государственным автономным учреждением «Федеральный институт развития образования» (ФГАУ «ФИРО») в качестве учебника для использования в образовательном процессе образовательных организаций, реализующих программы высшего образования по специальности 31.05.02 Педиатрия

УДК 616.61:616-053.2
ББК 57.33+56.9
Д38

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.

Информация для врачей. Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.

Книга предназначена для медицинских работников.

Регистрационный номер рецензии №232 от 26.06.2017 ФГАУ «ФИРО»

Детская нефрология : учебник / под ред. П.В.Шумилова, Э.К.Петросян, Д38 О.Л.Чугуновой. – М. : МЕДпресс-информ, 2018. – 608 с. : ил.
ISBN 978-5-00030-585-0

В учебнике изложены результаты собственного опыта и обобщены данные литературы по актуальным проблемам детской нефрологии. Рассмотрены основные синдромы болезней почек. Приведены современные методы диагностики: клинико-лабораторные, функциональные, генетические, иммунологические, рентгенологические и морфологические. Описаны основные нозологические группы заболеваний, их диагностика, современное лечение. В приложении представлены справочные материалы и задания для самоконтроля учащихся.

Учебник предназначен для студентов медицинских вузов, обучающихся по специальности «Педиатрия», интернов и ординаторов.

УДК 616.61:616-053.2
ББК 57.33+56.9

ISBN 978-5-00030-585-0

© Оформление, оригинал-макет, иллюстрации.
Издательство «МЕДпресс-информ», 2018

Коллектив авторов: Т.Ю.Абасеева, Л.А.Анастасевич, В.А.Гаврилова, С.В.Думова, О.Б.Кольбе, М.Ф.Логачев, А.В.Малкоч, Е.В.Мелехина, М.С.Молчанова, И.М.Османов, С.С.Паунова, Э.К.Петросян, А.Ю.Резников, А.И.Сафина, О.Л.Чугунова, О.В.Шатохина, П.В.Шумилов, М.В.Шумихина, Х.М.Эмирова, О.И.Ярошевская.

Абасеева Татьяна Юрьевна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения детского диализа и гемокоррекции ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского;

Анастасевич Людмила Александровна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии им. ак. В.А.Таболина ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России;

Гаврилова Валерия Аркадьевна – д.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии им. ак. В.А.Таболина ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России;

Думова Светлана Владимировна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии им. ак. В.А.Таболина ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России;

Кольбе Ольга Борисовна – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Логачев Михаил Федорович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ПФ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России;

Малкоч Андрей Викторович – к.м.н., доцент кафедры нефрологии и гемодиализа ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России;

Мелехина Елена Валериевна – к.м.н., доцент, старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФГБУН Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора;

Молчанова Мария Сергеевна – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии им. ак. В.А.Таболина ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России;

Османов Исмаил Магомедович – д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии им. ак. В.А.Таболина ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России;

Паунова Светлана Стояновна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России;

Петросян Эдита Константиновна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии им. ак. В.А.Таболина ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России;

Резников Алексей Юрьевич – к.м.н., врач отделения нефрологии Российской детской клинической больницы;

Сафина Асия Ильдусовна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России;

Чугунова Ольга Леонидовна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии им. ак. В.А.Таболина ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России;

Шатохина Ольга Васильевна – ассистент кафедры госпитальной педиатрии им. ак. В.А.Таболина ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России;

Шумилов Петр Валентинович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии им. ак. В.А.Таболина ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России;

Шумихина Марина Владимировна – к.м.н., врач-нефролог ГБУЗ «ДГКБ №13 им. Н.Ф.Филатова ДЗМ»;

Эмирова Хадиджа Маратовна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России;

Ярошевская Ольга Ильинична – к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии им. ак. В.А.Таболина ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	10
Предисловие	12
Глава I. Анатомо-физиологические особенности почек (<i>Л.А.Анастасевич, О.Л.Чугунова</i>)	16
Морфогенез почек и пороки развития	16
Анатомическое строение почек и мочевыводящих путей у детей	19
Функции почек	29
Клубочковая фильтрация	30
Канальцевая реабсорбция и секреция	31
Выделительная функция почек	38
Глава II. Методы обследования детей с заболеваниями почек	43
Анамнез, осмотр и физикальные методы исследования (<i>А.В.Малкоч, Э.К.Петросян</i>)	43
Анамнез	43
Осмотр	44
Перкуссия, пальпация и аускультация	44
Лабораторные методы исследования (<i>А.В.Малкоч,</i> <i>М.С.Молчанова, А.Ю.Резников, Э.К.Петросян</i>)	46
Общий анализ мочи	46
Общий (клинический) анализ крови	55
Количественные методы определения мочевого осадка ...	56
Методы исследования функционального состояния почек .	58
Клубочковая фильтрация	59
Определение функций проксимального канальца	64
Определение функций дистального канальца	70
Ацидогенетическая функция почек	75
Иммунологические методы исследования	78
Комплемент	78
Иммуноглобулины	79
Аутоантитела	79
Методы генетического обследования (<i>М.С.Молчанова,</i> <i>Э.К.Петросян</i>)	80
Клинико-генеалогический метод	80

Близнецовый метод	82
Популяционно-статистический метод	83
Цитогенетические методы	84
Молекулярно-генетические методы	84
Визуализирующие методы исследования почек (Э.К.Петросян, П.В.Шумилов)	85
Ультразвуковые методы	85
Рентгенологические методы	92
Радиоизотопные методы	113
Эндоскопические методы	115
Биопсия почки	117
Глава III. Основные синдромы при заболеваниях почек и мочевых путей	121
Мочевой синдром (А.В.Малкоч)	121
Протеинурия	121
Гематурия	125
Лейкоцитурия	128
Цилиндрурия	129
Кристаллурия	131
Синдром дизурических расстройств (А.В.Малкоч)	131
Синдром канальцевых дисфункций (А.В.Малкоч)	132
Отечный синдром (А.В.Малкоч)	134
Патогенез отеков при заболеваниях почек	135
Лечение отечного синдрома	141
Синдром артериальной гипертензии (Э.К.Петросян)	143
Патогенез артериальной гипертензии	144
Лечение артериальной гипертензии	147
Абдоминальный синдром (Э.К.Петросян, П.В.Шумилов)	150
Нефритический синдром (Э.К.Петросян)	151
Патогенез нефритического синдрома	151
Синдром быстро прогрессирующего нефрита	153
Хронический нефритический синдром	155
Лечение	155
Нефротический синдром (Э.К.Петросян)	155
Классификация нефротического синдрома	158
Патогенез нефротического синдрома	159
Клиническая картина	160
Лабораторные показатели	161
Осложнения нефротического синдрома	162
Лечение	163
Почечная недостаточность (Э.К.Петросян)	166

Острая почечная недостаточность	166
Хроническая почечная недостаточность, хроническая болезнь почек	167
Глава IV. Врожденные и наследственно обусловленные заболевания почек у детей (О.Л.Чугунова, А.И.Сафина, М.В.Шумихина)	171
Определение	171
Рубрикация в МКБ-10	172
Эпидемиология	172
Профилактика	172
Пороки развития	173
Аномалии расположения	175
Аномалии взаимоотношения и формы	176
Аномалии количества	176
Мальформация почечной паренхимы	177
Глава V. Гломерулярные болезни почек (Э.К.Петросян)	190
Наследственный нефротический синдром (Э.К.Петросян)	191
Врожденный нефротический синдром финского типа	191
Аутосомно-рецессивный нефротический синдром	193
Синдром Пирсона	194
Нефротический синдром, обусловленный мутацией гена PLCE1 (NPHS3)	194
Мутации гена – супрессора опухоли Вильмса (WT1)	195
Синдром Дениса–Драша	196
Синдром Фрайзера	196
Синдром Галловей–Мовата	197
Мутация гена α -актинин-4	198
Ногтенадколенный синдром (nail-patella syndrome)	198
Наследственный нефрит (О.В.Шатохина)	199
Синдром Альпорта	199
Болезнь тонких базальных мембран	208
Первичные гломерулонефриты (Э.К.Петросян, В.А.Гаврилова)	212
Острый постстрептококковый гломерулонефрит	218
Болезнь минимальных изменений	225
Фокально-сегментарный гломерулосклероз	233
Мезангиопролиферативный гломерулонефрит	238
Мембранопротрофиеративный гломерулонефрит	244
Мембранозная нефропатия	251
Экстракапиллярный гломерулонефрит	257
Глава VI. Поражение почек при системных заболеваниях	264
Системная красная волчанка (Э.К.Петросян)	264
Геморрагический васкулит (Э.К.Петросян)	271

Гранулематозный полиангиит (Э.К.Петросян)	275
Микроскопический полиангиит (Э.К.Петросян)	281
Эозинофильный гранулематозный полиангиит (Э.К.Петросян)	284
Узелковый периартериит (Э.К.Петросян)	288
Синдром Гудпасчера (Э.К.Петросян)	294
Тромботические микроангиопатии (Х.М.Эмирова, Т.Ю.Абасеева, О.Л.Чугунова)	299
Диабетическая нефропатия (М.Ф.Логачев, Э.К.Петросян)	318
Амилоидоз (А.В.Малкоч, Э.К.Петросян)	324
Системные формы амилоидоза	336
Глава VII. Болезни интерстиция и канальцев	347
Тубулоинтерстициальный нефрит (А.В.Малкоч, Э.К.Петросян, О.И.Ярошевская)	347
Дисметаболические нефропатии (О.В.Шатохина, И.М.Османов)	362
Первичные гипероксалурии	362
Вторичные гипероксалурии	368
Урикозурические нефропатии	374
Цистинурия	376
Фосфатурия	380
Тубулопатии (А.В.Малкоч, М.С.Молчанова)	381
Почечная гликозурия	381
Почечный несахарный диабет	384
Почечный солевой диабет (псевдогипоальдостеронизм) ..	387
Псевдогиперальдостеронизм (синдром Лиддла)	389
Синдромы Барттера и Гительмана	390
Наследственный фосфат-диабет (витамин-D-резистентный или гипофосфатемический рахит)	397
Врожденный витамин-D-зависимый рахит	401
Синдром и болезнь де Тони–Дебре–Фанкони	403
Почечный тубулярный ацидоз	407
Глава VIII. Инфекции мочевой системы (Э.К.Петросян, О.Л.Чугунова, О.В.Шатохина, Е.В.Мелехина)	415
Пиелонефрит (О.В.Шатохина, Э.К.Петросян)	424
Цистит (О.Л.Чугунова, Е.В.Мелехина)	437
Обструктивные уропатии, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, рефлюкс-нефропатия (С.В.Думова, С.С.Паунова)	443
Обструктивная уропатия (С.С.Паунова, М.В.Шумихина) ..	444
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (С.В.Думова, С.С.Паунова)	447

Рефлюкс-нефропатия (С.С.Паунова)	457
Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря (С.В.Думова, О.Б.Кольбе)	467
Глава IX. Острое повреждение почек (О.Л.Чугунова, А.И.Сафина, Х.М.Эмирова)	485
Глава X. Хроническая болезнь почек (Э.К.Петросян, М.С.Молчанова)	502
Приложение	526
Тестовые задания	537
Тестовые задания к главе I	537
Тестовые задания к главе II	541
Тестовые задания к главе III	544
Тестовые задания к главе IV	551
Тестовые задания к главе V	553
Тестовые задания к главе VI	556
Тестовые задания к главе VII	561
Тестовые задания к главе VIII	565
Тестовые задания к главе IX	569
Тестовые задания к главе X	572
Эталоны ответов на тестовые задания	576
Литература	579

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

DMSA	^{99m} Tc-димеркаптоянтарная кислота
DTPA	^{99m} Tc-диэтиленetriаминопентакусная кислота
Ig	иммуноглобулин
MAG3	^{99m} Tc-бензоилмеркаптоацетилтриглицерин
NGAL	липокалин-2, ассоциированный с нейтрофильной желатиной
NFc	нефритический фактор классического пути
NFt	терминальный нефритический фактор
SAA	расщепленный продукт сывороточного амилоида А
USRDS	Национальный почечный регистр США
АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АДГ	антидиуретический гормон
АНФ	антинуклеарный фактор
АНЦА	антинейтрофильные цитоплазматические антитела
АПФ	ангиотензинпревращающий фермент
АТФ	аденозинтрифосфат
БРА II	блокаторы рецепторов ангиотензина II
ГБМ	гломерулярная базальная мембрана
ГКС	глюкокортикостероиды
ГН	гломерулонефрит
ГПА	гранулематозный полиангиит
ГУС	гемолитико-уремический синдром
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
иАПФ	ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИЛ	интерлейкин
ИМС	инфекция мочевой системы
КТ	компьютерная томография/томограмма
КТ-ангиография	компьютерная томографическая ангиография
МВ	молекулярный вес
МКБ-10	Международная классификация болезней 10-го пересмотра
МПА	микроскопический полиангиит
НДМП	нейрогенная дисфункция мочевого пузыря
НПСВ	нестероидные противовоспалительные средства
ОГН	острый гломерулонефрит
ОМС	органы мочевой системы

ОПН	острая почечная недостаточность
ОПП	острое повреждение почек
ОЦК	объем циркулирующей крови
ПМР	пузырно-мочеточниковый рефлюкс
ПН	почечная недостаточность
ПТА	почечный тубулярный ацидоз
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РНК	рибонуклеиновая кислота
СД	сахарный диабет
СКВ	системная красная волчанка
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
ТИН	тубулоинтерстициальный нефрит
ТТП	тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФНО	фактор некроза опухоли
ФСГС	фокально-сегментарный гломерулосклероз
ХБП	хроническая болезнь почек
ХГН	хронический гломерулонефрит
ХПН	хроническая почечная недостаточность
ЦИК	циркулирующие иммунные комплексы
ЦНС	центральная нервная система
ЧЛС	чашечно-лоханочная система
ЭКГ	электрокардиография/электрокардиограмма

ПРЕДИСЛОВИЕ

Представленный учебник подготовлен согласно Федеральному государственному образовательному стандарту высшего образования (ФГОС ВО) по специальности 31.05.02 (060103) «Педиатрия» (уровень специалитета) в соответствии с рабочей учебной программой дисциплины «Госпитальная педиатрия». Учебник посвящен разделу «Детская нефрология», в котором традиционно изучаются основные состояния и заболевания мочевыделительной системы у детей, а также вопросы ревматологии детского возраста.

Целью написания данного учебника явилось обучение студентов выпускных курсов педиатрических факультетов методам диагностики и лечения наиболее важных нозологических форм и основных групп заболеваний в детской нефрологии и реабилитации пациентов, страдающих ими. Обучение студентов подразумевает приобретение ими новых знаний, основанных на информации, полученной на предшествующих дисциплинах, с современных позиций, с учетом возрастных особенностей и различных вариантов течения заболеваний (типичные и осложненные). В учебнике представлены современные данные об этиологии, патогенезе, клинических проявлениях заболеваний у детей и подростков, описаны современные методы объективного, инструментального и лабораторного обследования пациентов, приведены наиболее актуальные классификации (в том числе МКБ-10) и диагностические критерии, рассмотрены современные схемы терапии. Освоение представленного учебного материала обеспечит формирование у будущего врача алгоритма обследования и лечения больного ребенка с патологией мочевыделительной системы, способствует развитию у него клинического мышления, обеспечивающего дифференцированный подход к диагностике, подбору терапии, реабилитационных мероприятий и построению прогноза у больных детей. Это позволит выпускнику специалитета по специальности 31.05.02 (060103) «Педиатрия» овладеть следующими компетенциями:

- **Общекультурными (ОК):**

- способность к абстрактному мышлению, анализу, синтезу (ОК-1);
- способность действовать в нестандартных ситуациях, нести социальную и этическую ответственность за принятые решения (ОК-4);
- готовность к саморазвитию, самореализации, самообразованию, использованию творческого потенциала (ОК-5).

- **Общепрофессиональными (ОПК):**

- готовность решать стандартные задачи профессиональной деятельности с использованием информационных, библиографических ресурсов, медико-биологической терминологии, информационно-коммуникационных технологий и учетом основных требований информационной безопасности (ОПК-1);
- способность и готовность реализовать этические и деонтологические принципы в профессиональной деятельности (ОПК-4);
- способность и готовность анализировать результаты собственной деятельности для предотвращения профессиональных ошибок (ОПК-5);
- готовность к ведению медицинской документации (ОПК-6);
- готовность к использованию основных физико-химических, математических и иных естественнонаучных понятий и методов при решении профессиональных задач (ОПК-7);
- готовность к медицинскому применению лекарственных препаратов и иных веществ и их комбинаций при решении профессиональных задач (ОПК-8);
- способность к оценке морфофункциональных, физиологических состояний и патологических процессов в организме человека для решения профессиональных задач (ОПК-9);
- готовность к применению медицинских изделий, предусмотренных порядками оказания медицинской помощи (ОПК-11).

- **Профессиональными (ПК):**

- способность и готовность к осуществлению комплекса мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья детей и подростков и включающих в себя формирование здорового образа жизни, предупреждение возникновения и/или распространения заболеваний, их раннюю диагностику, выявление причин и условий их возникновения и развития, а также направленных на устранение вредного влияния на здоровье детей и подростков факторов среды их обитания (ПК-1);
- способность и готовность к проведению профилактических медицинских осмотров, диспансеризации и осуществлению диспансерного наблюдения за здоровыми и хроническими больными детьми и подростками (ПК-2);
- готовность к сбору и анализу жалоб пациента, данных его анамнеза, результатов осмотра, лабораторных, инструментальных, патолого-анатомических и иных исследований в целях распознавания состояния или установления факта наличия или отсутствия заболевания (ПК-5);
- способность к определению у пациентов основных патологических состояний, симптомов, синдромов заболеваний, нозологических форм в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ) (ПК-6);

- готовность к проведению экспертизы временной нетрудоспособности, участию в проведении медико-социальной экспертизы, констатации биологической смерти человека (ПК-7);
- способность к определению тактики ведения больных детей и подростков с различными нозологическими формами (ПК-8);
- готовность к ведению и лечению пациентов с различными нозологическими формами в амбулаторных условиях и условиях дневного стационара (ПК-9);
- готовность к оказанию медицинской помощи детям и подросткам при внезапных острых заболеваниях, состояниях, обострении хронических заболеваний, не сопровождающихся угрозой жизни пациента и не требующих экстренной медицинской помощи (ПК-10);
- готовность к участию в оказании скорой медицинской помощи детям и подросткам при состояниях, требующих срочного медицинского вмешательства (ПК-11);
- готовность к определению необходимости применения природных лечебных факторов, лекарственной, немедикаментозной терапии и других методов у детей и подростков, нуждающихся в медицинской реабилитации и санаторно-курортном лечении (ПК-14);
- готовность к участию во внедрении новых методов и методик, направленных на охрану здоровья граждан (ПК-22).

Структура учебника «Детская нефрология» включает главы для повторения пройденных материалов на предшествующих дисциплинах, касающихся анатомо-физиологических особенностей, семиотики заболеваний мочевыделительной системы у детей (рассматриваемых в курсе пропедевтики детских болезней), методов физикального, лабораторного и инструментального обследования детей с нефрологической патологией, в том числе пациентов с острым постстрептококковым гломерулонефритом (ГН), пиелонефритом (рассматриваемыми в курсе факультетской педиатрии), для более качественного освоения материала курса госпитальной педиатрии, для подготовки к итоговой государственной аттестации, а также главы, посвященные темам, включенным в программу собственно дисциплины «Госпитальная педиатрия»: врожденные и наследственные заболевания почек, гломерулярные и тубулоинтерстициальные заболевания почек и их осложнения, острое повреждение почек и хроническая болезнь почек у детей. Для более удобной самоподготовки к клиническим практическим занятиям и качественного усвоения материала все главы содержат схемы, таблицы и иллюстрации. Для самооценки уровня освоения материала в приложении учебника приводятся задания для самоконтроля по всем темам, включающие текущий тестовый контроль с эталонами правильных ответов. Также в приложении даны справочные материалы.

Учитывая подробное и всестороннее освещение основных вопросов детской нефрологии, включая анатомо-физиологические особенности, семиотику, дополнительные методы диагностики, разбор основных нозологиче-

ских форм, можно рекомендовать данный учебник не только для студентов выпускных курсов педиатрических факультетов медицинских вузов, обучающихся в рамках общей образовательной программы согласно ФГОС ВО по специальности 31.05.02 (060103) «Педиатрия» (уровень специалитета), но и в качестве учебного пособия для врачей, обучающихся по программам последипломного образования в рамках ординатуры согласно ФГОС ВО по специальностям 31.08.19 «Педиатрия» и 31.08.43 «Нефрология» (уровень подготовки кадров высшей квалификации).

ГЛАВА I. АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОЧЕК

Л.А.Анастасевич, О.Л.Чугунова

Морфогенез почек и пороки развития

Анатомо-физиологические особенности органов мочевой системы (ОМС) у детей различных возрастных групп во многом определяют характер патологии и специфику клинического течения заболеваний.

На долю аномалий развития почек и мочевых путей приходится до половины всех врожденных пороков у детей. По статистическим данным, 10–14% детей рождаются с различными аномалиями мочеполовых органов.

ОМС у человека формируются из промежуточной мезодермы. Развитие почек происходит в несколько этапов. Последовательно формируются три почки: предпочка (*pronephros*), первичная почка (*mesonephros*), вторичная или окончательная почка (*metanephros*) (рис. 1.1).

Первые две существуют очень недолго, однако необходимы для формирования окончательной почки. Предпочка (*pronephros*) формируется на 3-й

неделе эмбрионального развития. В это время в краниальной части эмбриона (на уровне шейных сегментов) промежуточная мезодерма отделяется от сомитов и образует клеточные скопления (до 10) в форме стебелька, формируя нефротомы. Нефротомы (или так называемые метанефрогенные тяжи) тянутся вдоль тела зародыша между сомитами и первичной полостью тела (целом). Растут они в латеральном направлении, и в них образуется полость. Далее из нефротомов формируются 2–5 канальцев, медиальные концы которых, с одной стороны, открываются в полость тела, а латеральные сегменты продолжают расти в каудальном направлении. Канальцы соседних сегментов объединяются в парные продольные протоки, растущие по направлению к клоаке. Своими концами они собираются в общий первичный почечный проток предпочки, открывающийся в клоаку.

По мере формирования нефротомов предпочки одновременно происходит их дегенерация, так что в момент образования последнего из них первые нефротомы уже исчезают. Не функционируя, предпочка сразу же подвергается обратному развитию (к концу 4-й недели), поскольку лишена связи с кровеносной системой и не теряет связи с полостью целома.

Первичная почка (*mesonephros*) развивается с 5–6-й недели, а по некоторым данным – с 4-й недели эмбрионального развития. По мере дегенерации предпочки в области туловищных сегментов появляются первые канальцы первичной почки. Они удлиняются, образуя S-образную петлю, медиальный конец которой достигает капиллярного клубочка.

Одновременно от дорсальной аорты отделяются небольшие ветви, одна из которых внедряется в стенку канальца, а другая – в стенку целомической полости, формируя соответственно внутренний и наружный клубочки.

Клубочки, внедряясь в стенку канальца, образуют в этом месте капсулу Шумлянско–Боумена, а капсула и клубочек – почечное тельце. Латеральный конец канальца впадает в первичный почечный проток, который называется мезонефрическим (вольфов проток). Далее канальцы удлиняются, становясь все более извитыми. Их окружает сплетение капилляров, образованных постгломерулярными сосудами.

К середине 2-го месяца первичная почка достигает максимальной величины. Это крупный орган овоидной формы, расположенный по обе стороны от срединной линии. Она представлена двусторонними тяжами, состоящими из одного ряда извитых канальцев, на свободном конце которых формируется чашеобразное разрастание – гломерулярная капсула (боуменова) и погруженный в нее клубочек капилляров – гломерул. Канальцы связаны с продольным мезонефрическим (вольфовым) протоком, открывающимся в мочевой синус.

Первичная почка приобретает связь с кровеносной системой и утрачивает ее с полостью целома. Первичная почка функционирует в течение 2–3-го месяцев внутриутробного развития. Функция мезонефрических канальцев сходна с функцией канальцев нефрона почки взрослого организма. Фильтрат крови из клубочка поступает в капсулу, затем в каналец и далее – в мезонефрический проток. При этом в канальце происходит реаб-

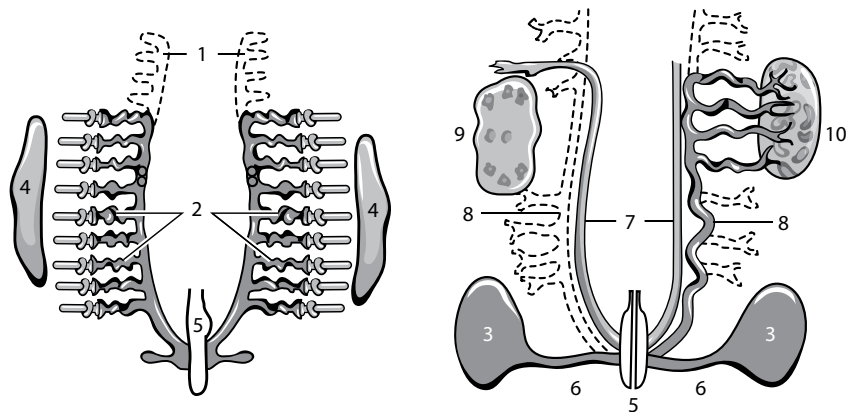


Рис. 1.1. Отношения пронефроса, мезонефроса и метанефроса: 1 – канальцы пронефроса, 2 – канальцы мезонефроса, 3 – метанефрогенная ткань, 4 – индифферентные гонады, 5 – клоака, 6 – дивертикул, 7 – парамезонефральные (мюллеровы) протоки, 8 – мезонефральные (вольфовы) протоки, 9 – яичник, 10 – семенник.

сорбция ряда веществ. Однако в первичной почке моча слабо концентрируется, что связано с отсутствием структур мозгового вещества, необходимых для удержания воды.

Следует отметить, что когда каудальные каналы еще дифференцируются, краниальные каналы и клубочки уже дегенерируют. Обычно первичная почка подвергается обратному развитию (до 14-й недели) и только ее каудальные отделы участвуют в формировании половых желез. Из вольфова протока у мальчиков образуются придаток яичка и семявыносящий проток, а из канальцев первичной почки – выносящие каналы яичка. У девочек вольфов проток частично подвергается обратному развитию, однако сохраняются рудиментарные структуры, такие как придаток яичника, околяичник и гартнеров канал. Вольфов проток у девочек необходим для развития мюллеровых протоков. Если первичная почка не развилась нормально, наблюдаются агенезия почки и маточной трубы на той же стороне тела, а также контралатерально расположенная однорогая матка и атрезия влагалища.

Окончательная (вторичная) почка (*metanephros*) начинает развиваться на 2–3-м месяце (предположительно на 5–6-й неделе) внутриутробного периода в каудальной части эмбриона. Она формируется из двух участков мезодермы – метанефрогенной ткани (или метанефрогенной бластемы) и метанефрического дивертикула (вольфова канала). При этом секреторный аппарат почек (почечное тельце, проксимальные и дистальные канальцы, петля Генле) образуется из метанефрогенной бластемы, а выделительный аппарат (собираательные трубочки, чашечки, лоханки, мочеточники) – из метанефрического дивертикула.

Метанефрический дивертикул внедряется в каудальную часть промежуточной мезодермы, которая уплотняется вокруг дивертикула, образуя метанефрогенную бластему. Далее дивертикул дихотомически делится, формируя систему собираательных протоков, постепенно углубляющихся в ткань окончательной почки.

Производное метанефрического дивертикула – собираательная трубочка – на дистальном конце покрыта «шапочкой» метанефрогенной бластемы. Под индуктивным влиянием трубочек из этой ткани формируются небольшие почечные пузырьки, дающие начало канальцам. В свою очередь, развивающиеся канальцы индуцируют дальнейшее ветвление собираательных трубочек.

Канальцы, объединяясь с капиллярным клубочком, формируют нефроны. Проксимальный конец нефрона образует капсулу, в которую глубоко внедряется клубочек. Между 20–26-й неделями внутриутробного периода дистальный конец нефрона прикрепляется к одной из собираательных трубочек. Далее каналец удлиняется, в результате чего образуются проксимальный извитой каналец, петля Генле и дистальный извитой каналец.

Образование клубочков завершается к 35-й неделе внутриутробного развития. После рождения новые нефроны уже не образуются, но их созревание продолжается до дошкольного возраста.

Параллельно с формированием почки происходит образование и мочевыводящей системы. В связи с частым развитием пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) и на его основе рефлюкс-нефропатии, необходимо отметить, что возникновение этой патологии нередко связано с недостаточностью детрузорного каркаса мочеточника и клапанного механизма мочевого пузыря. Эта недостаточность может формироваться на 5-й неделе гестации.

Как уже отмечалось, сначала почка располагается в области таза, а в дальнейшем она перемещается краниальнее. Кажущийся подъем почки связан с уменьшением кривизны тела при развитии плода и с его ростом в поясничной и крестцовой областях.

Во время внутриутробного развития почки не только поднимаются до окончательного положения, но и делают поворот вокруг вертикальной (продольной) оси.

Таким образом, в эмбриональном развитии почек можно выделить две основные особенности: 1 – формирование мочевыделительной системы происходит из двух разных участков мезодермы, которые затем соединяются; 2 – почки закладываются и формируются в каудальной части эмбриона, и в дальнейшем происходит их восхождение из полости таза в поясничную область. Отмеченные особенности эмбриогенеза ОМС имеют важное клиническое значение. Они во многом объясняют происхождение врожденных аномалий почек и мочеточников, которые приводят к развитию других патологических процессов (табл. 1.1).

К настоящему времени известно, что в формировании окончательной почки человека принимают участие более 200 генов. Механизмы, регулирующие органогенез мочевыделительной системы, включают работу огромного числа структурных генов, онкогенов, факторов транскрипции, роста, а также биологически активных веществ, апоптоз. Даже небольшие отклонения в их функции на любом этапе формирования мочевой системы могут сказаться на развитии врожденных аномалий ее органов. По данным разных авторов, до 30% всех врожденных пороков у детей приходится на различные аномалии строения почек и мочевых путей.

Анатомическое строение почек и мочевыводящих путей у детей

У детей почки по объему и массе относительно больше, чем у взрослых. Так, у детей почки составляют 1/100 массы тела, в то время как у взрослых всего 1/200–1/250.

При рождении форма почек почти округлая. Постепенно, в процессе роста ребенка, почки приобретают своеобразную бобовидную форму. У новорожденных и детей грудного возраста почка округлая, поверхность ее бугристая за счет дольчатого строения, что связано с недоразвитием коркового вещества в этом возрасте. Дольчатое строение почки сохраняется до 2–3 лет.

Таблица 1.1. Формирование пороков развития почек соответственно эмбриональным стадиям

Гестац-онный возраст, нед.	Структурные формы	Последствия дисгенеза
3–4	Пронефрос Пронефротический проток Мезонефрос Мезонефрический (вольфов проток)	Ренальная агенезия с отсутствием гомолатеральных половых желез, легких, надпочечников; билатеральная агенезия (синдром Поттера)
5	Зародыш матки и начало метанефроса	Почечная агенезия, зародыш гомолатеральных половых желез, легких, надпочечников; рудиментарный мочеточник с почечной агенезией
6	Мочеполовой синус	Уроректальные протоки
8–9	Явные лоханки и чашечки. Некоторые функционирующие нефроны до собирательных трубок. Формирование мочевого пузыря. Отделение выхода мочеточника из вольфова протока. Треугольная область мочевого пузыря и отверстие мочеточника; бугорок; формирование начала эякуляторного протока	Эктопия мочеточника Адгезия Уретероцеле Уретральный клапан Мультикистоз Дисплазия Рудиментарная почка Тип III кистозной болезни Синдром Поттера
10–11	Формирование лоханки и чашечек. Больше функционирующих нефронов. Рост и развитие ветвей протока. Открытие мочеточника и появление фетальной мочи в мочевом пузыре	Пороки лоханки и чашечек
14–15	Малые чашечки, почечные сосочки, почечные дольки; собирательная система. Нефроны достигают периферии. Формирование аркад	Отклонения в чашечно-лоханочных системах по форме или количеству. Тип I кистозной болезни почек по классификации Поттера
20–22	Четкое разграничение мозгового и коркового вещества	Почечная дисплазия с нормальной пельвиокаликкулярной системой. Детский и взрослый типы поликистозной болезни
32–36	Прекращение образования нефронов. Полное количество нефронов (1 млн в каждой почке)	Медуллярная кистозная болезнь

Длина почки новорожденного составляет 42 мм, а масса – 12 г. В грудном возрасте размеры почки увеличиваются примерно в 1,5 раза, а масса достигает 37 г. В период детства длина почки равна в среднем 79 мм, а масса – 56 г. У подростков длина почки достигает уже 107 мм, а масса – 120 г.

У новорожденных детей толщина коркового вещества почки равна примерно 2 мм, а мозгового – 8 мм; их отношение составляет 1:4. Толщина коркового вещества у взрослого человека по сравнению с таковой у новорожденного увеличивается примерно в 4 раза, а мозгового – только в 2 раза.

Длина почек обычно не превышает высоты тел четырех поясничных позвонков. Разница по длине правой и левой почек, как правило, не превышает 1 см, но правая почка несколько больше левой. Ширина почки у детей первого года жизни составляет в среднем 65% от ее длины. С возрастом пропорции несколько меняются, и у детей старшего возраста ширина почки составляет около 50% от длины органа (у взрослых – 30–35%).

Рост почек происходит в основном на первом году жизни ребенка. В период с 5–9 лет, а также в 16–19 лет размеры почки увеличиваются за счет развития коркового вещества; рост мозгового вещества прекращается к 12 годам. Масса коркового вещества почек увеличивается благодаря росту в длину и ширину извитых канальцев и восходящей части петли нефрона. Почечные лоханки у новорожденного широкие, ампуловидные.

Топография почек с возрастом изменяется в связи с их опусканием. У новорожденного верхний конец почки проецируется на уровне верхнего края XII грудного позвонка, а в грудном возрасте (до 1 года) – уже на уровне середины тела XII грудного позвонка. Нижний конец почки у новорожденного находится на уровне нижнего края IV поясничного позвонка, у годовалого ребенка – на полпозвонка выше, что связано с быстрым ростом позвоночного столба. После 5–7 лет положение почки относительно позвоночника приближается к таковому у взрослого человека.

Во все периоды жизни человека правая почка располагается несколько ниже левой.

У новорожденного обе почки в области верхнего конца и переднемедиальной поверхности (почти до ворот печени) соприкасаются с соответствующим надпочечником. К правой почке прилежат также печень, слепая кишка и червеобразный отросток. К левой почке прилежит на небольшом участке селезенка; медиальнее ворот находится хвост поджелудочной железы.

Продольная ось каждой почки у детей до 3–4 лет проходит параллельно позвоночнику, почечные ворота обращены несколько кпереди. К 5–6 годам продольные оси принимают наклонное (сходящееся кверху) направление.

В связи с ростом тела человека изменяются положение почки и относительная длина ее артерии и вены (почечной ножки). У новорожденного почечная ножка относительно длинная, сосуды расположены косо: начало почечной артерии и устье ее вены находятся выше почечных ворот. Затем почечная ножка постепенно принимает горизонтальное положение, а после

50 лет, в связи с некоторым смещением почек вниз, длина ее увеличивается, ее положение направлено вниз.

Располагаются почки в нише забрюшинного пространства, образованного квадратной мышцей поясницы (*m. quadratus lumborum*) и большой поясничной мышцей (*m. psoas major*). Снаружи почка покрыта фиброзной капсулой, очень тонкой у новорожденных, которая непосредственно прилегает к паренхиме, вследствие отсутствия жировой капсулы.

Фиксирующий аппарат почек состоит из ряда анатомических образований, а именно: фиброзной капсулы почек, связок (*lig. hepatorenale, lig. lienorenale, lig. duodenorenale*), сосудов, околопочечной жировой ткани, почечной фасции. У новорожденных и детей раннего возраста фиксации почек недостаточно, так как отсутствует жировая капсула почек и еще плохо развита околопочечная жировая ткань и связочный аппарат. Недостаточное развитие фиксирующего аппарата способствует большей физиологической подвижности почек у детей раннего возраста. Окончательное формирование механизма фиксации заканчивается только к 5 годам, а иногда – к 8.

Почка покрыта соединительнотканной капсулой, а спереди, кроме того, – серозной оболочкой. Вещество почки разделяется на корковое и мозговое. Корковое вещество (*cortex renis*) – темно-красного цвета, располагается общим слоем под капсулой. В раннем эмбриогенезе почки имеют дольчатое строение, при дальнейшем развитии основания долек сливаются, образуя корковое вещество. Только в мозговом веществе дольчатость в виде пирамид сохраняется. Мозговое вещество (*medulla renis*) – более светлой окраски, разделено на 8–12 пирамид. Вершины пирамид (или сосочки) свободно вступают в почечные чашки. В процессе развития почки ее корковое вещество, увеличиваясь в массе, проникает между основаниями пирамид в виде почечных колонок. Мозговое вещество, в свою очередь, тонкими полосками врастает в корковое, образуя мозговые лучи.

Почки новорожденных и детей раннего возраста сохраняют черты эмбрионального строения, т.е. выраженную дольчатость. Почки имеют 10–20 долек, отделенных друг от друга бороздами различной глубины. Дольчатость постепенно исчезает к 2–4 годам. У новорожденных и детей первых лет жизни определяется онтогенетическая незрелость почечной ткани с недостаточным развитием коркового вещества (толщина коркового слоя равна 1/4 части мозгового, в то время как у взрослых это соотношение составляет 1/2). Соотношение между корковым и мозговым веществами, соответствующее таковому у взрослых, устанавливается только к 7-му году. Мозговой слой почек у детей выражен достаточно хорошо.

Строму почки составляет рыхлая волокнистая соединительная ткань, богатая ретикулярными клетками и ретикулиновыми волокнами. Паренхима почки представлена почечными канальцами (*tubuli renales*), которые при участии кровеносных капилляров образуют нефроны. В каждой почке насчитывается около 1 млн нефронов.

Нефрон является структурной и функциональной единицей почки. В состав нефрона входят: капсула клубочка, проксимальный извитой кана-

лец, проксимальный прямой каналец, петля Генле, состоящая из тонкого нисходящего сегмента, образующего петлю, и толстого восходящего сегмента. Тонкий каналец и дистальный прямой каналец образуют петлю нефрона. Почечное тельце включает сосудистый клубочек и охватывающую его капсулу клубочка (капсулу Боумена). Нефрон переходит в собирательную трубку, которая переходит в сосочковый канал, открывающийся на вершине пирамиды в полость почечной чашечки. Около 1% нефронов полностью располагаются в корковом веществе (короткие нефроны), у 80% нефронов петли спускаются в наружную зону мозгового вещества (промежуточные нефроны). Остальные нефроны располагаются в почке так, что их почечные тельца, проксимальные и дистальные отделы лежат в корковом веществе на границе с мозговым веществом, а петли глубоко уходят в мозговое вещество – это длинные или околомозговые (юкстамедуллярные) нефроны.

Согласно делению паренхимы почки на внешнюю (корковую) и внутреннюю (мозговую) зоны, различают несколько типов нефронов, отличающихся по месту расположения: суперфициальные (поверхностные) нефроны, расположенные в наружных слоях коркового слоя почек, интракортикальные нефроны – в толщине коркового слоя и юкстамедуллярные нефроны – на границе коркового и мозгового вещества почек. Схема строения нефрона представлена на рисунке 1.2.

Собирательные почечные трубочки начинаются в корковом веществе, в котором они входят в состав мозговых лучей. Затем они переходят в мозговое вещество и у вершины пирамид вливаются в сосочковый канал.

Нефрон состоит из почечного тельца, которое включает сосудистый клубочек и его капсулу. Каждый сосудистый клубочек (*glomerulus*) содержит более 50 кровеносных капилляров. Эндотелиальные клетки этих капилляров имеют многочисленные фенестры диаметром до 0,1 мкм и располагаются на внутренней поверхности толстой базальной мембраны. Базальная мембрана состоит из трех слоев (наружного и внутреннего слоев – менее плотных, среднего слоя – более плотного, в котором имеются микрофибриллы, образующие сеточку, диаметром не более 3 нм). С наружной стороны на мембране лежит эпителий внутреннего листка капсулы клубочка. По форме капсула клубочка напоминает двустенную чашу. Капсула клубочка образована внутренним и наружным листками, между которыми расположена щелевидная полость, переходящая в просвет проксимального канальца нефрона. Внутренний листок капсулы проникает между капиллярами сосудистого клубочка и охватывает их почти со всех сторон. Он образован крупными неправильной формы эпителиальными клетками – подоцитами. От тел подоцитов отходят несколько больших широких отростков, называемых цитотрабекулами, от которых начинаются многочисленные мелкие отростки – цитоподии, прикрепляющиеся к трехслойной мембране. Ножки подоцитов, переплетаясь между собой, закрывают все свободное пространство капилляра. Между малыми отростками подоцитов имеются фибриллярные соединения, формирующие так называемую щелевую диа-

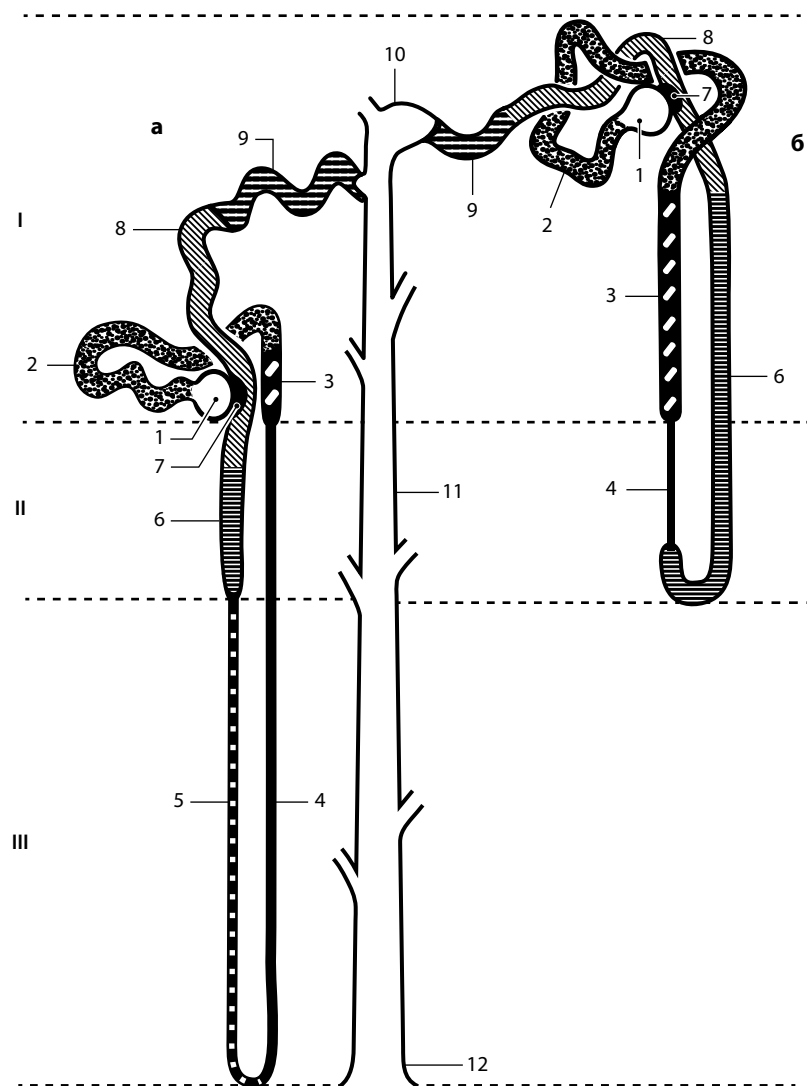


Рис. 1.2. Схема строения нефрона (по Ю.В.Наточину, 1997): I – корковое вещество; II – наружная зона мозгового вещества; III – внутренняя зона мозгового вещества. а – юкстамедуллярный нефрон; б – суперфициальный нефрон. 1 – клубочек; 2 – проксимальный извитой каналец; 3 – проксимальный прямой каналец; 4 – тонкий каналец (тонкая нисходящая ветвь петли Генле); 5 – тонкий каналец (тонкая восходящая ветвь петли Генле); 6 – дистальный прямой каналец (толстая восходящая ветвь петли Генле); 7 – плотное пятно; 8 – дистальный извитой каналец; 9 – связующий каналец (в юкстамедуллярном нефроне образует аркаду); 10 – начальные отделы собирательной трубки; 11 – собирательные трубки наружного мозгового вещества; 12 – собирательные трубки внутреннего мозгового вещества.

фрагму. Щелевая диафрагма образует систему пор фильтрации диаметром 5–12 нм. Следовательно, процесс гемофильтрации проходит через три барьера: фенестрированный эндотелий, собственно базальную мембрану клубочка и щелевую диафрагму подоцитов.

При этом из крови в полость капсулы фильтруются составные части плазмы крови, образующие первичную мочу. Это первая фаза мочеобразования – фильтрация.

В сосудистых клубочках почечных телец лежит еще один вид клеток – мезангиальные. Мезангиальные клетки вместе с основным веществом – мезангиальным матриксом – образуют мезангий, соединительную ткань клубочка. Функции мезангиальных клеток многообразны. Они участвуют как в синтезе, так и в катаболизме коллагеноподобного вещества базальной мембраны клубочка. Мезангиальные клетки проявляют фагоцитарную активность, «очищая» клубочек от инородных веществ. Помимо этого, мезангиальные клетки обладают сократительной способностью вследствие наличия в их цитоплазме сократительных микрофиламентов. Сокращаясь, они как бы сжимают капиллярные петли, уменьшая площадь поверхности фильтрации.

Наружный листок капсулы клубочка представлен одним слоем плоских и кубических эпителиальных клеток, расположенных на базальной мембране.

В стенке приносящей артериолы возле клубочка имеются особые клетки, содержащие гранулы – юкстагломерулярные клетки (клетки I типа). В прилежащем дистальном канале находится скопление клеток (клетки III типа), морфологической особенностью которых является относительно плотное расположение ядер нефроцитов. Именно поэтому этот компонент назван плотным пятном (*macula densa*). Между приносящей артериолой, выносящей артериолой и плотным пятном находятся клетки юкставаскулярного островка (клетки II типа). Клетки I, II и III типов образуют юкстагломерулярный комплекс, который обладает секреторной способностью, содержит ренин. Основным местом синтеза и накопления ренина является стенка приносящей артериолы.

Юкстагломерулярный комплекс влияет на уровень артериального давления (АД) и химический состав ультрафильтрата.

Проксимальный отдел канальца нефрона покрыт эпителиальными клетками, имеющими щеточную каемку, состоящую из множества микроворсинок. В цитоплазме этих клеток определяется большое количество удлинённых митохондрий.

Дистальный отдел канальца тесно связан с юкстагломерулярным комплексом. Эпителий дистальной части канальца представлен крупными клетками, на поверхности которых находится незначительное количество микроворсинок. Клетки содержат большое количество митохондрий, а мембрана на базальной поверхности имеет незначительное количество складок.

Дистальные канальцы переходят в собирательные трубочки (преимущественно дуговые) коркового вещества почки. Дуговые трубочки содержат

клетки 2 типов – прозрачные и плотные. Прозрачные клетки кубической формы, имеют крупное ядро и небольшое количество митохондрий. Основная их функция – отграничение от окружающей среды содержимого, находящегося в просвете трубочки и выводимого в почечную лоханку. Плотные клетки, напротив, содержат большое количество митохондрий, гранулы рибонуклеопротеидов, что указывает на осуществление в них ферментных процессов.

В мозговом веществе почки располагаются прямые каналцы и петли нефрона, собирательные трубочки, нисходящие и восходящие прямые сосуды и интерстициальная ткань.

Петля нефрона (каналцы Генле) подразделяется на тонкостенные нисходящие ветви, колено петли и толстостенные восходящие ветви.

Нисходящая часть каналца Генле покрыта уплощенными, светлыми клетками, которые имеют малый объем цитоплазмы и содержат небольшое количество митохондрий. Главная особенность данной части каналца состоит в том, что она легко пропускает воду за счет цитоплазматических щелей, идущих через тело клетки до базальной мембраны.

В наружной части мозгового вещества располагается восходящая часть петли, которая непроницаема для воды. В эпителии клеток, находящихся в этой части, обнаруживается ярко выраженная базальная складчатость цитомембраны, клетки содержат большое количество митохондрий, апикальная часть клеток сильно вакуолизирована. Такое строение способствует активному транспорту электролитов. Петли нефронов у детей по сравнению со взрослыми более короткие. Эта особенность более выражена у детей младшего возраста и предрасполагает к менее гибкой регуляции водно-солевого обмена в этой популяции.

Прямые собирательные трубочки имеют кубовидные клетки с низким содержанием митохондрий, элементы эндоплазматической сети развиты слабо.

Интерстициальные клетки почечного вещества между каналцами представлены фибробластами, макрофагами, лимфоидными и плазматическими клетками. Особые интерстициальные клетки мозгового вещества почек участвуют в работе противоточной системы почек и в процессе концентрирования содержимого каналцев, синтезируют простагландины.

У новорожденных и детей раннего возраста интерстициальная ткань почки довольно скудная и состоит из многочисленных ретикулярных фибрилл и единичных клеток, напоминающих фибробласты. Такой дефицит интерстициальной ткани обуславливает особенности патологии почек: у новорожденных и детей раннего возраста редко бывают интерстициальные поражения почек в виде интерстициального нефрита.

Кровоснабжение почек осуществляется почечными артериями, которые, войдя в почки, распадаются на междольковые артерии, идущие между пирамидами. На границе между мозговым и корковым слоем они разветвляются на дуговые артерии. В свою очередь дуговые артерии дают начало междольковым артериям, которые проходят в корковое вещество. От них

во все стороны отходят внутридольковые артерии, заканчивающиеся приносящими артериолами. От верхних внутридольковых артерий приносящие артериолы направляются к корковым нефронам, от нижних – к юкстамедулярным нефронам. В связи с этим в почках условно разделяют кортикальное кровообращение, обеспечивающее корковые нефроны, и юкстамедулярное, обеспечивающее около мозговые нефроны.

В кортикальной системе кровообращения приносящие артериолы распадаются на капилляры, образующие сосудистые клубочки почечных телец корковых нефронов (*glomeruli*). Капилляры клубочков собираются в выносящие артериолы, которые несколько меньше диаметром, чем приносящие артериолы. Вследствие этого в капиллярах клубочков корковых нефронов кровяное давление очень высокое (свыше 50 мм рт.ст.). Это является важным условием для первой фазы мочеобразования – процесса фильтрации жидкости и веществ из плазмы крови в нефрон. Далее выносящие артериолы вновь распадаются на капилляры, которые оплетают каналцы нефрона и образуют перитубулярную капиллярную сеть. В этих капиллярах давление крови, напротив, меньше (около 10 мм рт.ст.), что способствует второй фазе мочеобразования – процессу обратного всасывания части жидкости и веществ из нефрона в кровь. Из капилляров кровь перитубулярной сети собирается в верхних отделах коркового вещества в звездчатые вены, затем в междольковые, в средних отделах коркового вещества – прямо в междольковые вены. Последние впадают в дуговые вены, переходящие в междольковые, которые образуют почечные вены, выходящие из ворот почек.

В юкстамедулярной системе кровообращения диаметр приносящих и выносящих артериол сосудистых клубочков почечных телец около мозговых нефронов примерно одинаков или диаметр выносящих артериол несколько шире. Поэтому кровяное давление в капиллярах этих клубочков ниже, чем в клубочках корковых нефронов. Кроме того, выносящие клубочковые артериолы этой зоны идут в мозговое вещество, распадаясь на пучки тонкостенных сосудов, более крупных, чем обычные капилляры (прямые сосуды). В мозговом веществе как от выносящих артериол, так и от прямых сосудов отходят ветви, формирующие мозговую перитубулярную капиллярную сеть. Особенностью юкстамедулярной системы кровообращения является то, что прямые сосуды образуют петли на различном уровне мозгового вещества, что формирует противоточную систему сосудов, называемую сосудистым пучком.

Нефроны юкстамедулярной зоны не столь активно участвуют в мочеобразовании, как нефроны корковой зоны. Однако юкстамедулярное кровообращение создает условия для возникновения физиологического шунта, что позволяет пропускать повышенный объем крови через почки в условиях сильного кровенаполнения (например, при физической нагрузке).

Мочевые пути детей, равно как и их почки, имеют особенности анатомического и гистологического строения.

Почечные лоханки у новорожденных и грудных детей относительно больших размеров со слабыми, гипотоничными стенками, вследствие сла-

бого развития мышечных и эластических волокон. Поэтому форма лоханок может быть различной – ампулярной, ветвистой, мешковидной. Почечная лоханка окончательно формируется к 12-му месяцу жизни. Слабое развитие мышечных и эластических волокон, относительно большие размеры лоханок и гипотоничность стенок способствуют застою мочи и развитию воспалительного процесса.

При рентгенологическом исследовании почек необходимо учитывать особенности анатомического строения лоханок. У детей в возрасте до 5 лет преобладает внутривнепочечное их расположение – внутри почечного синуса. Впоследствии по мере раскрытия почечного синуса лоханки располагаются внешне.

Мочеточники у детей относительно шире и длиннее, чем у взрослых, имеют извитой ход, перегибы, особенно заметные в местах пересечения с подвздошными сосудами и в стенке мочевого пузыря. Мышечная оболочка мочеточников выражена слабо, поэтому они кажутся атоничными и обладают относительно низкой сократительной способностью, недостаточным взаимодействием мышечных сокращений отдельных функциональных сегментов мочеточников – цистоидов, обеспечивающих прохождение мочи в дистальном направлении. Эластического слоя мочеточники лишены, что также способствует атоничности их стенок. Слизистая оболочка мочеточников имеет характерную складчатость, которая исчезает только к концу 1-го года жизни.

Указанные особенности строения мочеточников, а именно: широкий просвет, извитой его ход и складчатость слизистой оболочки, а также перегибы и атония стенок, предрасполагают к застою мочи и возникновению микробно-воспалительных заболеваний почек и мочевых путей.

Необходимо обратить внимание на еще одну особенность строения мочеточников у детей, которая имеет важное клиническое значение. Это строение дистального отдела мочеточника, его интрамурального сегмента, лежащего непосредственно в стенке мочевого пузыря, и внутривнепочечного, проходящего в подслизистом слое мочевого пузыря. У новорожденных этот отрезок очень короткий, и длина внутривнепочечного сегмента не превышает 0,5 см. С возрастом ребенка этот сегмент удлиняется, достигая максимума (до 1,5 см) к 10–12 годам. Есть мнение, что короткий внутривнепочечный сегмент мочеточника предрасполагает к развитию ПМР, т.е. приводит к обратному забрасыванию содержимого мочевого пузыря в мочеточник (и даже лоханку).

Мочевой пузырь у детей раннего возраста также имеет ряд особенностей строения и в процессе развития претерпевает ряд существенных изменений:

- у детей раннего возраста он располагается выше, чем у детей старшего возраста и взрослых, заходя в надлобковую область, затем постепенно опускается в полость малого таза. Более высокое расположение мочевого пузыря у детей раннего возраста позволяет его довольно часто пальпировать;
- мышечный слой и эластические волокна мочевого пузыря развиты слабо. При этом более развит продольный мышечный слой стенки,

слабее выражен циркулярный. Мышечный слой активно развивается с 6 лет;

- слабо развиты мышечные волокна в области отверстий мочеточников, поэтому они имеют форму ямки, зияют. Эта особенность строения способствует возникновению ПМР;
- слизистая оболочка мочевого пузыря, представленная соединительнотканной основой, относительно толстая и развита лучше, чем у взрослых. Однако она рыхлая, нежная, хорошо кровоснабжена, что способствует частому развитию воспалительного процесса.

Мочеиспускательный канал как у мальчиков, так и у девочек в раннем возрасте более короткий, со слабовыраженной складчатостью слизистой оболочки, содержащей мало соединительнотканых волокон и эластической ткани, более широкий. Наружное отверстие у девочек зияет, овальной формы. Передний его край гладкий, а задний – покрыт ворсинками, которые препятствуют проникновению в мочевыводящие пути инфекции из ануса.

Вышеуказанные анатомо-гистологические особенности строения почек и мочевых путей предрасполагают к частому инфицированию мочевых путей и паренхимы почек, приводя к бактериально-воспалительным заболеваниям ОМС у детей. Кроме того, анатомо-гистологические особенности строения почек и мочевых путей во многом обуславливают особенности функционирования мочевыделительной системы в детском возрасте. Кратко рассмотрим наиболее важные с клинической точки зрения особенности функционального состояния почек у детей с позиции их возраста.

Функции почек

Почки называют центральным органом гомеостаза, поскольку в результате их деятельности обеспечивается постоянство ионного состава и объема жидкостей организма человека. Почки поддерживают гомеостаз, контролируя баланс натрия, калия, кальция, магния, ионов водорода, участвуют в метаболизме белков, углеводов, липидов. Почки синтезируют ряд гормонов и биологически активных веществ (ренин, кинины, эритропоэтин, простагландины), кроме того, осуществляют преобразование витамина D в гормоноподобное соединение – 1,25-дигидроксихолекальциферол, который стимулирует синтез кальций-связывающего белка. Почки осуществляют экскреторную функцию – в них образуется моча, с которой удаляется часть воды и солей, продукты метаболизма белков.

Многообразие почечных функций обеспечивается согласованной деятельностью клубочков и канальцев почек, в которых происходят клубочковая фильтрация, канальцевая реабсорбция и канальцевая секреция. В основе канальцевой реабсорбции и секреции, способности почек к концентрированию ультрафильтраата плазмы крови лежат мембранные транспортные процессы.

Клубочковая фильтрация

Начальный этап мочеобразования представляет собой ультрафильтрацию из плазмы крови воды и низкомолекулярных водорастворимых компонентов через фильтрующую мембрану клубочка.

Химический состав ультрафильтрата, полученного из капсулы клубочка, показывает, что он не содержит белков, имеет такую же, как и плазма, концентрацию осмотически активных веществ, глюкозы, аминокислот, мочевины, креатинина. В ультрафильтрате концентрация натрия и калия несколько меньше, чем в плазме крови, но на такую же величину выше концентрация хлора и бикарбоната. Это обусловлено эффектом Гиббса–Доннана – наличием в плазме крови отрицательно заряженных белков – анионов, не проникающих через фильтр и удерживающих часть катионов.

Клубочки почек образуют в среднем до 120 мл ультрафильтрата каждую минуту, за сутки количество ультрафильтрата достигает 170 л.

Фильтрующая мембрана клубочков состоит из нескольких слоев – фенестрированного эндотелия, базальной мембраны и щелевой диафрагмы подоцитов. Основную фильтрационную функцию выполняет базальная мембрана. Базальная мембрана представляет собой непрерывную структуру с порами диаметром не более 3 нм. Подоциты – вторая часть фильтра почек. Поверхность подоцитов покрывает гликокаликс (надмембранный слой), состоящий из мукополисахаридов с высоким содержанием сиаловых кислот и отрицательным зарядом высокой плотности, который служит электростатическим барьером для отрицательно заряженных молекул плазмы (белки, анионы хлора).

Почечный фильтр обладает избирательной проницаемостью, задерживая все то, что больше размеров ячеек в среднем слое базальной мембраны. В норме через него не проходят форменные элементы крови и некоторые белки плазмы крови с наиболее крупными молекулами (иммунные тела, фибриноген и т.д.). Однако стенку гломерулярных капилляров нельзя назвать пассивным фильтром, так как функция эндотелиальных щелей регулируется почечным кровотоком, а также определенным равновесием между силой диффузии и резистентностью капиллярной стенки. Процесс ультрафильтрации происходит под влиянием эффекта разности гидростатического давления (7,33 кПа, около 55 мм рт.ст.), создаваемого работой сердца, и коллоидно-осмотического давления в гломерулярных капиллярах. Величина коллоидно-осмотического давления белков крови человека составляет 33,3 кПа (25 мм рт.ст.) и при патологии колеблется в зависимости от соотношения альбуминов и глобулинов. Кроме того, на размер клубочковой фильтрации влияет внутривисцеральное давление (давление в полости капсулы Боумена) – нарастание этого давления снижает фильтрацию. Давление ультрафильтрата в проксимальных извитых канальцах составляет около 2,67 кПа (20 мм рт.ст.) за вычетом коллоидно-осмотического давления. Эффективное фильтрационное давление представляет собой разность этих давлений и равняется 1,33 кПа (10 мм рт.ст.).

Существует обратная связь между функцией дистальных канальцев и кровотоком через клубочковые капилляры. Регулирующую функцию выполняет базальная мембрана. Механизм обратной связи обеспечивается изменениями концентрации ионов в канальцевой жидкости. При увеличении концентрации ионов наступает вазодилатация артериол, при снижении – вазоконстрикция, таким образом обеспечивается равновесие процессов фильтрации и канальцевой реабсорбции.

Проницаемость клубочкового фильтра для макромолекул зависит от размера пор базальной мембраны и подоцитов, величины заряда молекул белка, состояния кровотока в клубочках и от функции эндотелия капилляров. В физиологических условиях фильтрации подвергаются молекулы белка с относительной молекулярной массой ниже 65–70 тыс., клубочковый ультрафильтрат содержит 10–20 мг белка в 100 мл, значительная часть которого реабсорбируется в проксимальных извитых канальцах. В основном белки мочи представлены альбуминами, β-микроглобулинами, трансферрином. Такая избирательная проницаемость базальной мембраны клубочков для белков, определяемая размером пор, называется размероселективностью базальной мембраны. В норме вследствие размероселективности в мочу не попадают именно крупномолекулярные белки.

Клубочковый фильтр помимо механических барьеров (размеры пор) обладает еще и электрическими барьерами для фильтрации. В норме поверхность базальной мембраны клубочков имеет отрицательный заряд, который обеспечивается гликозаминогликанами (гепарансульфатами), входящими в состав наружного и внутреннего слоя. Так как молекулы альбумина, циркулирующие в крови, также отрицательно заряжены, то при подходе к мембране они отталкиваются от нее, не проникая через ее поры. Такой вариант избирательной проницаемости базальной мембраны носит название зарядоселективности. Потеря отрицательной заряженности мембраны вследствие, как правило, нарушенного синтеза гепарансульфата приводит к потере зарядоселективности и повышению экскреции альбумина с мочой.

После поступления в просвет канальцев ультрафильтрата начинается процесс реабсорбции (обратное всасывание) в кровь всех ценных для организма веществ.

Канальцевая реабсорбция и секреция

Клетки нефрона и собирательных трубок обладают системами активного транспорта, котранспорта, обеспечивающими перенос веществ против градиента концентрации из просвета канальцев в кровь. Часть веществ секретируется из внеклеточной жидкости в первичную мочу. Активно транспортируемые ионы по градиенту электрохимического потенциала увлекают за собой некоторые ионы противоположного знака. Ряд веществ всасывается путем пиноцитоза. Большое значение в транспорте веществ имеют облегченная и неионная диффузия. Кроме того, в клетках канальцев синтезируется ряд активных соединений, поступающих в кровь и мочу.

Термин «секреция» имеет двойное значение применительно к функциям почек: 1 – перенос веществ через клетки канальца из крови в его просвет; 2 – выделение вновь образованных веществ в просвет канальца и кровь (пенициллин, диодраст, феноловый красный и др.).

В проксимальных извитых канальцах осуществляется реабсорбция значительной части ультрафильтрата плазмы. В процессе реабсорбции в организм возвращается до 60% воды и натрия. Транспорт воды и различных химических соединений осуществляется не только через мембраны эпителия, но и пассивным путем через межклеточные контакты (межклеточный шунт).

Реабсорбция натрия тесно связана с экономией бикарбонатов, и, в свою очередь, реабсорбция бикарбонатов сопряжена с секрецией ионов водорода. Транспорт ионов натрия сопряжен с переносом аминокислот и глюкозы (вторичный активный транспорт). Однако проницаемость мембран эпителия для мочевины ниже, чем для воды, поэтому уже в проксимальных отделах нефрона начинается процесс концентрации азотсодержащих соединений.

Активный транспорт сопряжен с потреблением энергии, накапливаемой клетками канальцев и образующейся при расщеплении аденозинтрифосфата (АТФ). В процессах активной реабсорбции натрия участвует Na/K-АТФаза – фермент, осуществляющий перенос из клетки ионов натрия и поступление в нее ионов калия и обеспечивающий этот процесс энергией за счет расщепления АТФ.

В проксимальных отделах нефрона всасывается большая часть натрия. Однако его концентрация в канальцевой жидкости остается такой же, как и в плазме крови. Натрий и другие реабсорбируемые вещества всасываются с осмотически эквивалентным объемом воды, в результате чего содержимое канальца всегда остается изотоничным плазме крови.

Частично реабсорбция ионов натрия связана с системой активного транспорта аниона HCO_3^- , создающего электрохимический потенциал, способствующий их перемещению. Кроме того, реабсорбция ионов натрия происходит за счет обмена на ионы водорода. За счет реабсорбированных ионов бикарбоната выводятся ионы хлора. В прямой части проксимального канальца имеется высокая проницаемость межклеточных контактов для хлоридов. В связи с тем, что их концентрация в просвете выше, чем в околоканальцевой жидкости и в крови, они начинают пассивно (по градиенту) реабсорбироваться из канальца, увлекая за собой воду. В прямом отделе проксимального канальца происходит как активный транспорт натрия, так и пассивный хлоридов и движение части натрия вместе с ними по межклеточным промежуткам, обладающим высокой проницаемостью для хлоридов. Удаление из ультрафильтрата глюкозы, аминокислот, лактата и других соединений компенсируется возрастанием концентрации мочевины. Тонкий нисходящий отдел петли Генле обладает низкой проницаемостью для натрия и высокой для воды, а восходящий отдел, напротив, высокой проницаемостью для ионов натрия.

Из тонкой части петли Генле жидкость поступает в толстый восходящий отдел петли. Стенка этой части плохо проницаема для воды. Здесь присутствует отличный от предыдущих механизм транспорта реабсорбции натрия и хлора. В люминарной мембране расположена система переноса в клетку ионов Na^+ , K^+ и двух ионов Cl^- . Эта молекула котранспортера инактивируется при наличии с внешней поверхности люминарной мембраны таких веществ, как фуросемид, буметанид. В дистальном извитом канальце ведущим механизмом реабсорбции солей является натриевый насос, который обеспечивает реабсорбцию натрия против высокого электрохимического градиента, за натрием пассивно движется хлор. Данная часть канальца обладает очень низкой проницаемостью для воды.

В собирательных трубочках основным механизмом реабсорбции натрия является молекулярный, в процессе которого действуют ингибиторы натриевых каналов – амилорид и триамтерен. Эти вещества представляют собой диуретики и действуют из просвета канальца. Они связываются с натриевыми каналами апикальной мембраны, которые обеспечивают вход натрия в клетку. Если канал заблокирован амилоридом, натрий не может реабсорбироваться и экскретируется с мочой. Вошедший в клетку натрий движется по цитоплазме к базальным плазматическим мембранам и переносится во внеклеточную жидкость Na/K-АТФазой. Стенка связующих канальцев и собирательных трубочек может быть не только непроницаемой для воды, но и проницаемой для нее в присутствии антидиуретического гормона (АДГ), который действует именно в этом отделе канальца. Транспорт натрия в дистальном извитом канальце усиливается альдостероном. Этот гормон через перитубулярную цитоплазматическую мембрану проникает в клетку и связывается в цитоплазме со стереоспецифичным для него белком, после чего комплекс альдостерон–рецептор переносится в ядро и взаимодействует с акцепторными для него участками ядерного хроматина. Это вызывает транскрипцию гена, синтез РНК-посредника, который переходит в цитоплазму и стимулирует образование белка в рибосомах, что приводит к возрастанию продукции АТФ.

Вторым наиболее изученным механизмом регуляции баланса натрия и воды является клеточный механизм действия альдостерона. Этот гормон через перитубулярную плазматическую мембрану проникает в клетку и в цитоплазме связывается со специфичным для него белком. Затем комплекс альдостерон–рецептор переносится в ядро, где инициирует транскрипцию гена, приводит к синтезу РНК-посредника, который стимулирует в рибосомах образование нового белка. Данный белок является компонентом натриевого канала, облегчая проход натрия в клетку, а также участвует в синтезе макромолекул Na/K-АТФазы. Основным местом действия альдостерона являются конечные отделы дистального извитого канальца и начальные отделы собирательных трубочек.

Частично реабсорбция ионов натрия связана с системой активного транспорта аниона HCO_3^- , создающего электрохимический потенциал,

способствующий их перемещению. Кроме того, реабсорбция ионов натрия происходит за счет обмена на ионы водорода.

Реабсорбция жидкости и натрия в проксимальном канальце также регулируется импульсами, передающимися к почечным канальцам по эфферентным нервам. Этот механизм проявляется при увеличении объема крови и внеклеточной жидкости, когда уменьшение реабсорбции ионов и воды в проксимальном канальце способствует усилению их экскреции и нормализации водно-солевого обмена.

При нарушении реабсорбции в вышележащих отделах нефрона возможно адаптивное изменение всасывания веществ в его последующих отделах.

Предполагается также существование системы облегченного транспорта натрия и хлора при участии специфического транспортного белка клеточных мембран.

Ионы хлора в основном реабсорбируются пассивно, а ионы бикарбоната подвергаются активной реабсорбции, но возвращаются обратно в просвет канальцев путем диффузии.

Усиление *секреции калия* не опосредовано генетическим аппаратом клетки. Секреция ионов калия дистальными канальцами представляет основной фактор, определяющий его выведение из организма через почки. Альдостерон увеличивает секрецию ионов калия на всем протяжении дистальных канальцев, однако ингибиторы синтеза белка не блокируют влияние этого гормона. Кроме того, секреция ионов калия тесно связана с секрецией ионов водорода. Она зависит также от скорости тока жидкости через канальцы, поэтому большинство препаратов, оказывающих диуретическое действие, вызывают калийурез.

Еще одним важным фактором регуляции транспорта калия является инсулин, уменьшающий экскрецию калия и повышающий толерантность организма к введению его солей.

В проксимальных извитых канальцах реабсорбируется 50–70% ионов калия, профильтровавшегося в клубочках, при этом его концентрация в ультрафильтрате существенно не изменяется.

При недостаточном поступлении калия с пищей в организм резко снижается его почечная экскреция, а при уменьшении натрия в рационе реабсорбция ионов калия в дистальных отделах нефрона значительно увеличивается. Состояние метаболического алкалоза сопровождается усилением канальцевой секреции калия, и наоборот, при метаболическом ацидозе она прекращается (при алкалозе уровень калия в плазме снижен, а при ацидозе повышен). Минералокортикоиды модулируют канальцевый транспорт ионов калия, их отсутствие ведет к утрате почками способности выводить ионы калия и к гиперкалиемии.

Транспорт ионов кальция в равной степени происходит активным и пассивным путем и связан с деятельностью Са-АТФазы, а реабсорбция осуществляется практически полностью за счет диффузии.

В клетках проксимальных извитых канальцев имеется фермент 1 α -гидроксилаза, который отвечает за процесс образования 1,25(OH) $_2$ D $_3$ (кальцитриола) в почках. Считается, что связывание 1,25(OH) $_2$ D $_3$ происходит практически исключительно в кортикальных частях толстого восходящего колена петли нефрона (Генгле), дистальных канальцев и собирательных трубок, а также в сосочковых собирательных трубках. Кальцитриол является главным биологически активным метаболитом витамина D.

Другим активным метаболитом, регулирующим процессы тканевого метаболизма кальция, является 24,25-дигидроксивитамин D. Повторно гидроксильрованные производные витамина D влияют на ткани подобно стероидному гормону, индуцируя синтез мРНК путем дерепрессии соответствующего гена, что сопровождается повышением биосинтеза специфического кальций-связывающего белка.

1,25-дигидроксивитамин D не влияет на реабсорбцию фосфатов и на минерализацию кости. Процессы минерализации костной ткани стимулируют 25-гидроксивитамин D и 24,25-дигидроксиголекальциферол.

Системы активного транспорта в проксимальных извитых канальцах обнаружены для натрия, водорода, бикарбоната кальция, D-глюкозы, D-галактозы, L-аминокислот, фосфата, сульфата, лактата.

Движение ионов в клеточных мембранах определяется общими законами активного транспорта (кинетика Михаэлиса–Ментен), при этом клеткам канальцев свойственны специализированные функции реабсорбции по точной аналогии с клетками кишечника.

Свободные аминокислоты фильтруются и почти полностью реабсорбируются в проксимальных канальцах почек. В активном транспорте аминокислот участвуют мембранные белки. В то же время этот процесс лимитирован насыщением клетки и не осуществляется против градиента концентрации.

Содержание аминокислот в клубочковом ультрафильтрате такое же, как в плазме, а выведение с мочой составляет около 5% профильтрованного количества (за исключением раннего периода жизни). Значительная часть аминокислот клетками канальцев возвращается в кровяное русло, а уровень их в плазме остается постоянным. Аминокислоты могут транспортироваться как по отдельности, так и совместно. Существуют отдельные системы для групп аминокислот. Каждая из аминокислот может насытить систему носителя и обусловить конкурентное торможение транспорта других аминокислот. Транспорт аминокислот может стимулироваться натрием, а подавляться глюкозой, галактозой и фруктозой.

Реабсорбция глюкозы завершается уже в начальных отделах проксимальных извитых канальцев. Этот процесс осуществляется против градиента концентрации и сопряжен с поглощением кислорода тканью почек, зависит также от ионов натрия и подавляется гликозидом флоризином. Чем выше концентрация глюкозы в крови, тем активнее протекает ее реабсорбция (максимальная реабсорбция глюкозы за 1 мин в расчете на стандартную поверхность тела 1,53 м 2 составляет у новорожденных примерно

200 мг/мин, у взрослых – 350 мг/мин. Эта величина достигается у взрослых при уровне глюкозы в плазме, равном 300 мг/100 мл).

В настоящее время считается, что транспорт глюкозы обеспечивается участием энзимоподобного переносчика, который в мембране канальцев образует комплекс, диссоциирующий в цитоплазме. Согласно гипотезе R.Crane (1976), переносчик имеет два связующих локуса, один из которых специфичен для молекулы глюкозы, другой – для иона натрия. Связывание последнего активирует перемещение сахара через мембрану. Существует взаимодействие транспортных систем глюкозы с транспортом аминокислот, который также сопряжен с функцией натриевого насоса клетки.

Реабсорбция фосфат-ионов осуществляется в основном клетками проксимальных извитых канальцев и регулируется посредством уровня этих ионов в крови. При введении фосфатов реабсорбция снижается и составляет около 20% профильтровавшегося количества. Активный транспорт фосфатов возможен также и в дистальных извитых канальцах. На движение фосфатов влияют паратгормон, кальцитонин, витамин D и уровень кальция. В клубочках подвергается ультрафильтрации около 76–80% фосфатов плазмы, значительная часть которых реабсорбируется в проксимальных извитых канальцах, петлях нефрона (Генле), и около 5% профильтрованного количества – в дистальных отделах нефрона. Гормоны паращитовидных желез подавляют процессы реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах, что сочетается со снижением реабсорбции бикарбонатов и натрия. Влияние этого гормона в клетках канальцевого эпителия приводит также к возрастанию активности аденилатциклазы. Реабсорбция фосфат-ионов в проксимальных канальцах увеличивается под влиянием активных метаболитов витамина D – 25-гидроксиколекальциферола (кальцидиол) и 1,25-дигидроксиколекальциферола (кальцитриол), при этом кальцидиол предупреждает или подавляет активацию аденилатциклазы, вызываемую паратгормоном.

В петлях Генле реабсорбируется около 20% гломерулярного фильтрата, обеспечивается концентрационный процесс, т.е. образование мочи с более высоким осмотическим давлением, чем осмотическое давление крови.

Осмотический градиент концентрации создается избирательной реабсорбцией воды, ионов натрия, мочевины и обеспечивает так называемый противоточно-обменный механизм петли нефрона (Генле). Этот механизм способствует увеличению осмотической концентрации в интерстициальной жидкости почек. Собираательные трубочки пронизывают слои почки, в которых постепенно возрастает осмотическое давление. Механизм диуреза и антидиуреза связан с 2 факторами: изменениями проницаемости восходящего отдела петли нефрона (Генле) для солей и изменениями проницаемости для воды дистальных канальцев и собираательных трубочек, что контролируется АДГ.

В дистальных извитых канальцах осуществляются процессы концентрирования и разведения мочи. Эти канальцы в меньшей степени проницаемы для воды, чем проксимальные. В этот отдел нефрона всегда

поступает гипотоническая жидкость. В присутствии АДГ повышается проницаемость стенок канальцев для воды, и эта жидкость становится изоосмотической, а при низком уровне АДГ имеет место гипоосмия канальцевой жидкости, что определяет низкую относительную плотность мочи. В этой части нефрона активно реабсорбируются ионы натрия и хлора. Основным стимулятором активного мембранного транспорта натрия выступают минералокортикоиды. Считается, что белок, синтезируемый под влиянием альдостерона, стимулирует активный транспорт ионов натрия. Установлено также стимулирующее влияние альдостерона на активность Na/K-АТФазы.

Низкое значение рН в просвете дистальных канальцев обусловлено активной секрецией ионов водорода и аммония. Достигающие этого участка нефрона бикарбонаты в норме полностью реабсорбируются в нем. Реабсорбция ионов бикарбонатов и секреция ионов водорода увеличиваются, если возрастает поступление бикарбонатов, и подавляются при ацидозе. Также альдостерон увеличивает секрецию ионов калия на всем протяжении дистальных канальцев.

Собираательные канальцы или протоки – терминальный отдел канальцевой системы, который объединяет несколько нефронов. В них активно реабсорбируются ионы натрия и секретируются ионы калия и водорода.

В петле нефрона, дистальных извитых канальцах и собираательных протоках происходит частичная реабсорбция ионов кальция, увеличивающаяся под действием паратгормона. Реабсорбция кальция в толстом отделе восходящей петли Генле определяется электрохимическим градиентом, создаваемым активной реабсорбцией ионов хлора.

Важным звеном регуляции почечного кровотока и мочеобразования являются α -адренорецепторы почки. Малые дозы норадреналина вызывают сужение эфферентных артерий и увеличение фильтрации, большие ведут к сужению афферентных сосудов и снижению фильтрации. Норадреналин усиливает реабсорбцию воды в канальцах. Установлено также наличие в почках рецепторов к дофамину, который, по-видимому, модулирует влияние альдостерона и оказывает натрийуретическое действие.

В последние годы появились новые данные о липидных медиаторах тканевых реакций, образующихся в почках из арахидоновой кислоты и объединяемых термином «эйкозаноиды». К ним относятся простагландины, лейкотриены и ряд липоксинов. Почки являются основным источником обнаруживаемых в моче простагландинов, которые секретируются по транспортной системе органических кислот. Синтез простагландинов увеличивается под воздействием ангиотензина и гиперосмотических растворов, стимулирующих активность фосфолипазы А.

Простагландины Е вызывают расширение сосудов почек, которое блокируется ацетилсалициловой кислотой и индометацином – ингибиторами циклооксигеназы. Это отчетливо проявляется в снижении величины клубочковой почечной фильтрации после введения данных препаратов, снижении реабсорбции натрия.

Выделительная функция почек

Выделение почками воды зависит от состояния организма. В этом процессе участвуют все отделы канальцев и сосуды мозгового вещества почек. Данная система работает по принципу обратно-поворотной. В норме в проксимальном канальце реабсорбируется до 65% ультрафильтрата. Далее жидкость поступает в мозговое вещество почки, в нисходящие тонкие петли Генле, до почечного сосочка, где каналец резко изгибается (под углом 180°) и моча переходит в тонкий восходящий отдел петли, расположенный параллельно ее нисходящему отделу по направлению к коре почки. Стенка тонкого нисходящего отдела петли Генле хорошо проницаема для воды и плохо проницаема для солей. В толстом восходящем отделе петли Генле активно реабсорбируются ионы натрия, калия, хлора, но не воды (стенка этой части петли Генле не проницаема для воды). Чем дальше от коры по продольной оси мозгового вещества находится жидкость в нисходящем отделе петли Генле, тем выше ее осмолярная концентрация. На вершине петли Генле в несколько раз увеличивается осмотическая концентрация канальцевой жидкости и уменьшается ее объем. В собирательных трубках коры почек под влиянием АДГ возрастает проницаемость стенки для воды, реабсорбирующейся по градиенту концентрации. Концентрация мочи продолжается в собирательных трубках в мозговом веществе. В конечном счете образуется и выделяется гиперосмотическая моча, с высоким осмотическим давлением на вершине почечной пирамиды.

В условиях дефицита жидкости в организме, повышения осмолярности крови секретруется большое количество АДГ, что приводит к осмотической концентрации мочи и уменьшению мочеотделения.

Большую роль в осмотическом концентрировании играет мочевины. В мозговом веществе почки функционирует специальная система, обеспечивающая кругооборот и задержку в почке мочевины. Главным образом это обеспечивается неодинаковой проницаемостью для мочевины различных участков канальцев и АДГ, который увеличивает проницаемость стенок собирательных трубок внутреннего мозгового вещества почек.

Почки играют важную роль в поддержании стабильного рН крови (рН = 7,35–7,43). В основном это происходит за счет удаления из плазмы крови избытка кислых продуктов или оснований. Секретция ионов водорода почками приводит к значительному повышению их концентрации в моче по сравнению с кровью. Моча может содержать на 1000 нмоль водородных ионов больше, чем плазма, при этом рН мочи повышается до 4,5.

Водородные ионы, активно секретруемые в просвет канальца, образуются в клетках канальцевого эпителия. Поступая в просвет канальца, ионы водорода оказываются в буферных системах мочи (главным образом в фосфатной буферной системе). При рН 5,4 около 96% фосфатов выводятся с мочой в виде однозамещенного натрия фосфата. При щелочной реакции мочи все неорганические фосфаты представлены двузамещенным фосфатом натрия. Отмечаются зависимость между величиной экскреции титру-

емых кислот и выведением фосфатов и косвенная зависимость выведения водородных ионов от величины скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Водородные ионы в просвете канальца могут соединяться с анионами соответствующих слабых органических кислот и выводиться с мочой в виде свободных органических кислот. Общая сумма свободных и связанных ионов водорода мочи определяется как титруемая кислотность. Количество титруемых кислот, экскретируемых здоровыми почками за сутки, составляет 30–40 ммоль. Нейтрализация анионов сильных кислот, сохранение оснований, катионов натрия и калия клетки обеспечиваются также путем синтеза аммиака в почечной ткани. Одним из путей образования аммиака в клетках почечного канальца является дезаминирование аминокислот. Примерно 35–40% аммиака мочи – производное аминного азота. Под влиянием фермента глутаминазы L-глутамин расщепляется внутри почечной клетки с образованием аммиака и глутамата. Глутамат при участии глутаматдегидрогеназы преобразуется в α -кетоглутаровую кислоту и аммиак. Образование аммиака из аминокислот происходит также при участии оксидаз, осуществляющих окислительное дезаминирование.

Механизм секреции аммиака полностью не выяснен. Поступление его в просвет канальца совершается путем свободной диффузии в силу хорошей растворимости аммиака в липидах клеточных мембран. В то же время образовавшийся в просвете канальца ион аммония практически не способен к диффузии. Скорость диффузии аммиака через канальцевую клетку зависит от концентрации водородных ионов в тубулярной жидкости и быстроты превращения аммиака в ион аммония, что позволяет поддерживать концентрационный градиент аммиака между клеткой и тубулярной жидкостью.

Второй путь поступления аммония в канальцевую жидкость – это соединение молекулы аммиака с водородным ионом в клетке, а затем активная секреция в обмен на ион натрия тубулярной жидкости. Почечная реабсорбция и выведение аниона бикарбоната варьируют также в зависимости от его содержания в плазме. Пороговая концентрация ионов бикарбонатов в плазме взрослого человека составляет 27 ммоль/л, новорожденного – 1 ммоль/л. Превышение пороговых значений влечет за собой появление карбонатов в моче. Большая часть (85–90%) бикарбоната реабсорбируется в проксимальных извитых канальцах, при этом ион натрия заменяется ионом водорода. Так как в просвете канальцев концентрация бикарбоната высока, то образуется угольная кислота, которая быстро разлагается на углекислый газ и воду. CO_2 пассивно диффундирует в клетку канальца, где под влиянием угольной ангидразы вновь образуется угольная кислота, диссоциирующая на ион водорода и анион бикарбоната. После этого ион водорода секретруется в просвет канальца, а анион бикарбоната поступает в перитубулярное пространство по градиенту концентрации, здесь образуется натрия бикарбонат. В дистальных извитых канальцах осуществляется аналогичный процесс.

Важной функцией почек является выделение конечных продуктов азотистого обмена. Одними из наиболее важных конечных продуктов этого

обмена у человека является мочева кислота, креатинин и мочевины. Мочевая кислота образуется в основном в результате метаболизма эндогенных нуклеиновых кислот. В сутки почки экскретируют более 500 мг мочевой кислоты. При реабсорбции эта кислота переносится через мембрану щеточной каемки и базолатеральную мембрану клетки проксимального канальца. Циркадный ритм экскреции мочевой кислоты подобен ритму выведения натрия: наибольшее количество выделяется в утренние часы, в ночные часы выведение сокращается в 2 раза.

Креатинин образуется из креатинфосфата, являющегося важнейшим компонентом мышечных клеток. После отщепления от креатинфосфорной кислоты образуется креатин, затем после потери молекулы воды образуется креатинин. Креатинин полностью фильтруется в почечных клубочках. Небольшие его количества секретируются клетками проксимального канальца, причем секреция полностью зависит от гормонального контроля. При введении человеку кортизона клиренс креатинина снижается. При низкой скорости мочеотделения значительные количества креатинина могут реабсорбироваться.

Мочевая кислота является важнейшим конечным продуктом азотистого метаболизма. Почти 90% азота выделяется с мочой в виде мочевины. В почечных клубочках мочевины фильтруется и поступает в просвет канальца. Ее концентрация в этом отделе нефрона равна концентрации в плазме крови. В начале дистального извитого канальца в жидкости просвета нефрона количество мочевины превышает поступившее с ультрафильтратом. Из межклеточного вещества мочевины движется по градиенту концентрации в канальцевую жидкость, где ее концентрация меньше. В присутствии вазопрессина проницаемость стенки собирательных трубок мозгового вещества резко повышается, и мочевины начинает всасываться в мозговое вещество почки, а ее экскреция уменьшается, что приводит к рециркуляции мочевины в организме. Благодаря этому функционирует система кругооборота, которая в значительной степени определяет уровень осмотического концентрирования мочи и уровень экскреции мочевины почкой.

Имеющиеся особенности гистологического строения канальцев, незрелость эпителия, выражающаяся в низкой активности почечных переносчиков (мембранных транспортеров) и сниженной чувствительности эпителия к регулирующему действию гормонов (альдостерона, АДГ, катехоламинов и др.), обуславливают и ряд отличий процессов реабсорбции и секреции у детей раннего возраста.

Максимальная реабсорбция глюкозы клетками проксимального канальца в расчете на стандартную поверхность тела у новорожденных детей составляет 1/5 от величины у взрослых и достигает таких же значений только к 10–12 годам. Поэтому гликозурия может возникнуть у ребенка при относительно меньшей нагрузке нефрона глюкозой (140–150 мг/дл), чем у взрослого (при сывороточной концентрации выше 200 мг/дл). Почке новорожденного свойственна и сниженная способность к реабсорбции про-

фильтрованных аминокислот, что может проявляться в аминокислотурии. Скорость реабсорбции натрия у новорожденных ниже, чем у взрослых, но для поддержания положительного натриевого баланса, необходимого для нормального роста, почки новорожденных обладают способностью сохранять натрий. Содержание его в моче (на 1 м² поверхности тела) в 5 раз ниже, чем у взрослых. В то же время почки новорожденных детей не в состоянии экскретировать избыток солей при их повышенном введении. При нагрузке хлоридом натрия почка новорожденного продолжает интенсивно реабсорбировать натрий, в то время как у взрослого происходит угнетение его всасывания. Эта особенность функции почек у детей раннего возраста является одной из причин склонности к отекам. Для нормального роста ребенку необходим положительный калиевый баланс. Большая часть отфильтрованного калия реабсорбируется в проксимальном канальце и в толстом сегменте восходящей части петли Генле, но окончательная регуляция содержания калия в моче осуществляется в корковом отделе собирательной трубочки. Однако в связи с низкой плотностью калиевых каналов в апикальной мембране клеток данного отдела и сниженной чувствительностью их к действию альдостерона у новорожденных не происходит увеличения экскреции калия. Поэтому новорожденные предрасположены к развитию гиперкалиемии. Уникальными особенностями у новорожденных обладает почечный транспорт фосфатов. Для взрослых характерно фосфатное равновесие (выведение фосфатов соответствует их всасыванию в желудочно-кишечном тракте [ЖКТ]), тогда как у детей наблюдается положительный фосфатный баланс. У новорожденных выведение фосфатов с мочой составляет лишь 60% от их всасывания в ЖКТ за счет более интенсивной канальцевой реабсорбции по сравнению со взрослыми (при пересчете на единицу СКФ).

Водовыделительная функция почек у детей раннего возраста несовершенна. Почка новорожденного может выводить жидкость дробно на протяжении суток. Одномоментная водная нагрузка может сопровождаться развитием отеков, а не диуретической реакцией. Функция почки по поддержанию кислотно-основного баланса организма, осуществляемая путем реабсорбции бикарбонатов, образования и секреции ионов водорода и аммония, у детей первых месяцев жизни также несовершенна. Это обусловлено незрелостью канальцев почек в отношении синтеза аммиака и низким содержанием фосфатов в провизорной моче, меньшей скоростью реабсорбции бикарбонатов (у новорожденных в 3 раза ниже, чем у взрослых). Метаболический ацидоз, развивающийся сразу после рождения ребенка, связан с ограниченными способностями почек к выведению нелетучих кислот, образующихся при катаболической направленности обмена. Низкая эффективность функции почек, регулирующей кислотно-основное равновесие, ограничивает компенсаторные возможности организма при его сдвигах. Поэтому дети более склонны к пищевым и эндогенным ацидозам. Концентрационная функция почек у детей раннего возраста также ограничена. В период до 3 мес. жизни ребенок выделяет гипото-

ничную по отношению к плазме крови мочу. Недостаточная способность почки к осмотическому концентрированию мочи связана с короткой петлей Генле и пониженной чувствительностью дистальных канальцев к действию АДГ. Концентрационная способность почек значительно совершенствуется к 4–6-му месяцу жизни, но окончательное формирование ее происходит к 9–12-му месяцу. Низкая концентрационная способность почек у детей сказывается на показателях относительной плотности мочи. У новорожденных в первые сутки относительная плотность мочи колеблется в пределах 1,006–1,012 г/л, так как выделяется относительно мало мочи. Затем она снижается и у детей грудного возраста составляет 1,002–1,006 г/л. У детей в возрасте 2–5 лет относительная плотность мочи равна 1,009–1,016 г/л, а к 10–12 годам приближается к показателям взрослого человека – 1,012–1,025 г/л.

Таким образом, у новорожденных и детей раннего возраста имеется морфофункциональная незрелость почек. Только к 10–12 годам гомеостатическая функция почки достигает своего оптимального развития. Однако в любом возрасте функция почек достаточна для обеспечения гомеостаза в строго физиологических условиях. Любое изменение хорошо сбалансированных нагрузок в повседневной жизни может привести к изменению гомеостаза.

ГЛАВА II. МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК

Анамнез, осмотр и физикальные методы исследования

А.В.Малкоч, Э.К.Петросян

Анамнез

Сбор анамнеза должен проводиться путем расспроса – как матери, так и ребенка. Обращают внимание на боли в животе и пояснице, головные боли, повышенную утомляемость, расстройства мочеиспускания, количество мочи и ее цвет, наличие жажды, появление отеков и места их локализации. Важно выявить время появления симптомов, их связь с предшествующими событиями (инфекции, «простуды», переохлаждения, физические нагрузки, вакцинации, другие заболевания).

При сборе анамнеза заболевания важно определить его длительность, характер течения, проводимые ранее исследования и их результаты; уточнить, имели ли ранее место госпитализации по поводу настоящего заболевания или другим причинам, проводимое при этом обследование, лечение и его эффективность. Обязательно ознакомление с амбулаторной картой больного и выписками по результатам предыдущих госпитализаций. При этом также необходимо выяснить, состоит ли ребенок на учете у специалистов (каких и по какому поводу).

Важнейшее значение имеет анамнез жизни ребенка и семейный анамнез. Условия зачатия, возраст родителей, течение беременности, здоровье женщины во время беременности, характер питания и образ жизни, прием лекарств, вредные привычки, характер работы отца и матери до и во время беременности, характер родов – все это имеет значение для суждения о наличии врожденных нарушений. Необходимо выяснить, были ли у матери другие беременности, чем они завершились.

Семейный анамнез позволит выявить наследственный характер заболевания или предрасположенность к нему. Особое значение при этом имеет состояние здоровья и развитие сибсов (братьев и сестер ребенка), развитие в детстве родителей, особенно матери, их здоровье и условия труда; здоровье и характер заболеваний родителей (бабушек и дедушек), братьев и сестер родителей ребенка, причины смертей в роду и возраст умерших и т.д. По результатам опроса необходимо составить генеалогическое древо

больного с указанием его самого, ближайших родственников и их заболеваний, а также более дальних родственников, если характер их заболеваний может, по мнению врача, иметь отношение к болезни обследуемого ребенка. Необходимо указать всех умерших, мертворожденных, причину и годы смерти.

Правильный и полноценный сбор анамнеза позволяет врачу определить основные направления дальнейшего диагностического поиска, а в ряде случаев – в сочетании с результатами других методов исследования провести дифференциальную диагностику заболевания.

Осмотр

При осмотре оцениваются антропометрические показатели, их соответствие возрасту и друг другу. Выясняется степень упитанности ребенка, отсутствие белково-энергетической недостаточности или ожирения, которые, в частности, могут быть проявлением гормональных или обменных нарушений.

Обращается внимание на цвет кожных покровов (бледность, цианоз), наличие геморрагических высыпаний, явлений атопического дерматита и др. Особо следует обращать внимание на видимые отеки – одутловатое лицо, отежные веки, голени, крестец, передняя стенка живота. Увеличенный живот может быть следствием асцита.

Обязателен осмотр полости рта и оценка состояния небных миндалин.

При осмотре ребенка необходимо обращать внимание на стигмы дизэмбриогенеза, наличие которых может косвенно свидетельствовать о нарушении развития почечной ткани.

Перкуссия, пальпация и аускультация

Перкуторно можно выявить наличие жидкости в брюшной полости; определить границы сердца, которые могут расширяться на фоне артериальной гипертензии (АГ) или почечной недостаточности (ПН), при развитии гидроперикарда; выявить перерастяжение мочевого пузыря, если он выступает над симфизом.

К перкуторным признакам относится симптом поколачивания. Симптом считается положительным, если при поколачивании в проекции почки со стороны спины возникает болезненность. Положительный симптом поколачивания отмечается при мочекаменной болезни (боль возникает из-за смещения камня), пиелонефрите, остром ГН (ОГН) и др., когда появление боли возможно за счет перерастяжения капсулы почки при ее отеке. Однако симптом поколачивания не специфичен для заболеваний почек и может быть положительным при воспалении большой поясничной мышцы, при ущемлении корешков спинного мозга, раздражении нервов поясничного сплетения и пр.

Более достоверным является симптом Пастернацкого, который отличается от симптома поколачивания тем, что после поколачивания собирается

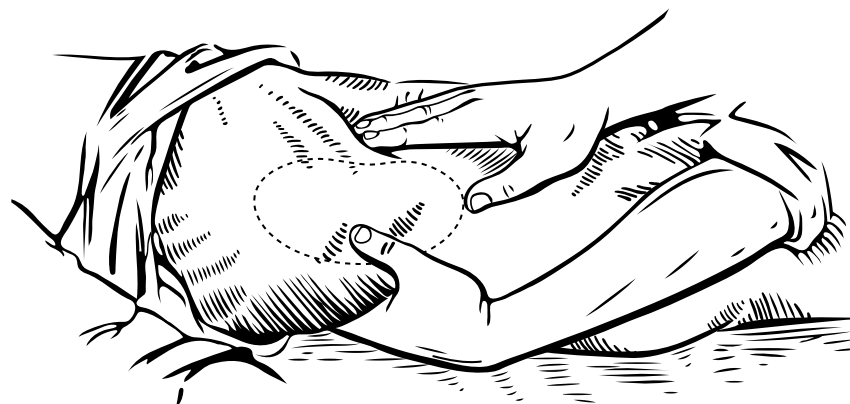


Рис. 2.1. Пальпация почки в положении больного лежа на спине.

моча больного. Симптом Пастернацкого считается положительным, если в моче после поколачивания обнаруживаются эритроциты, которых там до этого не было, или отмечается их значительный прирост. В классическом виде симптом Пастернацкого применяется редко.

Пальпация имеет большое значение для выявления пастозности и отеков. Проводится пальпация над плоскими костями в местах с минимальным подкожным жировым слоем – над большеберцовой костью, а также на крестце, передней брюшной стенке. При отеках и пастозности после надавливания остаются ямки, которые постепенно расправляются.

Пальпация почки в норме возможна у новорожденных и детей первого года жизни, особенно с пониженным питанием. В более старшем возрасте почка пальпируется при ее значительном увеличении или опущении (пио-, гидронефроз, подвижная почка, опухоль) (рис. 2.1).

С помощью аускультации можно выявить акцент II тона над аортой при гипертензии, застойные хрипы в легких при развитии анасарки.

Аускультация также применяется при измерении АД. Систематическое измерение АД необходимо проводить всем нефрологическим больным, так как гипертензия – довольно частое проявление почечных заболеваний, а ее появление на фоне текущего заболевания может свидетельствовать о прогрессировании патологического процесса в почках. Также особенностью детского возраста является частое наличие гипотензии при почечных заболеваниях, такая картина может наблюдаться при поражении солями тяжелых металлов, некоторых дисплазиях и пр.

Лабораторные методы исследования

А.В.Малкоч, А.Ю.Резников, Э.К.Петросян

Исследование мочи является важнейшим этапом диагностики заболеваний ОМС. Общий анализ мочи, исследования мочевого осадка помогают определить характер мочевого синдрома. Исследование биохимических показателей мочи и крови, специальные пробы мочи позволяют оценить функциональные нарушения почек. Помимо этого существуют дополнительные методики исследования мочи, которые имеют большую ценность для дифференциальной диагностики поражений ОМС.

Общий анализ мочи и общий анализ крови являются первоочередными скрининговыми исследованиями для любого пациента.

Общий анализ мочи

Значение. Анализ мочи дает ориентиры для выявления поражений мочеполовой системы, позволяет контролировать течение заболевания и эффективность терапии. Включает исследование физико-химических свойств и определение рН мочи, микроскопическое исследование осадка и оценку его качественного состава. В настоящее время наряду с традиционными рутинными методами исследования мочи все более широкое применение находят различные тест-системы.

Правила сбора. При первичном проведении общего анализа с целью скрининга собирается вся порция первой утренней мочи (сразу после ночного сна) без предварительного подмывания ребенка. Таким образом, исследуется моча, образовавшаяся ночью, когда диурез снижен, а экскреция большинства веществ повышена. Это позволяет выявлять минимальные изменения в моче.

В тех случаях, когда необходимо исключить влияние наружных половых органов на результаты анализа, моча собирается после тщательного туалета половых органов. Девочку подмывают спереди назад. У мальчика, по возможности, необходимо открыть и промыть головку полового члена.

Мочу необходимо собирать в совершенно чистую (лучше стерильную) сухую посуду. Хранить собранную мочу можно не более 1,5 ч в прохладном месте. Применение консервирующих веществ нежелательно, но допускается в виде исключения обработка тимолом.

Физические свойства мочи

- **Количество.** Измерение объема утренней порции целесообразно для интерпретации ее относительной плотности, ориентировочной оценки резервуарной функции мочевого пузыря, выраженных изменений диуреза (табл. 2.1). Для определения объема мочи можно также использовать следующие формулы.

У детей первого года жизни:

$$\text{Объем мочевого пузыря (мл)} = 38 + 2,5 \times \text{Возраст в месяцах}$$

У детей старше 1 года используется формула Коффа:

Таблица 2.1. Разовое количество мочи в зависимости от возраста (по Ю.Е.Вельтищеву и др., 2001)

Возраст	Разовое количество мочи, мл
До 6 мес.	20–50
6 мес. – 1 год	50–68
1–3 года	69–150
3–5 лет	150–210
5–7 лет	210–270
7–9 лет	270–330
9–11 лет	330–390
Старше 11 лет	390–450

Таблица 2.2. Относительная плотность мочи у здоровых детей

Возраст	Относительная плотность мочи, г/л
До 2 лет	1,002–1,012
2–3 года	1,010–1,017
Старше 5 лет	1,012–1,025

$$\text{Объем мочевого пузыря (мл)} = (\text{Возраст в годах} + 2) \times 30$$

- **Относительная плотность мочи.** Зависит от количества выпитой жидкости, от характера пищи, концентрации растворенных в ней веществ (табл. 2.2).

Цифры плотности утренней мочи, равные или превышающие 1,015 (для детей дошкольного и школьного возраста) и 1,018 г/л (для подростков и взрослых), свидетельствуют о сохранный концентрационной способности почек.

Высокие или низкие цифры плотности могут быть как нормальными, так и патологическими. Низкая относительная плотность может быть связана с полиурией, повышенным питьевым режимом. Увеличение относительной плотности возможно, наоборот, при небольшом объеме утренней мочи. С другой стороны, выявленная высокая относительная плотность при объеме утренней мочи 200 мл и более расценивается как патологическое состояние, чаще всего наблюдаемое при гликозурии.

Повышение относительной плотности требует исследования концентрации в моче некоторых веществ, таких как белок, глюкоза, мочевины, соли натрия и др. Каждые 3 г/л белка повышают относительную плотность мочи на 0,001 г/л, а каждые 10 г/л глюкозы увеличивают цифру плотности на 0,004 г/л. Повышает относительную плотность мочи внутривенное введение рентгеноконтрастных веществ.

Снижение относительной плотности мочи может наблюдаться при повышении температуры окружающей среды: при исходной температуре выше 16°C повышение ее на каждые 3°C дает прирост относительной плотности на 0,001 г/л.

Таблица 2.3. Изменение цвета мочи

Цвет мочи	Причина	Состояния
Бледный, почти бесцветный	Сильное разведение	Сахарный диабет (СД), хроническая ПН (ХПН), инфузионная терапия, прием диуретиков
Белый	Хилурия	Жировое перерождение, распад почечной ткани, шистосомоз, филяриоз, лимфостаз почек; употребление рыбьего жира
Темно-желтый	Повышенная концентрация желчных пигментов	Олигурия при экстраренальных потерях жидкости (рвота, диарея), лихорадка; прием аскорбиновой кислоты
Красный	Эритроцитурия Гемоглобинурия Миоглобинурия Порфирурия Уратурия	Нефролитиаз, травма, инфаркт почек, ГН; употребление свеклы, вишни, ежевики, прием амидопирина, фенолфталеина, пищевых красителей
«Мясных помоев»	Измененные эритроциты	ГН
Оранжевый	Уратурия	Транзиторная гиперурикемия (мочекислый инфаркт) новорожденных; прием рифампицина
Темно-коричневый	Уробилиноген	Гемолитическая анемия; прием метронидазола (Трихопола)
Черный	Гемоглобинурия, гомогентизиновая кислота	Острая гемолитическая анемия, алкаптонурия, меланосаркома
Зеленый	Билируинурия	Механическая желтуха
Зеленовато-желтый (цвет пива)	Билируинурия Уробилиногенурия	Паренхиматозная желтуха; употребление ревеня
Голубой	Индиголин – продукт окисления индикана	Нарушение всасывания триптофана

Значение относительной плотности только в общем анализе мочи не дает истинного представления о концентрационной способности почек. Для более достоверной оценки используется проба Зимницкого (см. далее).

- **Цвет.** В норме моча окрашена в желтый цвет (от бледно-желтого до янтарно-желтого). Окраска мочи может меняться при приеме лекарственных препаратов, некоторых пищевых продуктов, усиленном питьевом режиме. Если данные причины исключены, то цвет мочи, отличный от желтого, свидетельствует о патологии (табл. 2.3).
- **Прозрачность.** В норме все составные компоненты мочи находятся в растворе, поэтому свежесобранная моча совершенно прозрачна (табл. 2.4).

Таблица 2.4. Прозрачность мочи

Вариант прозрачности	Причины
Полная	Норма
Неполная	Норма Патология: клеточные элементы, слизь
Мутноватая	Патология: бактерии, большое количество солей
Мутная	Патология: капли жира

- **Запах мочи.** В норме моча имеет слабый специфический запах. Изменение запаха возможно при приеме некоторых лекарственных препаратов, при повторной рвоте, СД, воспалительных заболеваниях мочевыводящей системы, врожденных нарушениях метаболизма и др. (табл. 2.5).

Следует помнить, что определение цвета, запаха и степени прозрачности мочи зависят от личности исследователя, поэтому их оценка не может быть объективной в строгом смысле этого слова.

- **Реакция мочи.** При обычном питании моча здорового человека имеет значения pH от 5,0 до 7,0 ед. Колебания pH мочи обусловлены составом питания: мясная диета вызывает кислую реакцию мочи, растительная диета – щелочную (табл. 2.6).

В норме при смешанном характере пищи в организме образуются главным образом кислые продукты обмена. Основания попадают в организм при приеме щелочных лекарств и питании пищей, богатой основаниями (овощи, фрукты, молочные продукты).

Щелочность мочи увеличивается при рвоте, особенно при высокой кислотности желудочного сока, хронической инфекции мочевыводящих путей. Кислотность увеличивается при СД, туберкулезе почек, ПН. Изменение pH мочи соответствует изменениям pH крови: при ацидозе моча имеет кислую реакцию, при алкалозе – щелочную. Однако при хронических поражениях канальцевого аппарата почек может наблюдаться расхождение этих показателей. Так, при гиперхлоремическом ацидозе отмечается щелочная реакция

Таблица 2.5. Запах мочи

Вариант запаха	Причины
Ацетон	Кетонурия
Фекалии	Инфекция <i>E. coli</i>
Зловонный	Свищ между мочевыми путями и кишечником
Врожденные нарушения метаболизма:	
Потных ног	Глутаровая ацидемия (II тип), изовалериановая ацидемия
Мышиный или затхлый	Фенилкетонурия
Кленового сиропа	Болезнь «кленового сиропа» – лейциноз
Кошачьей мочи	β -метилкротонилглицинурия
Жженого хмеля	Мальабсорбция метионина, тирозинемия

Таблица 2.6. Реакция мочи

Вариант реакции	Причины и состояния
Кислая	Перегрузка мясной пищей, диабетическая кома, ГН
Слабокислая	Норма
Постоянно кислая	Уратурия
Нейтральная	Граница нормы
Щелочная	Овощная диета, щелочные минеральные воды, рвота; инфекция мочевыводящей системы, дистальный тубулярный ацидоз, гипокалиемия
Постоянно щелочная	Фосфатные камни

как результат нарушения синтеза кислоты и аммиака в канальцах. Ацидурия может наблюдаться при гипокалиемическом алкалозе, так как недостаток калия увеличивает секрецию ионов водорода канальцами.

Химические свойства

• **Белок.** Для определения белка в моче известно около 100 качественных и количественных реакций, которые основаны на его осаждении. В клинической практике наибольшее распространение получили калориметрический метод с 3% сульфосалициловым раствором и метод Брандберга (Робертса–Стольников), основанный на появлении тонкого, но отчетливого кольца при пробе Геллера с 30% азотной кислотой между 2-й и 3-й минутой, что соответствует содержанию 0,033% белка. Это предельная концентрация белка, ниже которой проба становится отрицательной.

В норме в утренней моче белок не определяется. Допускаются «следовые» концентрации белка, в пределах 0,033%. Более высокие значения, особенно более 1 г/л, указывают на патологию.

Показатели количества белка в общем анализе мочи носят лишь ориентировочный характер. Истинная величина протеинурии определяется по суточной экскреции белка (см. гл. III, раздел «Мочевой синдром»).

- **Глюкоза.** Нормальную концентрацию глюкозы в моче до 0,2 г/л обычными пробами не обнаруживают. Появление глюкозы в моче зависит от ее концентрации в крови, от процессов фильтрации и реабсорбции. Физиологическая гликозурия может иметь алиментарную, эмоциональную, лекарственную причину (прием кофеина, салициловой кислоты, танина, сенны, ревеня, сахарина и др.). Патологические причины гликозурии делятся на панкреатогенные и внепанкреатические. Важнейшая из панкреатогенных – диабетическая. Внепанкреатическими причинами являются гипертиреоз, синдром Иценко–Кушинга, патология печени, почек, раздражение центральной нервной системы (ЦНС). Для оценки степени выраженности гликозурии необходимо рассчитывать суточную потерю глюкозы с мочой.
- **Кетоновые тела.** В норме с мочой выделяется 20–50 мг кетоновых тел за сутки. Кетонурия не является специфичным симптомом для

заболеваний мочевой системы. Чаще всего кетонурия наблюдается при диабете и служит критерием адекватности терапии. Также кетонурия может иметь место при голодании, лихорадке, ацетонемической рвоте, при алкогольной интоксикации. Кетоновые тела могут исчезать из мочи при бактериурии.

- **Желчные пигменты.** Моча здоровых людей содержит минимальные количества прямого билирубина, не определяемые качественными пробами. Билирубинурия наблюдается при паренхиматозных и обтурационных желтухах. Уробилиноиды, производные билирубина, в моче здоровых детей имеются в следовых концентрациях, не более 2 мг за сутки. Уробилиноидурия – признак поражения паренхимы печени, гемолиза и заболеваний кишечника. Полное отсутствие уробилиноидов говорит о полном нарушении поступления желчи в кишечник.
- **Нитриты.** В норме нитриты не выявляются. Положительный результат служит надежным показателем выраженной бактериурии. Однако возможны варианты ложноотрицательного результата вследствие недостаточного времени (менее 4 ч) инкубации в мочевом пузыре, выделения малого количества нитратов, отсутствия у некоторых патогенных микроорганизмов ферментов для превращения нитратов в нитриты и полного восстановления нитратов до азота.

Микроскопия осадка мочи

Различают органическую и неорганическую части мочевого осадка. Органическая часть представлена эпителием, эритроцитами, лейкоцитами и цилиндрами. Неорганический осадок – это соли.

Изучение мочевого осадка производится при помощи световой микроскопии с определением количества элементов с использованием счетных камер (табл. 2.7).

- **Эритроциты.** В норме эритроциты либо не встречаются, либо обнаруживаются единичные в препарате. Максимально допустимое количество эритроцитов составляет до 5 в поле зрения у девочек, до 3 в поле зрения у мальчиков. Эти значения являются пограничными, т.е. могут быть как вариантом нормы, так и признаком патологии.

Гематурия может иметь почечное и непочечное происхождение.

В настоящее время известно, что эритроциты в моче могут приобретать различный вид в связи с изменением физико-химического состояния (рН,

Таблица 2.7. Форменные элементы мочи

Клетки крови	Клетки мочеполовой системы	Инородные клетки	Кристаллы
<ul style="list-style-type: none"> • Эритроциты • Лейкоциты • Плазмоциты 	<ul style="list-style-type: none"> • Эпителий • Сперматозоиды 	<ul style="list-style-type: none"> • Бактериальные • Грибковые • Паразитарные • Опухолевые 	<ul style="list-style-type: none"> • Оксалаты • Фосфаты • Ураты и др. • Лекарственные вещества

осмолярность) мочи. Поэтому деление эритроцитов на измененные и неизмененные не имеет большого дифференциально-диагностического значения для выявления источника гематурии.

Однако если структура более 75% эритроцитов нарушена (часто с потерей гемоглобина) или средний объем эритроцита менее 50 мкм³, то гематурия с большой вероятностью «почечная». Если измененные эритроциты составляют менее 17% или средний объем эритроцита больше 50 мкм³, тогда имеет место гематурия непочечного происхождения.

Механизм «почечной» гематурии большинством авторов рассматривается как снижение резистентности капилляров клубочков. При нахождении эритроцитов в моче необходимо исключить у больного ГН и пиелонефрит, наследственный нефрит.

«Непочечная» гематурия может наблюдаться при тяжелой физической нагрузке, но наиболее часто ее причиной являются урологические заболевания, такие как туберкулез почек, опухоль почек или мочевого пузыря, почечнокаменная болезнь или камень мочевыводящих путей, а также различные аномалии и травмы органов мочевого выделения, цистит и уретрит.

Гематурия является самым частым признаком поражения почек ревматического происхождения. При коллагенозах появление эритроцитов в моче нередко опережает появление других симптомов заболевания.

- **Лейкоциты.** В норме в разовой порции мочи допускается до 5 лейкоцитов у мальчиков и до 7 лейкоцитов у девочек. Увеличение числа лейкоцитов в мочевом осадке свидетельствует о воспалительном процессе в почках или мочевыводящих путях. Дифференциально-диагностическое значение может иметь нахождение в моче лейкоцитов (более 10%) с измененной формой – так называемых клеток Штернгеймера–Мальбина и активных лейкоцитов, повышенная экскреция которых считается характерной для пиелонефрита.

Почечная лейкоцитурия наблюдается преимущественно при поражении тубулоинтерстициальной ткани и стромы почек. Вместе с тем возможно и гломерулярное происхождение лейкоцитов.

У детей чаще всего удается наблюдать три типа лейкоцитурии:

- мононуклеарный тип, характеризующийся преобладанием в препарате лимфоцитов и моноцитов до 60–70%, характерен для ГН, тубулоинтерстициального нефрита (ТИН);
- нейтрофильный тип, при котором сегментоядерные и палочкоядерные лейкоциты составляют до 90–100%, характерен для пиелонефрита;
- смешанный тип лейкоцитурии, при котором мононуклеарные и полинуклеарные лейкоциты встречаются в равных количествах или же несколько преобладают полинуклеары (до 60–70%).

В мочевом осадке иногда находят эозинофилы, которые расцениваются как один из признаков системного аллергического процесса. Эозинофилия может сопровождаться дизурическими явлениями, которые отдельные авторы связывают с аллергическим отеком слизистой оболочки мочевого

пузыря, мочеточников или уретры. Учитывая отсутствие эозинофилов в нефробиоптатах, ряд исследователей считают слизистую мочевого тракта местом происхождения эозинофилов.

- **Эпителий.** Различают клетки плоского, переходного и почечного эпителия. В мочевом осадке практически всегда встречаются плоский и переходный эпителий (от единичных клеток в препарате до единичных в поле зрения). Присутствие эпителиальных клеток в большом количестве свидетельствует о слущивании слизистой оболочки мочевых путей при их воспалении или травматизации кристаллами солей. Источником клеток плоского эпителия является уретра, переходного – мочевого пузыря, лоханки и мочеточники.

Единичные клетки почечного эпителия в препарате, источником которых являются канальцы нефронов и собирательные трубки, на фоне нормальной микроскопической картины мочевого осадка также не дают оснований говорить о патологии. Патологическое значение их обнаружение приобретает лишь при наличии в моче белка, цилиндров и форменных элементов крови.

- **Цилиндры** – цилиндрические массы мукопротеинов, в которых задерживаются клеточные элементы, белки или капельки жира. Местом образования цилиндров являются канальцы почки. Обнаружение их в мочевом осадке позволяет отличить первичное поражение почек от патологии нижних отделов мочевого тракта, иногда – характеризовать патологический процесс в почке (табл. 2.8).
- **Кристаллы.** Кристаллы в моче выявляются при обычной микроскопии, химический состав их определяется по характерной форме. При необходимости более тщательного исследования кристаллов

Таблица 2.8. Мочевые цилиндры

Виды цилиндров	Происхождение	Клиническое значение
Эритроцитарные	Состоят из массы эритроцитов, образуются при почечной гематурии	Патогномоничны для ГН
Лейкоцитарные	Масса лейкоцитов	Пиелонефрит, специфичны для тубулоинтерстициального воспаления
Гиалиновые	Образуются из коагулированного белка	Свидетельствуют о протеинурии
Жировые	Жировые клетки	Нефротический синдром
Восковидные	Формируются в самых дистальных частях нефрона	Указывают на обширное поражение нефронов, характерны для ПН
Пигментные	Состоят из плотной зернистой массы	Могут быть обнаружены при гемоглобинурии, миоглобинурии

Таблица 2.9. Типы мочевых кристаллов

Состав кристаллов	Форма кристаллов	Выявляются в норме	Выявляются при патологии
Кислая реакция мочи			
Мочевая кислота и ее соли	Мочевая кислота в виде таблеток, бочонков, розеток янтарно-коричневого цвета с двойным лучепреломлением. Аморфные ураты в виде гранул, преломляющих свет, склеенных в конгломераты	Высокая концентрация мочи, обильная мясная пища, лихорадка, физические нагрузки	Большие потери воды при рвоте, диарее, потоотделении; лейкоз, рентгенологическое облучение, уратная нефропатия, подагра, болезнь Леша-Нихена, нефролитиаз
Цистин	Неправильной формы шестиугольные пластинки с двойным лучепреломлением, часто наложенные друг на друга	Не определяются	Цистинурия может транзиторно встречаться при различных канальцевых дисфункциях
Щелочная реакция мочи			
Трипель-фосфаты	Прозрачные двоякопреломляющие свет призмы в виде «крышек гроба»	Редко – при большом количестве растительной пищи, щелочного питья (ощелачивание мочи); при долгом стоянии мочи	Микробно-воспалительные заболевания почек, тубулопатии с гиперфосфатурией и нарушением ацидо- и аммионогенеза
Аморфные фосфаты и фосфаты кальция	Аморфные фосфаты – гранулы, склеенные в конгломераты, не преломляют свет. Фосфаты кальция – иголки или зернистые пластинки, не преломляют свет	Ощелачивание мочи за счет растительной пищи и щелочного питья	Нефролитиаз, фосфатурия, кальциурия; многократные рвоты
При любой реакции мочи			
Оксалат кальция (моно- и дигидрат)	Моногидрат – чаще встречается в щелочной моче в виде «гантелей», преломляет свет. Дигидрат – чаще встречается в кислой моче в виде «конвертов», не преломляет свет	Рацион, богатый щавелевой кислотой; большие дозы аскорбиновой кислоты; длительное стояние мочи	Оксалоз, оксалатная нефропатия, гиперкальциурия, тубулярные дисфункции, молочно-щелочной синдром, нефролитиаз
Холестерин	Прозрачные тонкие коричневые пластинки с заостренными углами и краями	Не определяются	Гиперхолестеринемия, массивная протеинурия, нефротический синдром

используется микроскопия в поляризованном свете. Одни кристаллы выявляются в кислой моче, другие – в щелочной.

Некоторые кристаллы в единичных количествах могут находиться в разовых анализах мочи у здорового ребенка (оксалаты, ураты, фосфаты), другие всегда являются признаком патологии (цистин, холестерин) (табл. 2.9).

- **Слизь.** Слизь может иметь почечное происхождение (секреторные клетки эпителия канальцев) и внепочечное (мочевые пути, наружные половые органы, бартолиниевы железы). Слизь является признаком раздражения железистых клеток вследствие воспалительных и дисметаболических процессов в ОМС.

В норме слизь практически не встречается. Ее наличие в общем анализе мочи при неизменных других показателях не имеет диагностической ценности.

- **Бактерии.** В моче может выявляться кокковая и палочковая флора, количество которой определяют ориентировочно (мало, умеренно, много). Происхождение флоры может быть как из почечной ткани, так и мочевыводящих путей и наружных половых органов. Поэтому само по себе обнаружение микроорганизмов в моче не имеет большого диагностического значения, за исключением выявления специфической флоры (например, микобактерий туберкулеза).

Общий (клинический) анализ крови

Заболевания почек могут сопровождаться некоторыми неспецифическими изменениями в клиническом анализе крови.

Анемия может выявляться при острой и особенно хронической ПН за счет снижения синтеза эритропоэтина в нефронах. При этом она носит гипорегенераторный характер, проявляется снижением количества ретикулоцитов. Другой причиной анемии может быть нефротический синдром с массивной протеинурией, при которой происходит потеря с мочой белка – переносчика железа (трансферрина), характер анемии гипохромный железодефицитный.

Причиной анемии могут быть кровотечения из органов мочевой системы при травмах, опухолях либо из других органов при вовлечении почек в системный процесс (геморрагический васкулит, синдром Гудпасчера). При этом развивается постгеморрагическая железодефицитная анемия.

Важно помнить, что гематурия почечного генеза не может быть причиной анемии.

Полицитемия, в основном за счет повышения количества эритроцитов, может изредка наблюдаться при повышении продукции эритропоэтина почками (при поликистозе и др.). Гораздо чаще выявляется ложная полицитемия, развивающаяся при нефротическом синдроме за счет гиповолемии.

Воспалительные процессы в почках могут сопровождаться **лейкоцитозом**. При микробно-воспалительных заболеваниях (пиелонефрит и др.),

вызванных бактериальной флорой, может наблюдаться нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево. Заболевания вирусной, туберкулезной этиологии, абактериальные тубулоинтерстициальные процессы могут сопровождаться лимфоцитозом.

При островоспалительных заболеваниях, а также при нефротическом синдроме за счет диспротеинемии и гиповолемии, отмечается ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

Количественные методы определения мочевого осадка

При заболеваниях почек, проявляющихся выраженными мочевыми симптомами, патология в моче обнаруживается при обычном общем анализе мочи. Трудности в диагностике нередко возникают при слабовыраженных мочевых симптомах, которые не всегда выявляются полуколичественным ориентировочным анализом мочи. При ориентировочном определении количества клеток в поле зрения микроскопа не учитывается количество мочи, выделенное за определенный промежуток времени, объем мочи, из которого получен осадок, условия центрифугирования, площадь поля зрения микроскопа, толщина слоя мочи под покровным стеклом и другие факторы. Поэтому особое значение для выявления и уточнения характера мочевого синдрома приобретают количественные методы выявления экскреции форменных элементов, которые способствуют ранней диагностике латентных форм заболеваний почек, оценке эффективности проводимой терапии.

Различают 3 основных количественных метода исследования элементов в моче: 1) определение суточной экскреции форменных элементов мочи по методу Аддиса–Каковского; 2) определение минутной или часовой экскреции клеток по пробе Амбурже; 3) определение количества форменных элементов в 1 мл мочи по Нечипоренко (табл. 2.10). В клинике наиболее часто используется метод Нечипоренко, реже – Аддиса–Каковского.

Желательно одновременное применение нескольких количественных проб, которые дополняют друг друга. При проведении любой пробы обязателен туалет наружных половых органов перед каждым мочеиспусканием.

Проба Аддиса–Каковского. Данный метод применяется в различных модификациях. Метод, предложенный в 1925 г. Т.Аддисом, предполагает

Таблица 2.10. Количество элементов мочевого осадка у здоровых детей

Методы исследования	Время	Лейкоциты	Эритроциты	Цилиндры
По Аддису–Каковскому	за 24 ч	до 2 млн	до 1 млн	до 20 тыс.
По Нечипоренко	без учета времени (в 1 мл мочи)	до 2 тыс.	до 1 тыс.	–
По Амбурже	• за 1 мин • за 1 ч	• до 2 тыс. • до 120 тыс.	• до 750 тыс. • до 45 тыс.	до 20 тыс.

исследование 12-часовой ночной порции мочи, собранной в условиях резкого ограничения жидкости, начиная с утра того дня, когда проводится эта проба. Суточная экскреция форменных элементов в моче определяется посредством пересчета на 24 ч.

В настоящее время классический метод Аддиса не применяется у детей, так как у них неприемлемы условия сухоядения в течение суток. Поэтому в клинической практике пользуются видоизмененной пробой Аддиса в модификации Каковского без соблюдения вышеуказанных условий. Моча собирается за 24 ч при обычном режиме и диете путем естественного мочеиспускания. Исследование суточной мочи предпочтительнее для определения истинного количества форменных элементов, так как их выделение в дневные и ночные часы может быть различным. В то же время проба Аддиса–Каковского не исключает влияния нижних мочевых путей и наружных половых органов на результаты анализа.

Условия и порядок проведения суточной пробы. Утром ребенок мочится, и эта порция мочи выливается. С момента первого утреннего опорожнения мочевого пузыря начинается отсчет суток, т.е. при всех дальнейших мочеиспусканиях в течение суток моча собирается в одну посуду. Таким образом, если первое мочеиспускание произошло в 8 часов утра (эта порция выливается), то вся моча при мочеиспусканиях до 8 часов утра следующего дня включительно собирается.

Для предупреждения разрушения клеточных элементов мочи в течение суток хранится в холодильнике в предварительно промытой и прокипяченной посуде без добавления консервирующих средств. При отсутствии холодильника хранится в прохладном месте с добавлением 1–2 кристалликов тимола (10 мг/л). В лабораторию отправляется вся моча или отливается около 100 мл мочи после измерения и тщательного смешивания общего количества суточной мочи.

Перед исследованием обязательно проверяются рН и удельный вес мочи. При щелочной реакции или низком удельном весе мочи часть форменных элементов может лизироваться в течение суток. В таких случаях лучше исследовать не суточную мочу, а пользоваться пробой Амбурже, при которой исследованию подвергается более свежая моча.

Для подсчета форменных элементов после тщательного перемешивания берутся 10 мл, которые центрифугируются, в результате чего образуется около 1 мл осадка и 9 мл надосадочной жидкости. Надосадочная жидкость (9 мл) аккуратно удаляется, а 1 мл осадка суспендируется и капля его помещается в счетную камеру. Различные модификации счетных камер имеют различный объем. Подсчет форменных элементов производится по всей сетке камеры. Количество подсчитанных клеток (N) делится на объем счетной камеры (V_к, мм³), после чего полученное число умножается на 1000, что соответствует количеству в 1 мл осадка. Количество в 1 мл осадка делится на 10 (степень концентрации при центрифугировании), что будет соответствовать истинному числу клеток в 1 мл мочи. Полученное количество умножается на суточный объем мочи (V_с, мл).

Таким образом, суточная экскреция форменных элементов в моче (X) равна:

$$X = (N / V_k \cdot 1000 / 10) \cdot V_c = (N \cdot 100 \cdot V_c) / V_k.$$

Проба Амбурже. Метод представляет собой исследование мочи, собранной за небольшой отрезок времени (3 или 4 ч), является легко доступным методом как в условиях стационара, так и в условиях поликлинического наблюдения. По чувствительности трехчасовая проба не уступает суточной пробе и удобна при обследовании маленьких детей, у которых не всегда удается собрать суточную мочу.

Порядок проведения пробы. Для исследования берется утренняя моча, чаще всего собранная с 7 до 10 часов утра при обычных условиях режима и диеты. Порция мочи, собранная в 7 часов, выливается, моча за последующие 3 или 4 часа собирается в одну посуду.

В лаборатории измеряется объем мочи и после перемешивания отливается 10 мл в градуированную пробирку. Далее исследование ведется так же, как и при предыдущей пробе.

Проба Нечипоренко. Метод предложен в 1961 г. А.З.Нечипоренко. Исследованию подвергается утренняя собранная из средней порции (средней струи) моча без учета промежутка времени, за которое данная порция мочи выделена. Из полученной мочи берется 1 мл, в котором подсчитывается количество форменных элементов. Метод прост и выигрывает перед общим анализом тем, что форменные элементы подсчитываются в 1 мл мочи, а не ориентировочно в поле зрения микроскопа.

Преимуществом метода Нечипоренко является простота сбора мочи, что особенно актуально у детей, и исключение в значительной степени влияния уретры и наружных половых органов на результаты исследования. Недостатком пробы Нечипоренко является то, что не учитывается время, за которое собрана моча, в связи с чем она несколько уступает другим количественным пробам.

Методы исследования функционального состояния почек

О функциональном состоянии почек судят по результатам методов определения состояния их отдельных функций и степени ПН. К числу первых методов относятся определение клубочковой фильтрации; почечного плазмотока, способы исследования функций проксимального и дистального отделов канальцевого аппарата почек.

Для выявления ПН определяют показатели, характеризующие состав внутренней среды организма: 1) мочевины, креатинин, индикан, остаточный азот в сыворотке крови, 2) калий, натрий, кальций, магний, фосфаты в сыворотке крови и 3) показатели кислотно-основного состояния.

Большинство биохимических показателей мочи, используемых для оценки функционального состояния почек, а также суточное количество экскретируемых с мочой белка и солей определяются в структуре биохимического анализа мочи.

Показатели крови, характеризующие функцию почек, определяются в биохимическом анализе крови. Помимо указанных выше показателей крови важное значение имеет содержание общего белка в крови и белковых фракций. Количество белка может снижаться при ГН, нефротическом синдроме, избыточной инфузионной терапии, а повышаться при гиповолемии в связи с полиурией. При нефритах важное значение имеет определение гемостаза, в частности фибриногена, в связи с развивающейся гиперкоагуляцией. Тенденция к гипокоагуляции при этом может служить предвестником тромбоза и геморрагических осложнений.

Клубочковая фильтрация

СКФ наиболее часто используется для измерения функции почек. СКФ измеряется по клиренсу веществ из плазмы. Вещество, используемое как маркер, может быть экзогенным или эндогенным. Оно должно иметь стабильную концентрацию в плазме и должно фильтроваться, но не реабсорбироваться, секретироваться, синтезироваться или метаболизироваться почками, таким образом, чтобы количество отфильтрованного вещества было равно количеству экскретированного.

Почечный клиренс вещества x (Cx) вычисляется путем умножения концентрации вещества x в моче (Ux) на скорость потока мочи в мл/мин (V) и деления на концентрацию вещества x в плазме (Px):

$$C_x = (U_x \cdot V) / P_x$$

Инулин. «Золотым стандартом» измерения СКФ считается клиренс инулина в моче, так как инулин обладает всеми свойствами идеального маркера. Он легко фильтруется клубочками, не секретирован и не реабсорбируется в канальцах почек.

Измерение клиренса инулина требует проведения внутривенной инфузии для поддержания определенного уровня инулина в течение 3–4 ч. После установления постоянного уровня инулина каждые 30 минут берутся анализы мочи и плазмы и вычисляется его клиренс. Маленьким детям часто необходима катетеризация мочевого пузыря. Во избежание этой сложной процедуры были придуманы два метода вычисления клиренса инулина в плазме: метод непрерывной инфузии и метод однократной болюсной инъекции.

Метод непрерывной инфузии основан на предположении, что при достижении маркером постоянного уровня в плазме и установлении постоянной скорости его подачи уровень выделения маркера становится равным уровню его подачи (RIx).

Клиренс маркера вычисляется по формуле:

$$C_x = RI_x / P_x,$$

где Px – концентрация вещества в плазме.

Поскольку установление равновесия в крови иной раз может занять более 12 ч, для ускорения процесса перед инфузией можно сделать болюсную инъекцию.

После применения *метода однократной болюсной инъекции* в течение 240 мин берется 10–12 анализов крови. Значения концентрации инулина затем используются для построения кривой зависимости концентрации в плазме от времени (кривая снижения концентрации в плазме). Клиренс инулина в плазме вычисляется путем деления площади под кривой на время кривой. У взрослых этот метод дает точные результаты. Van Rossum с соавт. адаптировали эту процедуру для детей, определив необходимое минимальное количество анализов крови. Они пришли к выводу, что для точного определения клиренса инулина у детей достаточно от 2 (на 90-й и 240-й минутах) до 4 (на 10, 30, 90, 240-й минутах) анализов крови. При методе однократной болюсной инъекции значения СКФ несколько завышаются (в среднем на 9,7 мл/мин/1,73 м²), но это различие между двумя методами уменьшается при снижении СКФ (<50 мл/мин/1,73 м²).

Измерение клиренса инулина остается «золотым стандартом» для оценки СКФ, однако этот тест недоступен во многих лабораториях и поэтому выполняется редко.

Креатинин. Измерение клиренса креатинина используется широко и хорошо коррелирует с клиренсом инулина при нормальной СКФ. Креатинин – это продукт взаимодействия аминокислот, продуцируемый мышечными клетками. Он легко фильтруется, и около 10% обнаруживаемого в моче креатинина секретруется проксимальными канальцами. Канальцевая секреция зависит от интенсивности обмена веществ. При снижении СКФ процентное содержание секретируемого креатинина повышается, следовательно, значения СКФ по клиренсу креатинина при низкой СКФ будут завышенными. Нормальные значения СКФ для разных возрастных групп указаны в таблице 2.11.

Клиренс креатинина вычисляется по суточному анализу мочи и анализу крови.

$$C_{cr} = \frac{U_{vol} \cdot U_{cr} \cdot 1,73}{1440 \cdot P_{cr} \cdot BSA},$$

где C_{cr} – клиренс креатинина в мл/мин/1,73 м², U_{vol} – суточный объем мочи, U_{cr} – концентрация креатинина в моче, P_{cr} – концентрация креатинина в крови, а BSA – площадь поверхности тела в м². Константы 1,73 и 1440 представляют собой стандартную площадь поверхности тела взрослого человека и число минут в сутках.

Порядок проведения пробы. В 7 часов утра пациент самостоятельно опорожняет мочевого пузыря и выпивает воду (400–500 мл). В 8 часов утра собирают первую порцию, в 9 часов берут кровь из вены, в 10 часов собирают вторую порцию мочи. Для исследования выбирают ту порцию мочи, при получении которой минутный диурез приближался к 2 мл. Определяют

Таблица 2.11. Нормальные значения СКФ у новорожденных, детей и подростков

Возраст	Значение СКФ±SD (мл/мин/1,73м ²)
29–34-я неделя ГВ*: 1-я неделя постнатального возраста	15,3±5,6
29–34-я неделя ГВ: 2–8-я неделя постнатального возраста	28,7±13,8
29–34-я неделя ГВ: >8-й недели постнатального возраста	51,4
Новорожденные: 1-я неделя	41±15
Новорожденные: 2–8-я неделя	66±25
Дети первого года: >8 недель от рождения	96±22
2–12 лет	133±27
13–18 лет (мальчики)	140±30
13–18 лет (девочки)	126±22

* ГВ – гестационный возраст.

содержание креатинина в сыворотке крови, в моче и рассчитывают минутный объем мочи.

Метод определения креатинина в крови и моче основан на свойстве креатинина восстанавливать пикриновую кислоту в щелочной среде в красновато-оранжевую пикраминную кислоту (реакция Яффе), которую определяют колориметрическим способом. Реакция неспецифична, подобный эффект вызывают и другие субстанции – некреатининовые хромогены (глюкоза, ацетон, пировиноградная кислота). Поэтому накануне пробы необходимо отменить лекарства (в частности поливитамины), которые могут повлиять на результат реакции. Повышают уровень креатинина в сыворотке крови воспалительные процессы, физическая нагрузка, некреатининовые хромогены (ложное повышение). Уровень креатинина в моче повышается при длительном стоянии мочи.

Уравнения, предсказывающие СКФ. Необходимость простого и быстрого определения СКФ в клинической практике привела к созданию нескольких уравнений для ее оценки. В педиатрической практике чаще всего используется формула Шварца и формула Конэнгана.

В классической формуле клиренса креатинина множитель $U_{cr} \cdot V$ показывает уровень экскреции креатинина. В стабильном состоянии он равен уровню его продукции. Поскольку уровень продукции креатинина зависит от мышечной массы, Шварц проверил различные параметры тела на корреляцию с СКФ, измеренной по клиренсу креатинина. Оказалось, что наилучшую корреляцию демонстрирует длина тела.

• Формула Шварца (2009):

$$СКФ \text{ (мл/мин/1,73м}^2\text{)} = K \cdot Ht / P_{cr} \text{ (мг/дл)}$$

или

$$\text{СКФ (мл/мин/1,73 м}^2) = K \cdot \text{Ht} \cdot 88,4 / P_{\text{cr}} \text{ (мкмоль/л)},$$

где K – константа, равная 0,413, Ht – рост в см, P_{cr} – концентрация креатинина в крови.

- А также модифицированная формула Шварца (2009):

$$\text{СКФ (мл/мин/1,73 м}^2) = 39,1 \cdot [\text{рост (м)} / \text{креатинин сыворотки (мг/дл)}]^{0,516} \cdot [1,8 / \text{цистатин С сыворотки (мг/л)}]^{0,294} \cdot [30 / \text{азот мочевины крови (мг/дл)}]^{0,169} \cdot 1,099_{\text{для мальчиков}} \cdot [\text{рост (м)} / 1,4]^{0,188}$$

- Формула Конэгана:

$$\text{СКФ (мл/мин/1,73 м}^2) = 38 \cdot \text{Ht (см)} / P_{\text{cr}} \text{ (мкмоль/л)}$$

или

$$\text{СКФ (мл/мин/1,73 м}^2) = 0,43 \cdot \text{Ht (см)} / P_{\text{cr}} \text{ (мг/дл)}$$

В последние годы были предприняты попытки создать уравнение, предсказывающее СКФ.

A.Mattman с соавт. предложили формулу BССН2 (British Columbia's Children's Hospital 2 – детский госпиталь Британской Колумбии №2), которая помогает оценить СКФ независимо от роста и веса, но требует локальной лаборатории для вычисления константы. При получении этой формулы предполагалось, что истинная СКФ определялась методом двухточечной однократной инъекции диэтилентриаминпентауксусной кислоты (ДТПА).

F.Leger с соавт. принимали в качестве истинной СКФ значение, получаемое по клиренсу креатинин-этилендиаминтетрауксусной кислоты (Cr-ЭДТА), и предложили предсказательное уравнение с использованием веса (BW), роста (Ht) и P_{cr} .

- Формула Легера:

$$\text{СКФ} = [56,7 \cdot \text{BW (кг)} + 0,142 \cdot \text{Ht}^2 \text{ (см)}] / P_{\text{cr}} \text{ (мкмоль/л)}$$

В исследовании F.Leger это уравнение было более достоверным, чем формула Шварца. Несмотря на это, формула Шварца остается наиболее популярной и широко используемой в практическом здравоохранении.

Цистатин С. Цистатин С – это низкомолекулярный белок (13,36 кДа) из семейства цистатинов, ингибиторов цистеинпротеазы. Он продуцируется всеми ядерными клетками, и его продукция остается на стабильном уровне. Цистатин С легко фильтруется клубочками и метаболизируется после канальцевой реабсорбции.

На него меньше, чем на креатинин, влияют возраст, пол и мышечная масса пациента. Его уровень снижается в течение первого года жизни и остается почти неизменным примерно до 50 лет. Нормы цистатина С представлены в таблице 2.12. В некоторых исследованиях все же отмечается, что на цистатин С влияют возраст, пол, курение, высокий уровень С-реактивного белка в крови, использование глюкокортикостероидов (ГКС) и болезни щитовидной железы.

Таблица 2.12. Референтные значения цистатина С, мг/л

Возраст	Референтное значение для цистатина С
Недоношенные новорожденные	1,34–2,57
Новорожденные (доношенные)	1,36–2,23
8 дней – 1 год	0,75–1,87
1–3 года	0,68–1,9
3–16 лет	0,51–1,31

При одном и том же уровне цистатина С у пациентов после трансплантации СКФ на 19% выше, чем у больных с заболеванием собственных почек. Воспаление или иммуносупрессивная терапия, связанные с трансплантацией, могут повышать продукцию цистатина С, приводя к занижению уровня СКФ.

Результаты метаанализа, опубликованного в 2002 г., привели к выводу, что цистатин С – лучший маркер СКФ, чем креатинин. Однако сомнения в этом остаются.

Было предложено несколько уравнений для предсказания СКФ, включающих цистатин С в качестве одного из параметров. Но до сих пор точно не определено, какое из этих уравнений следует использовать.

Независимые исследовательские группы во главе с A.Larsson и A.Grubb измеряли СКФ при помощи плазменного клиренса иогекола и использовали результаты для вычисления СКФ по уровню цистатина С.

- Уравнение Ларссона:

$$\text{СКФ (мл/мин)} = 99,43 \cdot \text{цистатин С (мг/л)}^{-1,5837}$$

- Уравнение Грабба:

$$\text{СКФ (мл/мин)} = 89,12 \cdot \text{цистатин С (мг/л)}^{-1,675}$$

G.Filler определял СКФ у детей методом однократной инъекции Tc-диэтилентриаминпентауксусной кислоты (Tc-ДТПА) и также вывел уравнение для получения СКФ через измерение цистатина С.

- Уравнение Филлера:

$$\text{Log(СКФ (мл/мин/1,73 м}^2)) = 1,962 + [1,123 \cdot \text{log}(1/\text{цистатин С (мг/мл)})].$$

Одно из исследований на детях показало, что у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) III–V стадии усредненный коэффициент изменения цистатина С значительно ниже аналогичного показателя для креатинина. Вероятно, цистатин С больше подходит для продолжительного мониторинга пациентов с развитой ХБП.

Причины снижения СКФ:

- Экстрауренальные (гемодинамические):
 - гипотония,
 - шок,
 - гиповолемия,

- сердечная недостаточность,
- дегидратация.
- Ренальные:
 - уменьшение фильтрующей поверхности клубочка,
 - снижение коэффициента ультрафильтрации,
 - снижение почечного кровотока,
 - обструкция канальцев,
 - потеря фильтрата через стенку канальцев,
 - снижение массы действующих нефронов.

Повышение СКФ наблюдается значительно реже. Подобные состояния встречаются при гиперфильтрации в интактных нефронах при гломерулонефритах, на ранних стадиях СД, при системной красной волчанке (СКВ), в начальные периоды развития нефротического синдрома и пр. Повышение СКФ может быть проявлением внутрпочечной гипертензии – одного из основных неиммунных факторов прогрессирования ПН. Причины патологического повышения СКФ:

- повышение давления ультрафильтрации;
- повышение коэффициента ультрафильтрации;
- повышение почечного кровотока.

Определение функций проксимального канальца

Жидкость, фильтруемая в клубочках (ультрафильтрат плазмы), поступает в проксимальные канальцы, где 60–65% ее реабсорбируется. При дисфункции проксимальных канальцев избыточное количество жидкости переходит в мочу. Для определения функции проксимальных канальцев может применяться фракционная экскреция натрия и канальцевая реабсорбция фосфора. Кроме этого может также использоваться оценка гликозурии и аминокацидурии.

Фракционная экскреция натрия

Фракционная экскреция натрия является одним из наиболее распространенных методов оценки функции канальцев. Норм для нее не существует. Она определяется индивидуально для каждого пациента, в зависимости от его обмена натрия и жидкости.

При угрозе уменьшения внеклеточной жидкости организм начинает задерживать натрий и воду. Следовательно, фракционная экскреция натрия будет уменьшаться (у детей обычно до 1% и менее, у новорожденных – менее 2,5%). Концентрация натрия в моче будет менее 20 мг-экв/л у детей и менее 30 мг-экв/л у новорожденных. В случае такого повреждения канальцев, как острый канальцевый некроз, фракционная экскреция натрия становится патологически высокой – более 2% у детей и более 2,5% у новорожденных. Натрий в моче может быть более 30 мг-экв/л.

Фракционная экскреция натрия (Fe_{Na}) вычисляется следующим образом:

$$Fe_{Na} = U_{Na} \cdot P_{cr} \cdot 100 / P_{Na} \cdot U_{cr}$$

где U_{Na} – концентрация натрия в моче, P_{cr} – креатинин в крови, P_{Na} – натрий в крови, U_{cr} – креатинин в моче.

Канальцевая реабсорбция фосфора

Обычно 85–95% фосфора реабсорбируется в проксимальных канальцах. Транспорт фосфора главным образом регулируется концентрацией фосфора в плазме и паратгормоном, который изменяет активность Na^+ фосфатного переносчика.

Канальцевая реабсорбция фосфора (TRP) в процентах вычисляется следующим образом:

$$TRP\% = 1 - (U_{PO4} \cdot P_{cr} / P_{PO4} \cdot U_{cr}) \cdot 100,$$

где U_{PO4} – концентрация фосфора в моче, P_{cr} – концентрация креатинина в крови, P_{PO4} – концентрация фосфора в крови и U_{cr} – концентрация креатинина в моче.

Канальцевая реабсорбция фосфора зависит от возраста. Она остается высокой до 15 лет у девочек и 14 лет у мальчиков, затем равномерно снижается до взрослого уровня. Референтные значения этого показателя для детей в возрасте от 6 до 18 лет были опубликованы J.Kguse. В клинической практике считаются нормальными значения, превышающие 85%. Низкая канальцевая реабсорбция фосфора выявляется при высоком уровне паратгормона или при патологии проксимальных канальцев.

O.L.M.Vijvoet описал отношение максимальной канальцевой реабсорбции фосфора к его гломерулярной фильтрации с использованием инфузии фосфора. Первоначально инфузия фосфора применялась для диагностики гиперкальциемии, связанной с гиперпаратиреозом и почечным транспортом фосфора. В настоящее время эта методика не используется для выявления гиперкальциемии, однако может с успехом применяться для оценки гипофосфатемии.

Гликозурия

Отфильтрованная глюкоза обычно почти полностью реабсорбируется в трех сегментах проксимальных канальцев. Глюкоза транспортируется через апикальную мембрану посредством вторичного активного транспорта, зависящего от натриевого электрохимического градиента, производимого Na/K -АТФазой. 2 натрийглюкозных транспортера обнаружены в проксимальных канальцах. Транспортёр SGLT2 в начальных сегментах проксимальных канальцев имеет высокую емкость и низкую аффинность к глюкозе, а SGLT1, найденный во 2-м и 3-м сегментах, имеет высокую аффинность и низкую емкость.

Уровень глюкозы в плазме, при котором ее реабсорбция максимальна, называется пороговым, а объем транспорта, когда достигается порог, называется максимальной канальцевой реабсорбцией глюкозы (ТmG).

При наличии гликозурии важно определить уровень глюкозы в крови. В норме порог глюкозы составляет 180–200 мг/дл (10–11 ммоль/л). Изолированная гликозурия в сочетании с подъемом глюкозы в крови указывает на наличие СД.

Изолированная гликозурия при нормальной концентрации глюкозы в крови часто является симптомом семейной почечной гликозурии. Мутация SGLT2-кодирующего гена при этом заболевании впервые была описана исследовательской группой под руководством R.Santer.

Трансканальцевый градиент калия

Калий секретируется в конечных сегментах дистальных канальцев и кортикальных собирательных трубочках.

Трансканальцевый градиент калия является непрямым индексом активности калиевой секреции в кортикальном дистальном нефроне и отражает действие альдостерона. Он представляет собой важный компонент в развитии гиперкалиемии и гипокалиемии.

Трансканальцевый градиент калия (ТКГ) вычисляется по формуле, предложенной West:

$$\text{ТКГ} = (U_K / U_{\text{osm}} / P_{\text{osm}}) / P_K$$

или

$$\text{ТКГ} = U_K \cdot P_{\text{osm}} / P_K \cdot U_{\text{osm}}$$

где U_K – концентрация калия в моче, U_{osm} – осмоляльность мочи, P_{osm} – осмоляльность плазмы, P_K – калий в плазме.

Концентрация натрия в моче должна быть больше 25 ммоль/л, чтобы недостаточность натрия не ограничивала секрецию калия.

Трансканальцевый градиент калия является хорошим показателем альдостероновой активности у здоровых детей и детей с гипоальдостеронизмом и псевдогипоальдостеронизмом. Ожидаемое значение этого градиента при гипокалиемии меньше 2,5, при гиперкалиемии – больше 7.

Дефицит анионов в моче

Дефицит анионов в моче является косвенным показателем продукции аммония в дистальных канальцах. Показатели аммония крайне важны для установления патогенеза метаболического ацидоза, однако методики по определению данных параметров доступны не во всех клиниках. Косвенным показателем наличия аммония в моче является сумма концентраций натрия и калия в моче за вычетом концентрации хлора. Если сумма концентраций натрия и калия в моче меньше, чем концентрация хлора, концентрация

аммония нормальная, поскольку хлор является доминирующим анионом, который балансирует катионы NH_4^+ .

Дефицит анионов в моче (ДАМ) можно вычислить, используя следующую формулу:

$$\text{ДАМ} = (\text{Na} + \text{K}) - \text{Cl}$$

Следует помнить, что расчет дефицита анионов в моче невозможен, если концентрация Na в моче ниже 25 ммоль/л или если в моче определяются кетоновые кислоты и гипураты.

Экскреция кальция

Определение экскреции кальция особенно актуально у детей с гематурией, нефрокальцинозом, мочекаменной болезнью и часто бывает полезным у детей с рецидивирующей инфекцией мочевой системы. Мочевая экскреция кальция изменяется с возрастом. Достаточно высокие показатели наблюдаются у детей в младенчестве и в подростковом возрасте. Наличие гиперкальциурии устанавливается, если экскреция кальция превышает 4 мг/кг/сут. Однако в настоящее время установлено: суточная экскреция кальция может варьировать у населения в зависимости от регионов проживания.

Более точно отражает экскрецию кальция, особенно у детей с нормальной массой тела, отношение концентраций кальция и креатинина в суточной моче, и это отношение может быть полезно в клинической практике, несмотря на то что на него могут влиять такие факторы, как потребление кальция, натрия, белков, фосфора и глюкозы с пищей (табл. 2.13). Например, было установлено, что при увеличении отношения натрия/калий в суточной моче увеличивается степень гиперкальциурии. Исходя из этого, снижение потребления натрия приводит также к уменьшению выраженности гиперкальциурии.

Таблица 2.13. Значение отношения концентраций кальция и креатинина в суточной моче в разных возрастных группах

Возраст, лет	95-й перцентиль	Страна
<7 мес.	0,81–0,86	США, Швейцария
1–2	0,56	США, Швейцария
2	0,41	США, Швейцария
2–6	0,63	Швеция
5–7	0,3	США, Швейцария
7–10	0,25	США, Швейцария
7–10	0,14	Тайвань
10–14	0,24	США, Швейцария
8–15	0,15	Северная Индия
6–17,9	0,22	Германия

Для детей с пониженной массой тела более достоверным является соотношение кальция в моче к ее осмоляльности. При повышении данного соотношения более 0,25 мг/л (мОсм/кг H₂O) можно говорить о гиперкальциурии. У детей, в отличие от взрослых, явные сезонные колебания экскреции кальция отсутствуют.

Экскреция магния

Как известно, магний является мощным ингибитором образования почечных камней в связи с тем, что формирует комплекс с оксалатами и снижает суперсатурацию. Больные с почечнокаменной болезнью (39%) имели сниженную экскрецию магния (<1,2 мг/кг/сут.). Для определения экскреции магния используется отношение концентраций магния и креатинина в суточной моче (табл. 2.14).

Экскреция цитратов

Как известно, цитраты являются потенциальными ингибиторами формирования кальций-оксалатных и кальций-фосфатных кристаллов, их роста и агрегации. В состоянии физиологического метаболизма цитраты фильтруются в клубочках и от 60 до 90% их реабсорбируются в канальцах. Системный ацидоз, гипокалиемия, истощение и лечение ацетазоламидом приводит к снижению экскреции цитратов, тем самым повышая риск развития кальце-оксалатных камней.

Гипоцитратурия является мощным фактором риска нефрокальциноза у новорожденных с низкой массой тела и детей, перенесших трансплантацию почки.

Оксалурия

Повышенная экскреция оксалатов наблюдается при первичной гипероксалурии типа 1 и 2, обусловленной дефицитом печеночной аланин-гликоксилат-аминотрансферазы, катализирующей пероксисомальное преобразование

Таблица 2.14. Значение отношения концентраций магния и креатинина в суточной моче (ммоль/ммоль)

Возраст, лет	5-й перцентиль	95-й перцентиль
1 мес. – 1 год	0,4	2,2
1–2	0,4	1,7
2–3	0,3	1,6
3–5	0,3	1,3
5–7	0,3	1,0
7–10	0,3	0,9
10–14	0,2	0,7
14–17	0,2	0,6

гликоксилата в глицин при гипероксалурии типа 1. И дефицит цитозольной гликоксилат редуктазы – фермента, который редуцирует гликоксилат и гидроксипируват. Вторичная гипероксалурия обусловлена повышенной абсорбцией оксалатов в кишечнике на фоне нарушения процессов всасывания или нарушением метаболизма некоторых витаминов.

Повышенная экскреция оксалатов в сочетании с гликолатами в суточной моче характерна для гипероксалурии типа 1, а в сочетании с L-глицературией – для гипероксалурии типа 2.

Экскреция мочевой кислоты

Повышенная экскреция солей мочевой кислоты (уратов) проявляется микрогематурией, болями в животе, дизурией, раздражениями при мочеиспускании и макрогематурией. Около половины детей с гиперурикозурией имеют микролиты, выявленные при ультразвуковом исследовании (УЗИ) почек. О повышенной экскреции уратов можно говорить, если соотношение уратов к креатинину в суточной моче более 0,03 ммоль/л к значению клубочковой фильтрации. Это можно вычислить по формуле:

$$\text{Экскреция уратов} / \text{КФ} = U_{\text{ua}} \cdot P_{\text{cr}} / U_{\text{cr}}$$

где КФ – значение клубочковой фильтрации; U_{ua} – концентрация уратов в моче; P_{cr} – концентрация креатинина в плазме; U_{cr} – уровень креатинина в моче.

Определение аминокислот в моче

Более 95% всех аминокислот, профильтровавшихся через клубочки, в норме реабсорбируются в канальцах. Гипераминоацидурия в сочетании с повышенным количеством аминокислот в крови типична для преренальных тубулопатий. Повышенная экскреция аминокислот с мочой при нормальном их уровне в крови свидетельствует о повреждении транспортных систем проксимального канальца.

Содержание азота аминокислот в крови у новорожденных и детей первых месяцев жизни равно 7,5–9,5 мг/дл, у детей более старшего возраста – 4,5–7,5 мг/дл. Выведение азота аминокислот – максимальное у детей первых месяцев жизни (до 4–5 мг/кг, а по некоторым данным – до 10 мг/кг), к концу 2-го года жизни снижается и составляет не более 2–2,5 мг/кг.

О 2-го аминоацидурии судят по концентрации азота аминокислот в моче (аминоазот). Содержание азота аминокислот в крови возрастает при болезнях почек, печени, при тяжелых формах дистрофии, лейкозах, при наследственных нарушениях обмена аминокислот и других заболеваниях, которые сопровождаются длительной интоксикацией или лихорадкой. При этих состояниях может развиваться преренальная аминоацидурия. Ряд наследственных заболеваний характеризуется нарушением отдельных канальцевых ферментных транспортных систем аминокислот, выражающимся избирательной гипераминоацидурией (цистинурия при поражении второй,

наиболее лабильной транспортной системы, болезнь Хартнупа – при поражении первой транспортной системы, иминоглицинурия – при дефекте четвертой транспортной системы). Наиболее выраженная гипераминоацидурия наблюдается при синдроме и болезни де Тони–Дебре–Фанкони. Аминоацидурия также может развиваться как проявление тубулярных дисфункций при пиелонефрите, интерстициальном нефрите и др.

Определение функций дистального канальца

Пробы, характеризующие функции дистального канальца, более просты для проведения по сравнению с методами исследования функций проксимального отдела нефрона.

Исследование функции осмотического концентрирования

В клинике широко используют определение максимальной осмотической концентрации мочи, применяя пробу Зимницкого, пробу с сухоядением и водной нагрузкой.

Проба по Зимницкому проста, доступна и легко переносится больными, так как проводится в физиологических условиях – на обычном пищевом и водном режиме. Сбор мочи начинают в 6 часов утра. Собранный в 6 часов порцию мочи выливают. Далее вся моча, выделяемая ребенком в течение 3 ч, т.е. с 6 до 9 часов, собирается в одну емкость, которая маркируется цифрой 1 (1-я порция) или обозначением временного интервала (6–9). Последний раз мочу для первой порции надо собрать около 9 часов утра. Далее мочу продолжают собирать каждые 3 часа в течение суток таким образом, чтобы последнее мочеиспускание произошло в 6 часов утра следующих от начала исследования суток. В итоге за сутки собирается 8 порций мочи: 1-я (6–9 часов), 2-я (9–12 часов), 3-я (12–15 часов), 4-я (15–18 часов), 5-я (18–21 час), 6-я (21–24 часа), 7-я (24–3 часа) и 8-я (3–6 часов). В каждой порции определяют объем мочи и ее относительную плотность (удельный вес).

Проба позволяет оценить концентрационную и общевыделительную функцию почек. Определяются порции с максимальной и минимальной относительной плотностью. В норме максимальная плотность хотя бы в одной порции должна быть не менее 1015 для детей младшего возраста и 1018 для детей старшего возраста. Значения меньше этих величин во всех порциях свидетельствуют о нарушении концентрационной функции почек. Разница между минимальным и максимальным значением относительной плотности не должна быть меньше 8. Состояние, при котором во всех порциях мочи относительная плотность ниже 1010–1012, называется *гипостенурией* (по отношению к относительной плотности крови – 1010–1012); если значения относительной плотности мочи находятся в пределах 1010–1012, это соответствует *изостенурии*, а если превышают 1025 – *гиперстенурии*. Изостенурия указывает на тяжелую степень ПН и свидетельствует

о полном прекращении функции концентрирования. Гипостенурия также может быть обусловлена ПН, а также большим потреблением жидкости, тубулоинтерстициальным процессом, наследственными тубулопатиями (несахарный диабет) и др.

В норме большая часть мочи выводится в дневное время суток. Дневной диурез в пробе по Зимницкому будет характеризовать суммарный объем мочи в первых четырех порциях (с 6 до 18 часов), а ночной – во вторых четырех порциях (с 18 до 6 часов). В норме дневной диурез составляет 2/3 или 3/4 от суточного, т.е. соотношение дневного и ночного диуреза равно 2:1 или 3:1. Преобладание ночного диуреза над дневным называется *никтурией*, которая является одним из первых проявлений развивающихся нарушений функции канальцев. Следует отметить, что никтурия может развиваться при приеме диуретиков, большом приеме жидкости на ночь, что необходимо учитывать при проведении пробы.

У детей раннего возраста удобно проводить пробу Зимницкого в модификации С.Д.Рейзельмана, также называемой *свободной мочевой пробой*, при которой моча собирается не каждые 3 часа, а в естественном ритме мочеиспускания.

Новорожденные при обычном режиме вскармливания выделяют гипотоничную по отношению к плазме крови мочу (удельный вес ниже 1010, осмолярность 81,2–255 мОсм/л).

Определение осмотической концентрации мочи основано на измерении осмотической концентрации растворов по точке их замерзания (криоскопия) с использованием термопар для регистрации температуры кристаллизации.

Диапазон температур, при которых происходит замерзание мочи, обычно равен –4–0°C. Для проведения пробы берут 0,2 мл мочи из суточного количества. Нормальные значения осмотической концентрации мочи приведены в таблице 2.15.

Осморегулирующая функция почек обеспечивает постоянство водно-электролитного гомеостаза. Осмолярность плазмы и мочи более точно характеризует осморегулирующую функцию почек, чем проба по Зимницкому, так как на значения осмолярности не влияет содержание белка, сахара, контрастных веществ и др. Осмолярность раствора отражает число осмотически активных частиц, содержащихся в 1 кг воды (мОсм/кг H₂O) или число осмотически активных веществ в 1 л раствора (мОсм/л).

Таблица 2.15. Нормальные значения осмотической концентрации мочи

Возраст	Осмотическая концентрация мочи	
	мОсм/л	ммоль/л (СИ)
Новорожденные	450–600	450–600
1 нед. – 1 год	800–1000	800–1000
1 год – 14 лет	1000–1300	1000–1300
Взрослые	400–1400	400–1400

Соотношение осмоляльности мочи и плазмы ($U_{\text{осм}}/P_{\text{осм}}$) отражает степень концентрирования мочи по сравнению с плазмой. Осмолярный клиренс:

$$C_{\text{осм}} = (U_{\text{осм}}/P_{\text{осм}}) \cdot V \text{ (мл/мин)}.$$

Осмолярный клиренс показывает количество воды, необходимое для выведения всех осмотически активных веществ мочи в связанном с водой состоянии.

Помимо связанной с осмотически активными веществами воды в моче присутствует осмотически свободная вода, клиренс которой высчитывается по формуле:

$$\text{CH}_2\text{O} = V - C_{\text{осм}} \text{ (мл/мин)},$$

где CH_2O – клиренс осмотически свободной воды, V – минутный диурез.

По клиренсу осмотически свободной воды можно вычислить ее реабсорбцию, которая численно равна CH_2O , но противоположна по знаку:

$$\text{TcH}_2\text{O} = C_{\text{осм}} - V \text{ (мл/мин)},$$

где TcH_2O – реабсорбция осмотически свободной воды.

При оценке указанных показателей необходимо учитывать, что в основном осмоляльность плазмы определяет концентрация натрия, т.е. чем ниже концентрация натрия в плазме, тем больше в ней воды, и наоборот. *Гипоосмия* плазмы определяется при уровне натрия ниже 135 ммоль/л, *гиперосмия* – выше 145 ммоль/л.

Клиренс и реабсорбция осмотически свободной воды отражают функцию канальцев по концентрированию и разведению. При полном прекращении канальцами функции концентрирования моча изотонична плазме, т.е. $U_{\text{осм}} = P_{\text{осм}}$; при этом $C_{\text{осм}}$ будет равен минутному диурезу (V), т.е. содержание осмотически активных веществ в клубочковом ультраfiltrате (или плазме крови) будет соответствовать выделенному (за 1 мин); тогда $\text{CH}_2\text{O} = V - V = 0$ и $\text{TcH}_2\text{O} = 0$. Подобные значения свидетельствуют о наличии в почках только пассивной реабсорбции воды вместе с осмотически активными веществами, тогда как процессов активного всасывания воды или разведения не происходит. Если CH_2O имеет положительные значения (а TcH_2O – отрицательные), то можно говорить о повышении доли осмотически свободной воды в моче и интенсивности процессов разведения, т.е. моча будет гипотонична. Образование осмотически свободной воды происходит в разводящем сегменте нефрона, который включает кортикальный отдел восходящей части петли Генле, дистальные извитые канальцы и кортикальный отдел собирательных трубочек, причем в отсутствие секреции АДГ. Реабсорбция осмотически свободной воды осуществляется медулярным отделом собирательных трубочек. Таким образом, высокие положительные значения CH_2O могут, например, свидетельствовать о низкой чувствительности к АДГ.

Отрицательные значения CH_2O и положительные значения TcH_2O говорят о дополнительной реабсорбции осмотически свободной воды, помимо осмотически связанной, и характеризуют концентрационную функцию канальцев.

Осмотическая концентрация мочи снижена при хронических нефритах с явлениями ПН (задержка солей в организме). Несахарный диабет характеризуется низким осмотическим давлением мочи, что является следствием большого разведения плотного остатка в большом объеме выводимой мочи.

Функциональные нагрузочные пробы на исследование функции осмотического концентрирования

Показатели относительной плотности мочи и осмотической концентрации могут колебаться в зависимости от режима ребенка, времени года, поглощенной жидкости, уровня физической активности и потоотделения, температуры и влажности окружающей среды и т.п., так как все эти факторы могут повлиять на состояние гидратации организма. Поскольку при проведении пробы Зимницкого и определении осмотической концентрации эти факторы не учитываются, возможно получение искаженных результатов. Также нагрузочные пробы на концентрирование и разведение позволяют выявить своеобразный резерв почки по выведению избытка осмотически активных веществ или избытка воды из организма.

Проба на концентрирование (с сухоядением). Проба впервые применена Ф.Фольгардом в 1910 г., при этом больной находился в режиме водной депривации (отсутствия воды, в том числе и в пище) в течение 36 ч. Подобное длительное ограничение жидкости в детском возрасте неприемлемо. Поэтому у детей длительность проведения пробы ограничивается 18–14 ч. Проба не проводится у детей раннего возраста, при ПН, полиурии, при высокой активности нефрита, заболеваниях ЦНС. Относительным противопоказанием являются дисметаболические нефропатии и невро-артритический диатез. Эта проба может использоваться для подтверждения выявленной в пробе Зимницкого гипостенурии.

Исследование можно начинать в любое время, однако чаще всего пробу проводят с 15 часов. В момент начала пробы необходимо опорожнить мочевой пузырь. Из пищевого рациона ребенка исключается любая жидкость, овощи, фрукты, ягоды. Употребляются мясо, творог, рассыпчатые каши, вареные яйца, жареный картофель, сухари, печенье. Исследование проводится аналогично пробе Зимницкого, т.е. осуществляется сбор мочи за каждые 3 часа. В каждой порции определяется относительная плотность и осмоляльность. В норме в каждой следующей порции количество мочи уменьшается, а относительная плотность и осмоляльность увеличивается. Через 15 ч исследования относительная плотность достигает 1022–1030, а осмоляльность – 800–1000 мОсм/кг H_2O . К 24 ч эти показатели приближаются к 1025–1032 и 900–1300 мОсм/кг H_2O соответственно.

Об умеренном снижении концентрационной способности почек можно говорить, если максимальная плотность при пробе с сухоядением в пределах 1016–1020, а осмоляльность 600–800 мОсм/кг H₂O; о значительном снижении – при значениях 1014–1016 и 400–600 мОсм/кг H₂O; о тяжелом поражении канальцев – при значениях 1010–1012 и менее 400 мОсм/кг H₂O соответственно.

Проба на разведение мочи (с водной нагрузкой) характеризует способность почек максимально разводить мочу при искусственной гипергидратации. Также данная проба может проводиться для подтверждения истинности гиперстенурии, выявленной в пробе Зимницкого.

Увеличение водной нагрузки приводит к повышению внеклеточной жидкости и снижению ее осмоляльности. Подобное состояние вызывает торможение инкреции АДГ гипофизом, что сопровождается резким снижением проницаемости разводящего сегмента нефрона для воды. При этом сохраняется реабсорбция осмотически активных веществ и связанной с ними воды. Таким образом, в полости канальцев образуется осмотически свободная вода, что приводит к увеличению объема мочи и ее гипотоничности. Такой диурез называется водным.

Водная нагрузка может быть однократной или длительной. При однократной нагрузке дается 20–22 мл/кг воды натошак в течение 20–45 мин. В это время пища не принимается. После окончания приема жидкости моча собирается с интервалом в 1 ч, в каждой порции определяется объем, относительная плотность и осмоляльность.

При длительной водной нагрузке начальная доза воды такая же, как при однократной, или составляет 2% от массы тела. Эта доза тоже потребляется за 20–45 мин при отсутствии еды. Сразу по окончании приема начальной дозы мочевого пузыря опорожняется, после чего начинается сбор мочи за каждые полчаса в течение 2 ч. В последующие часы водную нагрузку поддерживают, давая выпить каждые полчаса объем воды, равный объему выделенной мочи плюс 50 мл на внепочечные потери. В каждой порции мочи определяется объем, относительная плотность и осмоляльность.

Противопоказанием к проведению пробы с водной нагрузкой являются гипертензионный синдром, сердечная недостаточность, гиповолемические отеки, тахикардия, ОГН, ОПН и ХПН, олигоанурия.

В норме в течение первых 2 часов пробы выводится до 70% выпитой жидкости (но не менее 50%), а за 4 ч – почти вся выпитая жидкость (не менее 80%). Максимальный диурез 8–12 мл/мин (но больше 3 мл/мин) наступает приблизительно через 90 мин от получения водной нагрузки. При максимальном разведении относительная плотность снижается до 1003, осмоляльность мочи до 50 мОсм/кг H₂O и ниже. Клиренс осмотически свободной воды всегда положителен и составляет не менее 10 мл/мин, достигая иногда 18 мл/мин.

О нарушении функции разведения говорят, если почки при водной нагрузке не способны снижать осмоляльность ниже 80 мОсм/кг H₂O,

а относительную плотность – ниже 1004. Изостенурия и гиперстенурия (минимальная относительная плотность 1010, минимальная осмоляльность 300 мОсм/кг H₂O) свидетельствует о полном нарушении функции разведения.

Внепочечными причинами нарушения функции разведения могут быть предшествующая острая кровопотеря, хронические кровопотери (например, через ЖКТ), резкий переход к физической активности после длительной гипокинезии, психическое состояние больного, гиперсекреция вазопрессина.

Среди ренальных причин нарушение функции разведения наблюдается при снижении клубочковой фильтрации и увеличении реабсорбции жидкости в проксимальном канальце (все это приводит к недостаточному поступлению жидкости в разводящий сегмент нефрона); нарушение реабсорбции электролитов в разводящем сегменте, снижение проницаемости дистального отдела нефрона и собирательных трубочек для воды; снижение кровотока в мозговом веществе; осмотический диурез.

Помимо этого нарушать функцию разведения могут препараты, являющиеся аналогами АДГ или усиливающие его инкрецию.

Водный диурез следует отличать от осмотического диуреза, который связан с поступлением в проксимальные канальцы большого количества осмотически активных веществ (эндогенных – глюкоза, бикарбонаты, мочевины, или экзогенных – маннит, сахара и др.), из-за чего увеличивается количество осмотически связанной воды. Осмотический диурез наблюдается при почечной гликозурии, других канальцевых нарушениях, декомпенсированном сахарном диабете, ХПН, назначении осмотических диуретиков.

Проба с вазопрессином (или десмопрессином) позволяет оценить чувствительность канальцев к АДГ, а также определить максимальную способность почек к концентрированию мочи.

Ребенку дается 20 мл/кг воды и вводится 0,1–0,5 МЕ вазопрессина внутривенно. До проведения пробы собирается моча, определяется ее объем и относительная плотность. Повторно моча собирается через 4 ч. В норме объем мочи должен снизиться на 25%, а плотность мочи возрастает до 1020.

Десмопрессин вводится интраназально в дозе 20 мкг или подкожно в дозе 4–10 мкг, максимальное концентрирование мочи выявляется через 3–5 ч и сохраняется в течение суток. Осмоляльность достигает 1000–1200 мОсм/кг, относительная плотность мочи – 1028–1032.

В раннем детском возрасте при обильных экстраренальных потерях жидкости, эпилепсии, пиелонефрите, мочекаменной болезни, при ПН пробы с вазопрессином и его аналогами противопоказаны.

Ацидогенетическая функция почек

Ацидогенетическая функция почек определяется с помощью исследования реакции на нагрузку хлористым аммонием, уровня стандартных бикарбонатов, pH мочи, определения аммиака и титруемых кислот в моче.

Выведение избытка водородных ионов, накапливающихся в крови, осуществляется путем значительного повышения концентрации водородных ионов в моче по сравнению с кровью. Моча может содержать водородных ионов на 1000 мэкв больше, чем плазма, при этом рН мочи понижается до 4,5. Мясная пища способствует выведению более кислой мочи, тогда как овошная и щелочное питье повышают ее рН.

Титруемая кислотность мочи, которая определяется титрованием мочи до рН нормальной плазмы (7,4), позволяет оценить сумму свободных H^+ -ионов и H^+ -ионов, связанных с буферными анионами (фосфатами и слабыми органическими кислотами – креатинин, мочевиная кислота и др.). Связанные с буферными анионами ионы водорода не влияют на рН мочи, поэтому показатель рН не отражает истинное выведение H^+ . Нормальные величины титруемой кислотности колеблются между 48–62 ммоль/сут. к стандартной поверхности тела.

Помимо буферных анионов ионы водорода акцептируются аммиаком, что приводит к образованию ионов аммония (NH_4^+), которые не реабсорбируются и выводятся с мочой. Именно этот путь выведения избытка H^+ является ведущим при метаболическом ацидозе. Принцип определения аммиака в моче (метод Конвея) состоит в разложении аммиачных солей мочи с выделением аммиака путем добавления к моче углекислого калия и в последующем поглощении выделенного аммиака кислотой. Количество кислоты, не вступившей в реакцию с аммиаком, определяется затем титрованием щелочью. Разложение аммиачных солей и поглощение аммиака происходит в специальных чашках, называемых чашками Конвея. Секреция аммиака составляет 36–46 ммоль/сут.

Для выявления нарушения суточного ритма выведения H^+ -ионов следует проводить исследование рН мочи, титруемой кислотности и экскреции аммиака в каждой из 3-часовых порций мочи, собранных в течение суток. В норме ночью (с 24 до 3 часов) моча имеет наиболее кислую реакцию (4,9–5,2) и содержит наибольшее количество H^+ -ионов и аммиака (табл. 2.16).

Профильтравившиеся бикарбонаты практически на 100% всасываются в проксимальных канальцах, поэтому в конечной моче уровень их невысок – до 1–2 ммоль/сут. Повышение бикарбонатов в моче свидетельствует о нарушении функции проксимального канальца.

Нормальные величины титруемой кислотности колеблются между 48–62 ммоль/сут. (мэкв/сут.) к стандартной поверхности тела.

Таблица 2.16. Титруемая кислотность и экскреция аммиака в зависимости от возраста (в физиологических условиях)

Возраст	Титруемая кислотность, ммоль/кг/сут.	Экскреция аммиака, мэкв/кг/сут.
Недоношенные	0,36 (0,10–0,75)	0,50
Дети 1–12 мес.	0,85 (0,25–2,25)	1,11 (0–5,0)
Дети 1–5 лет	0,59 (0,25–1,25)	0,15(0–1,5)

Ускоренная нагрузка хлористым аммонием проводится *per os* из расчета 0,1 г/кг в 10 часов утра в течение 20 мин в амбулаторных условиях без ограничения диеты и физических нагрузок. Моча собирается с 8 до 18 часов каждый час, рН хотя бы одной пробы должен быть ниже 5,3, экскреция титруемых кислот – 33–111 мкмоль/мин, аммиака – 42–100 ммоль/мин.

Побочным действием хлорида аммония может быть тошнота, редко рвота и несильные боли в животе.

Основное значение пробы состоит в выявлении способности почек понизить рН мочи при ацидотическом состоянии внеклеточной жидкости. Однако в условиях однократной нагрузки максимальная экскреция NH_4^+ -ионов не достигается.

Длительная нагрузка хлоридом аммония помогает изучить способность почек подкислять мочу, экскретировать H^+ -ионы и синтезировать аммоний в условиях искусственно вызванного метаболического ацидоза. Утром натощак забирают кровь для определения исходного состояния показателей кислотно-основного состояния, при нормальном уровне которых в тот же день начинают давать хлорид аммония из расчета 0,1–0,2 г на 1 кг массы тела в день. Нагрузку проводят в течение 3 дней. На 3-й день нагрузки начинают суточный сбор мочи в чистую посуду под слой вазелинового масла (хранят в холодильнике). Утром по окончании нагрузки и сбора мочи вновь забирают кровь для исследования показателей, характеризующих кислотно-основной гомеостаз. Снижение стандартных бикарбонатов (SB) крови до 16–18 ммоль/л можно считать нормальным условием для исследования функции компенсации метаболического ацидоза. При SB выше 18 ммоль/л необходимо продолжить нагрузку хлоридом аммония в течение 1–2 дней, так как экскреция H^+ -ионов с мочой зависит от уровня бикарбонатов в сыворотке крови. Во время проведения пробы диета должна быть также стандартизована.

Определение уровня SB в крови проводят в процессе исследования кислотно-основного состояния, параллельно с определением рН крови, показателей pCO_2 (парциальное давление углекислого газа), pO_2 (парциальное давление кислорода) и BE (дефицит/избыток оснований) и др. Кровь для исследования забирают из пальца натощак в гепаринизированные капилляры емкостью по 0,1 мл.

У здоровых детей старше 3 лет рН крови составляет 7,35–7,45, SB – 21–25 ммоль/л; в возрасте до 3 лет SB равен 18–20,5 ммоль/л. Понижение SB сыворотки крови указывает на метаболический ацидоз, компенсированный при нормальном рН крови, декомпенсированный в случае снижения рН.

В условиях стандартизованного ацидоза экскреция H^+ -ионов с мочой равна 125,2–183,1 ммоль/сут., титруемых кислот – 32,7–56,6 ммоль/сут., аммония – 92,5–131,5 ммоль/сут., аммонийный коэффициент – 68,1–73,8%, рН мочи – 5,33–4,5.

Значительное нарушение функции компенсации метаболического ацидоза выявляется при пролиферативно-фибропластическом типе гломеру-

лита, при ГН, сопровождающемся тубулоинтерстициальным компонентом, и при необструктивном хроническом пиелонефрите.

Проба с нагрузкой аммонием приобретает специальное значение в распознавании дистального ренального тубулярного ацидоза. Отсутствие понижения рН мочи в ответ на кислую нагрузку является патогномичным симптомом этого заболевания.

Противопоказаниями для проведения нагрузки хлоридом аммония являются заболевания ЖКТ и печени, а также наличие спонтанного ацидоза. У больных с ацидозом, близким к стандартному (SB 16–18 ммоль/л), исследование рН мочи, титруемой кислотности и аммония проводят без предварительной нагрузки хлоридом аммония.

Иммунологические методы исследования

Комплемент

Состояние системы комплемента можно оценить путем определения его общей гемолитической активности (CH50) и концентрации C3 и C4 компонентов комплемента в сыворотке. Определение других компонентов комплемента показано только при низких значениях CH50.

Как известно, активация системы комплемента может протекать по классическому, лектин-индуцированному и альтернативному пути. Классический путь активации обусловлен связыванием C1q с Fc рецептором антител. Лектин-индуцированный путь обусловлен связыванием лектина, имеющего сходную с C1q структуру, с углеводными остатками на поверхности патогена. Альтернативный путь начинается с активации C3 компонента полисахаридами антигена, агрегированными иммуноглобулинами типа А (IgA), поврежденными клетками, эндотоксинами. Известно, что плазменные факторы Н и I имеют большое значение в регуляции активации альтернативного пути системы комплемента. Однако существует еще и четвертый путь активации системы комплемента – тромбин-индуцированный: тромбин непосредственно активизирует C5 компонент комплемента, способствуя активации каскада системы комплемента с формированием конечного продукта – мембраноатакующего комплекса, основной функцией которого является цитолиз.

Низкая концентрация C4 в сыворотке свидетельствует о развитии классического пути активации комплемента, тогда как снижение концентрации C3 при сохранении нормальной концентрации C4 указывает на альтернативный механизм активации системы комплемента.

При остром постинфекционном ГН возможна активация обоих механизмов – и классического, и альтернативного, что приводит к уменьшению концентрации C3 и C4. Эти изменения носят преходящий характер, и через 4–6 нед. все указанные показатели нормализуются. Если пониженная актив-

ность комплемента и концентрация его компонентов в крови сохраняются дольше этого времени, необходимо провести дополнительное исследование.

При мезангиокапиллярном ГН II типа или ГН с «плотными депозитами» возможна активация альтернативного пути при сохранении нормальной концентрации C4 и очень низкой концентрации C3. Снижение концентрации C3 является следствием активации альтернативного механизма C3-нефритическим фактором (C3 NeF). Последний присутствует в сыворотке, которая может содержать также свободный C3d-продукт расщепления C3. Определение компонентов системы комплемента важно для оценки прогноза и тяжести заболевания при СКВ, подостром бактериальном эндокардите и инфекции предсердно-желудочкового шунта.

Иммуноглобулины

У 30–50% больных с IgA-нефропатией и болезнью Шенлейна–Геноха повышена концентрация IgA в сыворотке. У некоторых больных при нефритическом синдроме с минимальными изменениями повышена концентрация общих IgE, что может указывать на аллергическую природу этого заболевания.

К числу заболеваний, которым чаще всего сопутствуют парапротеинемия и поражение почек, относятся множественная миелома, амилоидоз и смешанная криоглобулинемия. Парапротеины определяют с помощью иммуноэлектрофореза. Появлению парапротеинов в плазме обычно сопутствует уменьшение содержания не относящихся к парапротеинам Ig, особенно при множественной миеломе. Белок Бенс-Джонса присутствует в моче 70–80% больных множественной миеломой и значительно реже встречается у больных амилоидозом.

Аутоантитела

Наличие аутоантител наблюдается при многих системных заболеваниях, сопровождающихся развитием вторичных ГН. Так, СКВ и люпус-нефрит характеризуются образованием антител к дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК), антинуклеарного фактора (АНФ), волчаночного антикоагулянта. Наличие антител к кардиолипидам у больных СКВ может служить маркером развития у них антифосфолипидного синдрома. Большое диагностическое значение имеет определение антинейтрофильных антител при системных васкулитах. Гранулематоз Вегенера характеризуется повышением концентрации антител к протеиназе (PR3 или сАНЦА), а при микроскопическом полиартериите диагностическим является увеличение концентрации антител к миелопероксидазе нейтрофилов (MPO или рАНЦА). Синдром Гудпасчера и нефрит, обусловленный антителами к гломерулярной базальной мембране (анти-ГБМ-нефрит), развивается при образовании антител к базальной мембране, которые можно обнаружить с помощью непрямой иммунофлуоресценции в нормальной почечной ткани или радиоиммунным методом.

Методы генетического обследования

М.С.Молчанова, Э.К.Петросян

Изучение генетики человека связано с рядом особенностей и объективных трудностей:

- сложный кариотип (хромосомный набор);
- позднее половое созревание и редкая смена поколений;
- малое количество потомков;
- невозможность экспериментирования;
- невозможность создания одинаковых условий жизни.

Для обследования больных на предмет возникновения и развития наследственных заболеваний в генетике применяются следующие методы: электрокардиография (ЭКГ), электроэнцефалография, электромиография, биохимические анализы биологических жидкостей, биопсия тканей и др.

Имеются также специфические методы, позволяющие изучить вопросы возникновения, развития, распространения, механизмы передачи из поколения в поколение наследственных болезней, а также роль генотипа (совокупность наследственных свойств) и факторов окружающей среды в этих процессах.

Клинико-генеалогический метод

В 1883 г. Ф.Гальтоном был предложен клинико-генеалогический метод изучения генетики человека. Он заключается в построении родословных и прослеживании передачи определенной болезни в ряду поколений. Это один из наиболее универсальных методов медицинской генетики. Он проводится во всех случаях, когда возникает подозрение на наследственную болезнь. Этот метод успешно используется у больных с наследственным нефритом (в том числе с синдромом Альпорта).

Метод позволяет установить:

- является ли болезнь наследственной (по проявлению ее у родственников);
- тип и характер наследования (доминантный или рецессивный, ауто-сомный или гоносомный);
- зиготность лиц родословной (гомо- или гетерозиготы);
- пенетрантность гена (частота его проявления);
- вероятность рождения ребенка с наследственной патологией (генетический риск).

Этапы генеалогического анализа:

- сбор данных обо всех родственниках обследуемого;
- построение родословной;
- анализ родословной и выводы.

В зависимости от цели исследования родословная собирается по одному или нескольким признакам, может быть полной или ограниченной по восходящему, нисходящему и боковым направлениям.

Сложность заключается в том, что человек, для которого составляется родословная, должен хорошо знать состояние здоровья не менее трех поколений родственников по линии матери и отца, что бывает крайне редко. Поэтому одного опроса, как правило, недостаточно, и для уточнения состояния здоровья родственникам назначают полное клиническое и параклиническое (лабораторное, инструментальное) обследование.

При построении родословной необходимо соблюдать следующие правила:

- родословную начинают строить с человека, для которого эта родословная и делается;
- каждое поколение нумеруется римскими цифрами слева;
- символы, обозначающие людей одного поколения, располагаются на горизонтальной линии и нумеруются арабскими цифрами.

Первая задача при анализе родословной – установление наследственного характера болезни. Если одна и та же болезнь в родословной встречается несколько раз, можно думать о ее наследственной природе.

После обнаружения наследственного характера болезни необходимо установить тип наследования. Для этого используются принципы генетического анализа и различные статистические методы обработки данных многих родословных.

Аутосомно-доминантный тип наследования характеризуется следующими признаками:

- больные в каждом поколении;
- больной ребенок у больных родителей;
- болеют в равной степени мужчины и женщины;
- проявление болезни наблюдается по вертикали и горизонтали;
- вероятность наследования 100% (если хотя бы один родитель гомозиготен), 75% (если оба родителя гетерозиготны) и 50% (если один родитель гетерозиготен).

Доминантно наследуемые болезни характеризуются резко отличающимися друг от друга проявлениями и сроками начала. Для большинства болезней этого типа характерны такие патологические состояния, которые не наносят серьезного ущерба здоровью человека и в большинстве случаев не влияют на его способность иметь потомство, например шестипалость, веснушки, курчавые волосы, нейрофиброматоз, ахондроплазия, синдром Марфана и др.

Признаки аутосомно-доминантного типа наследования будут проявляться только при полном доминировании. При неполном доминировании у потомков будет проявляться промежуточная форма наследования, больные могут встречаться не в каждом поколении.

Аутосомно-рецессивный тип наследования характеризуется следующими признаками:

- больные не в каждом поколении;
- больной ребенок (гомозигота) рождается у здоровых родителей (гетерозигот);
- болеют в равной степени мужчины и женщины;
- проявление болезни наблюдается по горизонтали;
- вероятность наследования 25% (если оба родителя гетерозиготны), 50% (если один родитель гетерозиготен, а второй гомозиготен по рецессивному признаку) и 100% (если оба родителя гомозиготны по рецессивному признаку).

Вероятность наследования болезни аутосомно-рецессивного типа составляет 25%, так как вследствие тяжести заболевания большинство больных не доживают до детородного возраста или не вступают в брак.

Так наследуются фенилкетонурия, серповидно-клеточная анемия, муковисцидоз, галактоземия, болезнь Вильсона–Коновалова, адреногенитальный синдром, мукополисахаридозы и др.

Х-сцепленный рецессивный тип наследования характеризуется следующими признаками:

- больные появляются не в каждом поколении;
- больной ребенок рождается у здоровых родителей;
- болеют преимущественно мужчины;
- проявление болезни наблюдается преимущественно по горизонтали;
- вероятность наследования у 25% всех детей, в том числе у 50% мальчиков;
- здоровые мужчины не передают болезни.

Так наследуются гемофилия, дальтонизм, умственная отсталость с ломкой X-хромосомой, мышечная дистрофия Дюшенна, синдром Леша–Нихена и др.

Х-сцепленный доминантный тип наследования сходен с аутосомно-доминантным, за исключением того, что мужчина передает этот признак только дочерям. Примером такого заболевания является особая форма рахита, устойчивая к лечению витамином D.

Голандрический тип наследования (Y-сцепленный) характеризуется следующими признаками:

- больные во всех поколениях;
- болеют только мужчины;
- у больного отца больны все его сыновья;
- вероятность наследования у мальчиков составляет 100%.

Так наследуются некоторые формы ихтиоза, обволоченность наружных слуховых проходов и средних фаланг пальцев, некоторые формы синдактилии (перепонки между пальцами ног) и др.

Близнецовый метод

В 1876 г. Ф.Гальтоном был введен в медицинскую практику близнецовый метод изучения генетики человека. Он позволяет определить роль генотипа

(совокупность наследственных свойств) и окружающей среды в проявлении признаков болезни.

Различают моно- и дизиготных близнецов.

Монозиготные (однойцовые) близнецы развиваются из одной оплодотворенной яйцеклетки. Они имеют одинаковый генотип, но могут отличаться по фенотипу (совокупность внутренних и внешних признаков и свойств, сформировавшихся на базе генотипа в процессе развития). Эти различия обусловлены воздействием факторов внешней среды.

Монозиготные близнецы имеют большую степень сходства по признакам, которые определяются преимущественно генотипом: они всегда однополы, имеют одинаковые группы крови, один цвет глаз, однотипные узоры на пальцах и ладонях и др.

Дизиготные (двуйцовые) близнецы развиваются после оплодотворения сперматозоидами нескольких одновременно созревших яйцеклеток. Они имеют разный генотип, и их фенотипические отличия обусловлены как генотипом, так и факторами внешней среды.

Таким образом, фенотипические признаки и используются для определения зиготности близнецов.

Процент сходства близнецов по изучаемому признаку называется конкордантностью, а процент различия дискордантностью.

Так как монозиготные близнецы имеют одинаковый генотип, то конкордантность у них выше, чем у дизиготных.

Для оценки роли наследственности и окружающей среды в развитии болезни используется формула Хольцингера:

$$H = \text{КМБ} (\%) - \text{КДБ} (\%) / 100\% - \text{КДБ} (\%),$$

где H – доля наследственности, КМБ – конкордантность монозиготных близнецов, КДБ – конкордантность дизиготных близнецов.

Если результат расчетов по формуле Хольцингера приближается к единице, то основная роль в развитии болезни принадлежит наследственности. И наоборот, если результат стремится к нулю, большую роль сыграли факторы окружающей среды.

Популяционно-статистический метод

Популяционно-статистический метод изучения генетики человека основан на использовании математического выражения закона Харди–Вейнберга.

Нужно взять за p частоту встречаемости в популяции доминантного гена, за q – частоту встречаемости рецессивного гена, за p² – частоту доминантных гомозигот, за q² – частоту рецессивных гомозигот, за 2pq – частоту гетерозигот.

Сумма частот всех генотипов должна быть принята за 1 (100%):

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1 (100\%).$$

Метод позволяет определять частоту генов и генотипов в больших (свыше 4,5 тыс.) популяциях людей.

Цитогенетические методы

Цитогенетические методы исследования основаны на изучении человеческого кариотипа (хромосомный набор, совокупность признаков хромосом в клетках тела).

Этапы исследования:

- культивирование клеток человека на искусственных питательных средах;
- проведение специальных манипуляций, вследствие чего хромосомы «рассыпаются» и лежат свободно;
- окрашивание хромосом;
- изучение хромосом под микроскопом и фотографирование;
- вырезание отдельных хромосом и построение детального изображения хромосомного набора.

В 70-е годы XX в. были разработаны методы дифференциального окрашивания хромосом человека, которые позволили выявлять геномные (например, болезнь Дауна) и хромосомные (например, синдром кошачьего крика) мутации.

В настоящее время существуют молекулярно-цитогенетические методы. Они основаны на методе FISH (*англ.* fluorescence *in situ* – флуоресцентная гибридизация *in situ*), с помощью которого можно определять локализацию генов в хромосомах и все хромосомные отклонения.

Молекулярно-генетические методы

Молекулярно-генетические методы – большая и разнообразная группа методов, предназначенная для выявления вариаций (повреждений) в структуре участка ДНК (аллеля, гена, региона хромосомы) вплоть до расшифровки первичной последовательности оснований. В основе этих методов лежат генно-инженерные манипуляции с ДНК и рибонуклеиновой кислотой (РНК). Исходным этапом всех молекулярно-генетических методов является получение образцов ДНК. Источником геномной ДНК могут быть любые ядродержащие клетки. На практике чаще используют лейкоциты, хорион, амниотические клетки, культуры фибробластов. Возможность проведения молекулярно-генетического анализа с небольшим количеством легкодоступного биологического материала является методическим преимуществом методов данной группы. Выделенная ДНК одинаково пригодна для проведения различных исследований и может долго сохраняться в замороженном виде. Во многих случаях для успешной диагностики болезни достаточно исследовать небольшой фрагмент генома. Выделение таких фрагментов стало возможным благодаря открытию ферментов – рестриктаз, которые разрезают молекулу ДНК на фрагменты в строго определенных местах.

Применение этих ферментов в эксперименте дает возможность получить относительно короткие фрагменты ДНК, в которых легко можно определить

последовательность нуклеотидов. Получение достаточного количества таких фрагментов осуществляется путем амплификации (умножения) ДНК при помощи полимеразной цепной реакции. Различают прямую и косвенную ДНК-диагностику моногенных наследственных болезней. При прямой диагностике предметом анализа являются мутации гена. В ДНК-диагностике в настоящее время используются разнообразные прямые методы. Наиболее просто обнаруживаются мутации, изменяющие длину амплифицированных фрагментов ДНК. Они выявляются при электрофоретическом анализе. Для обнаружения точечных мутаций, небольших делеций и инверсий в исследуемых генах используют методы, позволяющие проанализировать уникальную последовательность ДНК. Примером может служить метод секвенирования – определение нуклеотидной последовательности ДНК. Любые типы мутаций могут быть обнаружены путем прямого секвенирования мутантной ДНК. Этот метод является основным для сканирования мутаций генов, имеющих небольшие размеры. Главное преимущество прямых методов диагностики – почти 100% эффективность.

Косвенное выявление мутаций применяется в тех случаях, когда нуклеотидная последовательность гена еще не известна, но имеется представление о положении гена на генетической карте. Косвенная ДНК-диагностика сводится к анализу полиморфных генетических маркеров у больных и здоровых членов семьи. Маркеры должны быть расположены в том хромосомном регионе, где и ген болезни. Такими маркерами могут быть участки ДНК, существующие в популяции в нескольких аллельных вариантах. Эти участки могут различаться по составу нуклеотидов, по числу динуклеотидных повторов. На основе варибельности маркерных участков ДНК можно дифференцировать материнское или отцовское происхождение конкретного варианта маркера, сцепленного с геном болезни. Благодаря анализу полиморфных генетических маркеров можно определить и проследить в поколениях хромосому, несущую патологический ген. Технические приемы в косвенной диагностике те же, что и в прямой (получение ДНК, электрофорез и др.). Главный недостаток косвенных методов диагностики – обязательное предварительное изучение генотипа как минимум одного пораженного родственника.

Визуализирующие методы исследования почек

Э.К.Петросян, П.В.Шумилов

Ультразвуковые методы

Применение ультразвука в медицинской диагностике связано с возможностью получения изображения внутренних органов и структур. Отличительной особенностью метода является его относительная безвредность для пациента, что делает возможным многократное его использование. Абсолютно безвредным ультразвук считать нельзя, так как при

прохождении в среде он вызывает атомарные и молекулярные колебания на уровне ультраструктур клетки. Именно с этим связаны ограничения в применении УЗИ у беременных, особенно на ранних сроках гестации, так как изменения даже на уровне ультраструктур могут привести в дальнейшем к нарушениям в формировании органов и тканей плода. Однако для организма ребенка и взрослого отрицательные последствия ультразвука минимальны.

Ультразвуковые методы позволяют проводить как первичное обследование пациентов (скрининг), так и дифференциальную диагностику различных заболеваний. УЗИ помогает в решении целого ряда вопросов, касающихся постановки диагноза, уточнения объема операции и контроля за ее проведением, взятия биопсийного материала, оценки состояния больного и эффективности лечения.

Основой метода УЗИ является взаимодействие ультразвука с тканями тела человека. Для лучшего понимания процесса получения ультразвукового изображения необходимо иметь представление о физических особенностях ультразвука.

Ультразвук представляет собой механические волны, частоты которых лежат в интервале от $2 \cdot 10^4$ до 10^9 – 10^{10} Гц. Ультразвуковые волны, используемые в медицине для диагностики, имеют частоту от $2 \cdot 10^6$ до $10 \cdot 10^6$ Гц или 2–10 МГц. Скорость, с которой ультразвук распространяется в среде, зависит от свойств этой среды (однородность, плотность и т.д.). Эти свойства и служат основой для УЗИ. Однако необходимо учитывать, что физические свойства среды могут меняться в зависимости от ее температуры. Средняя скорость распространения ультразвука в мягких тканях человека при температуре 37°C равна 1540 м/с. На эту скорость запрограммировано большинство ультразвуковых диагностических устройств.

Ультразвук хорошо отражается на границе раздела тканей, плотности которых существенно отличаются. Поэтому можно определить расположение и размеры неоднородных включений, полостей, внутренних органов и т.д.

При прохождении волны через ткани происходит уменьшение интенсивности волны, т.е. поглощение (затухание). Поглощение зависит как от свойств тканей (плотность, вязкость), так и от свойств волны (частота, интенсивность). При этом чем выше частота, тем быстрее происходит поглощение ультразвука. Одной из характеристик поглощения является глубина полупоглощения (половинное затухание) – расстояние, на котором интенсивность ультразвуковой волны уменьшается в два раза. Структуры, в которых происходит полное поглощение ультразвуковых волн, дают позади себя акустическую тень.

Пространственная разрешающая способность метода УЗИ определяется расстоянием между двумя объектами, при котором их еще можно различить. Например, при частоте 2 МГц это расстояние равно 1 мм. Однако чем больше частота ультразвуковой волны, тем меньше ее проникающая способность. Важно найти оптимальную частоту для исследования тканей, которая дает наибольшее разрешение при достаточной проникающей способности.

Учитывая физические особенности ультразвуковой волны (то, что увеличение частоты ультразвука дает большую разрешающую способность, но вместе с тем сопровождается усилением поглощения ультразвука тканями и, соответственно, падением его проникающей способности, и обратная закономерность при уменьшении частоты ультразвука), для исследования близко расположенных объектов применяют более высокочастотные датчики (5–10 МГц), а при исследовании глубоко расположенных и больших по размеру органов приходится использовать низкочастотные датчики (2,5–3,5 МГц).

С помощью ультразвуковых волн можно получать не только информацию о структуре органов и тканей, но и исследовать потоки в сосудах – доплерография. В основе этих исследований лежит эффект Доплера – изменение частоты принимаемой волны вследствие относительного движения источника волн и приемника или объекта, отражающего волну. Сравнивая частоты излучаемой и принимаемой волн, определяют доплеровский сдвиг частоты и рассчитывают скорость движущегося объекта.

Для получения ультразвуковой информации в современных ультразвуковых аппаратах используются различные режимы работы:

- В-режим – это основной режим, который формирует двухмерное изображение внутренних органов в реальном времени;
- М-режим используется в кардиологии и представляет собой диаграммную развертку внутрисердечных динамических структур по оси времени;
- D-режим применяется для определения гемодинамических параметров путем доплер-эффекта. Этот режим подразделяется на PW-режим (импульсный доплер), предназначенный для определения скорости кровотока в конкретном месте, и CW-режим (постоянный доплер), используемый для анализа потоков высоких скоростей вдоль всего ультразвукового луча без возможности точной локализации исследуемого кровотока;
- 2D-режим – цветное доплеровское картирование потока крови в реальном времени;
- СРА-режим – энергетический доплер. Это высокочувствительный режим для визуализации мелких сосудов;
- TDI-режим – тканевой доплер, который используется для анализа динамики сердечной мышцы;
- TNI-режим используется для обработки второй гармонической частоты эхосигналов, отраженных от исследуемых тканей;
- 3D-режим – режим трехмерного изображения.

Терминология

При оценке эхогенности биологической ткани используются следующие термины: гиперэхогенная, изоэхогенная, гипозэхогенная, анэхогенная. Гиперэхогенная ткань отображается на мониторе как более светлая

(белая). При этом ультразвуковая волна в значительной степени отражается от исследуемого объекта высокой плотности (например, от камня) (рис. 2.2). Изоэхогенные структуры со средней степенью отражения ультразвуковых волн отображаются оттенками серого. Так, очаговое образование, по цвету не отличающееся от окружающих тканей, называется изоэхогенным. Дифференцировать его можно при наличии анэхогенного ободка. Анэхогенная ткань определяется как «черная». Анэхогенными видятся жидкостные структуры. В этом случае ультразвуковые волны проходят через исследуемый объект беспрепятственно. Гипоэхогенными являются ткани со сниженной эхогенностью, ультразвуковые лучи при этом не полностью отражаются от исследуемых структур.

При описании различных органов важна оценка их структуры, количество и размеры участков различной эхоплотности. При этом используются такие определения, как однородный или неоднородный, диффузный или очаговый.

Перечисленный набор характеристик отражает сложность УЗИ и большую степень субъективизма оценок изображений.

Методика УЗИ почек

УЗИ почек может быть проведено у детей любого возраста. Особенной подготовки для исследования не требуется. Если перед врачом ставится конкретная задача выявления патологии органов мочевого выделения, то сканирование необходимо проводить при наполненном мочевом пузыре. Причем



Рис. 2.2. Эхографические признаки камня в ЧЛС почки.

это наполнение желательно проводить естественным путем до появления первого позыва к мочеиспусканию. После микции почки мочеточники, мочевой пузырь должны быть осмотрены еще раз. Нежелательно сканирование при переполненном мочевом пузыре. Перерастяжение мочевого пузыря вызывает такие патологические симптомы, которые в физиологических условиях у здорового ребенка не встречаются, – наличие остаточной мочи, пиелоэктазия. В таких случаях необходима повторная микция.

В зависимости от возраста и степени физического развития частота сканирования может меняться от 3,5 до 7,5 МГц. У детей раннего возраста самым информативным является продольное сканирование со стороны спины. Из-за небольшой толщины мышц поясничной области и слабого развития подкожного жирового слоя почки четко лоцируются в различных плоскостях. Доступ через переднюю брюшную стенку часто бывает затруднен. При повышенном газонаполнении толстой кишки возникают трудности визуализации нижнего полюса правой почки. У детей более старшего возраста, наоборот, доступ через переднюю брюшную стенку является более информативным. Иногда необходима укладка пациента на бок с заведением его руки за голову. Но для большей информативности желательно пользоваться различными доступами. При исследовании необходимо установить максимальный длинник почки. При этом сканирующая плоскость идет вдоль продольной оси органа. По расположению датчика относительно позвоночника можно судить о нормальном расположении почки или ее ротации в двух плоскостях. В этом же положении осуществляется измерение почки – длины и толщины. Также при продольном сканировании оцениваются контуры почки, состояние капсулы, дифференцировка паренхимы на корковый и мозговой слой, состояние срединного комплекса. В этом положении датчика лучше всего судить о сосудистом дереве почки. При поперечном сканировании определяется ширина почки на уровне ворот почки. Данный параметр не имеет жестких закономерностей. Связано это с тем, что почка в поперечном сечении представляет собой эллипс. Из-за разной степени ротации правой и левой почек, которую можно оценить по расположению ворот, положение эллипса по отношению к сагиттальной плоскости сканирования может быть различным.

Сами по себе линейные параметры имеют небольшое значение. Опираясь на них, трудно сделать заключение об изменении размеров почек, связанном с врожденной или приобретенной патологией (гипоплазия почек, вторичное сморщивание почек), особенно на начальных этапах развития болезни. В решении этой проблемы большое значение приобретает определение массы почки. Для этого необходимо высчитать объем каждой почки по формуле:

$$V = 0,523 \cdot a \cdot b \cdot c,$$

где a – длина почки, b – толщина, c – ширина (все размеры в см). Поскольку удельный вес почечной ткани приближается к единице, то полученное произведение по своему численному значению соответствует массе почки

в граммах. Соотношение суммарной почечной массы и массы тела находится в довольно жестких рамках и составляет от 1:200 до 1:250. В процентном соотношении эти параметры должны колебаться от 0,4 до 0,5%. Если принять во внимание, что почки у детей симметричны по своим размерам, то это соотношение для одной почки будет от 1:400 до 1:500 (0,2–0,25%).

В таблицах 2.17 и 2.18 представлены нормативные значения линейных размеров почек у плодов и детей соответственно.

Нормальная ультразвуковая картина почек

Сразу после рождения ребенка отмечается четкая дифференциация почечной паренхимы на корковый и мозговой слои. В состав мозгового вещества входят не только пирамидки (канальцевый аппарат почек), но и часть коркового вещества, располагающегося между пирамидками и доходящего до срединного комплекса – колонки Бертини. Количество пирамидок в одной почке может колебаться от 8 до 16.

Улавливаемая глазом дифференцировка слоев паренхимы почек зависит от их различной акустической плотности. Пирамидки гипэхогенны, вплоть до анэхогенности. От жидкостных образований их отличает отсутствие дорсального усиления сигнала (усиление ультразвукового сигнала

Таблица 2.17. Линейные размеры почек (Dinkel E., Orth S., 1996)

Срок гестации, нед.	Длина, мм	Ширина, мм	Толщина, мм	Объем, мм ³
28–30	27–43	15–26	15–27	3,2–15,8
31–33	30–47	17–28	17–29	4,5–20,0
34–36	33–50	18–30	19–31	5,9–24,3
37–39	35–52	20–31	20–32	7,3–27,0
40–42	37–52	21–32	20–32	8,1–27,8

Таблица 2.18. Размеры почек у детей в зависимости от возраста (см) (Дворяковский И.В., 2004)

Возраст	Длина	Ширина	Толщина паренхимы
1 мес.	5,0±0,5	2,4±0,3	1,0±0,1
2–6 мес.	5,3±0,38	2,7±0,3	1,0±0,1
7–11 мес.	5,9±0,5	2,9±0,3	1,1±0,1
1–3 года	6,6±0,5	3,1±0,3	1,2±0,1
3–5 лет	7,3±0,5	3,5±0,3	1,3±0,1
5–7 лет	7,8±0,6	3,7±0,3	1,4±0,11
7–10 лет	8,4±0,6	3,8±0,4	1,5±0,1
10–14 лет	9,5±0,8	4,3±0,5	1,6±0,1
14–17 лет	10,3±0,7	4,7±0,5	1,7±0,2

позади полостей, содержащих жидкость). Со временем эта разница исчезает и у взрослых пациентов может быть вообще незаметна. Судить об исходной эхогенности коркового слоя можно, только сравнивая его с эхогенностью других органов. Таким эталоном является эхогенность паренхимы печени. У новорожденных детей, а тем более у недоношенных, корковый слой почки более эхогенный по сравнению с печенью. В возрасте 3–6 мес. эхогенность этих двух объектов выравнивается. В 1–2 года почка у здорового ребенка выглядит более темной, хотя возможны варианты одинаковой эхогенности. Иногда у детей вокруг пирамидок определяется тонкий гиперэхогенный ободок, который обусловлен изображением междольевых и дуговых сосудов.

У новорожденных детей в первые сутки жизни иногда определяется физиологический симптом «белых пирамидок». Эти изменения являются следствием мочеислого диатеза и преципитацией некоторых белковых фракций на фоне ацидоза. После исчезновения ацидоза на фоне налаженного водного режима этот симптом уходит. Гиперэхогенными могут быть как одна пирамидка, так и все.

Гиперэхогенный срединный комплекс почки состоит из большого числа сосудов, собирательной системы почки, жировой ткани и лимфатического аппарата (рис. 2.3). По своей толщине он занимает 30% от толщины всей почки. Часто на фоне срединного комплекса лоцируются мелкие гиперэхогенные включения, являющиеся стенками сосудов, просвет которых достоверно не прослеживается из-за малого диаметра.

Толщина просвета лоханки колеблется в зависимости от возраста и расположения. В первые дни жизни просвет лоханки составляет от 0 до 10 мм, спустя 10–14 дней в норме достигает 2–3 мм. В возрасте 4–5 лет верхний



Рис. 2.3. Нормальная ультразвуковая картина почки (переход от коркового к мозговому слою на снимке слабо выражен).

предел доходит до 5 мм. У детей 13–15 лет просвет лоханки может достигать 6–7 мм. Для экстраренальных и смешанно расположенных лоханок верхний предел больше в 2 раза, и максимальная толщина просвета у старших детей может в норме доходить до 12 мм.

Во время осмотра возможна оценка дыхательной экскурсии почек. У новорожденных она минимальна, практически отсутствует. В возрасте 4–6 мес. экскурсия уже заметна. Ограничение дыхательной подвижности почек не имеет большого диагностического значения. В большей степени врача интересует оценка смещаемости почек при вертикальном положении больного. В какой-то мере этот параметр при ультразвуковой диагностике относителей, так как расположение почки определяется не по какому-либо анатомическому ориентиру (как при рентгенографии – по отношению к позвонкам), а по смещению датчика. В любом случае диагностики аномальной подвижности почек ребенку необходимо рекомендовать (при наличии соответствующих клинических показаний) проведение рентгеноурологического исследования как более точного для данной патологии. Чаще всего избыточная подвижность почек и нефроптоз определяются в возрасте 12–16 лет – в период полового созревания и интенсивного роста. У большинства таких детей почки фиксируются в возрасте 17–18 лет при окончании соматического роста и увеличения массы тела. Длительное сохранение избыточной подвижности или нефроптоза приводит к растяжению почечной артерии, ее сужению, к потере эластичных свойств стенки сосуда. Это неизбежно заканчивается стабильным повышением системного АД.

Рентгенологические методы

Физические основы рентгенологических методов исследования

Использование рентгеновского излучения для диагностики основано на том, что человек является «прозрачным» для этого излучения, что делает возможным получение изображения его внутренних органов.

Рентгеновским излучением называют электромагнитные волны с длиной от $8 \cdot 10^{-8}$ до 10^{-14} м. Его можно рассматривать и как поток фотонов с энергией от 15 до 10^8 эВ.

Наиболее распространенным источником рентгеновского излучения является рентгеновская трубка. Рентгеновское излучение возникает в результате торможения электронов, испущенных катодом, в веществе анода.

Использование рентгеновского излучения и действие его на биологические объекты определяются первичными процессами взаимодействия излучения с веществом: рассеяние излучения без изменения и с изменением длины волны и фотоэффект (фотоионизация). Преобладание того или иного первичного процесса определяет соотношение между энергией фотона и энергией ионизации атомов вещества. Первичные процессы приводят к последующим явлениям. Например, некоторые вещества светятся при

рентгеновском облучении (рентгенолюминесценция). Известно и химическое действие рентгеновского излучения. Эти явления используют для визуального наблюдения излучения, прошедшего через исследуемый объект.

В результате многих процессов энергия излучения уменьшается при прохождении через вещество. Уменьшение энергии или ослабление потока энергии характеризуют массовым коэффициентом ослабления. Для диагностики используют фотоны с энергией 60–120 кэВ, что обуславливает преобладание фотоэффекта над другими первичными процессами. Значение массового коэффициента ослабления зависит от номера атома поглощающего вещества.

Тело человека – неоднородная среда, оно состоит из органов и тканей различной величины, плотности и химического состава. Следовательно, степень ослабления рентгеновского излучения, проходящего через разные органы и ткани, неодинакова. Это дает возможность видеть изображения внутренних органов тела в теневой проекции – различные участки рентгеновской пленки, поставленной за объектом, будут облучаться с разной интенсивностью. Именно на этом разном поглощении излучения в различных частях тела человека и основан рентгенологический метод исследования. Если исследуемый орган и окружающие ткани имеют близкие коэффициенты ослабления, то применяют специальные контрастные вещества.

Рентгенография отражает микроморфологию органов, их анатомическую структуру. Изображение на рентгенограмме рассматривают в проходящем свете. При этом удается разграничить по степени поглощения рентгеновского излучения только 4 группы тканей: кости, все мягкие ткани (включая паренхиматозные органы и кровь), жировую ткань и скопление газа (в легких и ЖКТ). Получить же на рентгенограммах дифференцированное изображение большинства мягкотканых органов не удается.

Особенности рентгенографии органов мочевой системы

Почки относятся к мягкотканым органам, поэтому на обзорном снимке живота можно заметить лишь очертания почек. Чтобы получить изображение этого органа и его структур, используют различные подходы.

Одним из способов является введение в кровь контрастного вещества, которое почки захватывают, концентрируют и выделяют с мочой. Тогда тень обеих почек усиливается, в просвете собирательной системы появляется контрастное вещество, в результате чего изображение чашечек, лоханок и мочеточников, а затем и мочевого пузыря становится видимым на снимках. Так как при этой методике контрастируется сама моча, методу назвали *урографией*.

Но контрастное вещество можно ввести в собирательную систему иным путем – через катетер, проведенный из мочевого пузыря в мочеточник. Подобную процедуру называют *ретроградной, или восходящей, пиелографией*, поскольку ее главная цель – добиться хорошего заполнения лоханки. Существует разновидность ретроградной пиелографии – *пнев-*

миелография. При ней в лоханку и чашечки вводят воздух. Он слабо поглощает рентгеновское излучение, и поэтому лоханка и чашечки обусловливают на снимке просветление. Таким способом пытаются выявить слабые тени уратных камней. Заполнение только мочевого пузыря контрастным веществом (*цистография*) позволяет оценить форму, внутренний контур, а также наличие обратного заброса мочи в мочеточники и лоханки. Создание *пневморетроперитонеума*, т.е. введение с помощью пункции в забрюшинное пространства газа, дает возможность более четко выделить тени почек, чтобы более объективно судить об их положении, форме, размерах, очертаниях.

Важное значение в нефроурологической клинике приобрел способ катетеризации почечной артерии с введением в нее контрастного вещества. На быстро следующих за этим рентгенограммах вначале появляется изображение почечной артерии и ее разветвлений в почке. В следующей фазе контрастное вещество переходит в капиллярную сеть, и на снимке появляется густая тень паренхимы почки – *нефрограмма*, а затем то же контрастное вещество выделяется почками с мочой, давая изображение собирательной системы обеих почек. Можно катетеризировать и почечную вену. После введения в нее контрастного вещества на серии снимков отображается венозная сеть почки.

Рентгеновские снимки представляют собой совокупность теней разной интенсивности, полученных на пленке в результате неодинакового поглощения рентгеновского излучения в разных тканях объекта. Для того чтобы полно охарактеризовать каждую тень на рентгенограмме, надо знать следующие *8 признаков теней*: положение, число теней, форма, размеры, интенсивность, рисунок (структура), контуры, смещаемость. Описанные признаки характеризуют любую рентгеновскую тень, видимую на рентгенограммах как здоровых, так и больных детей. Важно отделить признаки, являющиеся проявлениями патологии. В патологических условиях либо появляются новые необычные тени, либо меняются имеющиеся в норме. Может измениться любой признак тени – ее положение, число, форма, размеры, интенсивность, рисунок, контуры, смещаемость. Важно учитывать все восемь признаков, так как в большинстве случаев меняется не один из них, а несколько. Кроме того, изменение любого из 8 признаков может оказаться решающим при обосновании диагноза.

Все болезни органа можно разделить на сравнительно небольшое число групп, в каждую из которых входят заболевания со сходным патологоанатомическим субстратом. Для целей рентгенодиагностики удобно выделять следующие *группы заболеваний*: повреждения, аномалии развития, воспаления, нарушения лимфо- и кровообращения, дистрофические процессы, опухоли. Анализируя рентгенограммы, можно попытаться отнести конкретное наблюдение к определенной группе болезней, к определенному общепатологическому процессу. Тем самым будут исключены все другие группы болезней, и останется лишь провести дифференциальную диагностику между членами выбранной группы.

Итак, по рентгенограммам можно распознать общий характер патологического процесса. Правильное определение ведущего синдрома и общего характера патологического процесса позволяет обоснованно наметить стратегию лечения больного.

Рентгеноанатомия почки

На рентгенограммах контуры почки гладкие, имеют вид дугообразных линий; тень почек однородна. Топография почек с возрастом изменяется в связи с их опусканием.

У новорожденного верхний конец почки проецируется на уровне верхнего края XII грудного позвонка, а в грудном возрасте (до 1 года) – уже на уровне середины тела XII грудного позвонка. Нижний конец почки у новорожденного находится на уровне нижнего края IV поясничного позвонка, у годовалого ребенка – на полпозвонка выше, что связано с быстрым ростом позвоночного столба.

После 5–7 лет положение почки относительно позвоночника приближается к таковому у взрослого человека: верхняя граница тени левой почки достигает XI ребра и середины тела XI грудного позвонка, а правой – нижнего края того же позвонка. При пиелографии тень почечной лоханки находится на уровне тел I и II поясничных позвонков.

Физиологическая подвижность почек, связанная с актом дыхания и изменением положения тела, зависит от возраста ребенка, его конституции и особенностей топографического взаимоотношения почки с соседними органами. Обычно на рентгенограммах степень подвижности определяется путем сопоставления амплитуды смещения почки с высотой I поясничного позвонка. При другом способе сопоставляют степень подвижности с длиной тела ребенка. В норме степень смещения не превышает 1,6–1,8% от длины тела, при нефроптозе – может достигать 6%.

Экскреторная урография

Показания к проведению исследования. Экскреторная урография дает возможность оценить анатомическое строение почек и мочевых путей, их функциональное состояние, отметить признаки поражения почек, чашечно-лоханочных систем (ЧЛС), мочеточников и в случае динамического наблюдения проследить пути развития патологических процессов.

Проведение экскреторной урографии считается обязательным:

- при любых изменениях анализа мочи, носящих стойкий характер;
- АГ;
- почечной колике, повторяющихся болях в животе неясной этиологии;
- достаточно длительных нарушениях функции мочеиспускания и симптомах поражения нижних мочевых путей;
- врожденных аномалиях и пороках, которые могут сочетаться с аномалиями органов мочевой системы (например, пороки развития половых органов);

- опухолях в животе;
- подозрении на нефро(уро)литиаз;
- патологических изменениях почек, собирательной системы, мочеточников, выявленных при других исследованиях (ультразвуковая диагностика).

Необходимо помнить, что в отличие от ультразвуковой диагностики экскреторная урография не является безвредным и безопасным методом исследования, поэтому назначение данного вида обследования должно быть строго обосновано.

Противопоказания к проведению экскреторной урографии:

- тяжелые заболевания почек с азотемией;
- выраженное нарушение концентрационной способности почек;
- тяжелые поражения печени с функциональной недостаточностью;
- повышенная чувствительность к йоду;
- коллапс, шок.

Подготовка к исследованию. Для лучшей визуализации почек, собирательной системы, мочеточников необходима подготовка, так как газ и содержимое кишечника могут закрывать тень исследуемого органа.

Оптимальной для детского возраста считается необременительная для больного подготовка кишечника: за 2–3 дня до процедуры ограничение продуктов питания, вызывающих повышенное газообразование (сырые овощи, соки, молоко, черный хлеб и др.); гипертоническая солевая очистительная клизма вечером накануне исследования (объем клизмы – 50 мл/год жизни); прием легкого завтрака перед исследованием для предотвращения образования «голодных» газов.

Возможно назначение препаратов адсорбирующего действия за 2–3 дня до исследования.

Методика проведения экскреторной урографии. В первую очередь выполняется обзорный снимок брюшной полости и забрюшинного пространства. Далее вводят контрастное вещество. Расчет дозы вводимого контрастного вещества представлен в таблице 2.19.

Препарат вводится внутривенно в течение 1–2 мин в подогретом виде (25–30°C) в присутствии лечащего врача. Непосредственно перед введением контрастного вещества полностью опорожняется мочевой пузырь.

Из **технических требований** основными являются:

- выполнение всех снимков при одинаковом фокусном расстоянии и строго определенном направлении центрального пучка лучей;
- рентгенография производится при возможно малых экспозициях на фазе максимального выдоха;
- время проявления снимков каждой серии должно быть одинаковым, чтобы не возникало различий в контрастности и оптической плотности рентгеновского изображения.

При экскреторной урографии делается серия снимков. Первая рентгенограмма экспонируется на 6 мин в ортостатическом положении, остальные – на 12, 18 и 25 мин при горизонтальном положении тела. В условиях резко

Таблица 2.19. Расчет дозы для внутривенного введения контрастного вещества

Показание	Концентрация йода, мг/мл	Объем	Примечания
Урография экскреторная: дети массой <7 кг	240 или	4 мл/кг	–
	300	3 мл/кг	
дети массой >7 кг	240 или	3 мл/кг	
	300	2 мл/кг (макс. 40 мл)	
Цифровая субтракционная ангиография	300 или 350	20–60 мл на инъекцию	–
Усиление при КТ: дети	240	2–3 мл/кг массы тела – до 40 мл	В отдельных случаях возможно введение до 100 мл

выраженных анатомических и функциональных изменений почек и верхних мочевых путей приходится прибегать к выполнению отсроченных снимков через 2, 4, 8 ч и более с момента начала исследования.

Интерпретация результатов исследования. В нефрологической клинике экскреторная урография позволяет получить достаточные сведения о состоянии почек, мочевыводящих путей у 85–91% больных. При выполнении *обзорного снимка* брюшной полости и забрюшинного пространства оценивается состояние костной системы, пороки развития которой в 17–25% случаев сочетаются с пороками развития почек. Также выявляются тени конкрементов, выглядящих как очаги затемнения на фоне тени почек или по ходу мочеточников. По обзорному снимку оценивается качество подготовки больного к рентгенологическому исследованию.

Интерпретация экскреторной урографии предусматривает обязательное определение *размеров почек*. Измеряются 2 размера: длина по наиболее удаленным точкам почечных полюсов и ширина на уровне почечных ворот. Оценивая данные экскреторной урографии, необходимо обратить внимание на *положение почек*. При подозрении на дистопию почек следует ориентироваться на возрастные показатели нормальной рентгеноанатомии. Почка обладает физиологической подвижностью, связанной с актом дыхания и изменением положения тела. Нормальная подвижность при изменении положения тела из горизонтального в вертикальное не превышает высоты тела одного позвонка. Увеличенная подвижность почки свидетельствует о наличии нефроптоза. Более точные сведения о положении почки можно получить после проведения ангиографии, которая позволяет определить уровень отхождения почечной артерии.

В строении нормальной ЧЛС имеется множество вариантов, в связи с чем нередко трудно отличить нормальное изображение от патологического. Различают большие и малые почечные чашечки. В каждой малой

чашечке имеется шейка, собственно чашечка и форникс. Шейка представляет собой узкую трубку, которая соединяется с полостью большой чашечки, форникс непосредственно прилежит к основанию конусовидного сосочка.

Почечная лоханка определяется на уровне II поясничного позвонка. Нормальная ЧЛС имеет треугольную форму, причем основание треугольника всегда параллельно продольной оси тела. У детей раннего возраста лоханка располагается внутривнутрипочечно и имеет форму полулуния. В течение 1-го года жизни, когда раздвигаются полюса почек и открывается почечный синус, окончательно формируются лоханки разнообразной формы.

Наиболее часто встречающиеся *формы ЧЛС*:

- внутривнутрипочечный тип, при котором небольшая лоханка треугольной формы целиком расположена внутри синуса и со всех сторон закрыта почечной паренхимой;
- смешанный тип, когда большая часть лоханки расположена внутри синуса, меньшая – вне его;
- внепочечный тип – лоханка значительных размеров, шаровидной формы, лежит вне синуса, частично прикрыта передней губой. Также к этому типу относится лоханка шаровидной формы с широкими шейками и чашечками, большей частью лежащая вне паренхимы.

При *обструктивной уропатии* в первую очередь страдает форникальный аппарат чашечек. Рентгенологически это выражается в изменении свода чашечек. В норме форникс обладает округлой формой с острыми углами. При наличии обструкции или выраженного воспалительного процесса своды чашечек имеют размытые, нечеткие контуры, острые углы их округляются и представляются сглаженными. При прогрессировании заболевания форникальный отдел чашечки расширяется к периферии, чашечка имеет округлую форму, эти изменения могут сочетаться с деформацией отдельных групп чашечек. Параллельно изменениям в форникальном аппарате меняются и шейки чашечек, которые при воспалительных процессах чаще всего имеют вытянутую форму.

Расширение шеек чашечек наблюдается при всех видах обструкций мочевых путей, в начальных стадиях гидронефроза, удвоении почек, ПМР, мегауретере и другой патологии, сопровождающейся нарушением уродинамики (рис. 2.4, 2.5).

Деформация чашечек и их шеек в большинстве случаев сопровождается дилатацией почечной лоханки. *Пиелоэктазия* является одним из частых рентгенологических симптомов. Этот симптом чаще всего выявляется, когда нарушен пассаж мочи вследствие механического препятствия.

При внутривнутрипочечном расположении лоханки как при обструкции, так и при воспалительном процессе степень расширения ЧЛС чаще всего бывает одинаковой. Причина этого заключается в резистентности лоханок подобного типа к повышению давления. Увеличение ЧЛС в этих случаях происходит за счет деструкции форникального аппарата, проявляющейся



Рис. 2.4. Урограмма ребенка (гидромегауретер).

грибовидной формой чашечек, резким истончением шеек, нетипичными очертаниями лоханок.

Необходимо также обратить внимание на *ширину коркового слоя* почек, особенно в области чашечек среднего и верхнего рога; уменьшение его, т.е. приближение чашечек к полюсам почек, говорит о наличии рубцово-склеротического процесса в паренхиме почки.

Изменение ширины просвета *мочеточника* на урограммах зависит от вида патологии и давности процесса. Врожденное расширение мочеточника обычно связано или с препятствием в юкставезикальном отделе его, или с нервно-мышечной дисплазией всей выводящей системы (рис. 2.6).

Приобретенное расширение мочеточников, как правило, сопровождается ПМР; степень расширения при этом самая различная. На урограммах мочеточ-



Рис. 2.5. Урограмма ребенка (выраженное расширение ЧЛС правой почки – гидронефроз).

ник выполнен контрастным веществом на всем протяжении и не имеет физиологических цистоидов. Заполнение мочеточников контрастным веществом на всем протяжении без значительного расширения просвета может свидетельствовать о нарушении его тонуса вследствие воспалительных изменений.

Визуальная оценка состояния ЧЛС дает возможность выявить уменьшение размеров за счет сдавления окружающей паренхимой. Можно отме-



Рис. 2.6. Цистограмма ребенка с клапаном задней уретры.

тить наличие дефектов наполнения, которые обусловлены конкрементами, опухолевыми заболеваниями, сосудистыми компрессиями. Аномальное расположение чашечек и их шеек, оттеснение их к периферии почки чаще всего бывает связано с кистозными образованиями в паренхиме. При травматическом поражении или некротическом процессе удается наблюдать проникновение контрастного вещества за пределы форникальных отделов чашечек в толщу почечной ткани.

Раньше одним из важнейших элементов трактовки экскреторных урограмм являлась оценка *функционального состояния почек* и способности мочевых путей эвакуировать мочу. Под функцией почек при рентгеноконтрастном исследовании понималась способность нефрона фильтровать контрастный препарат и концентрировать его в канальцевой системе. Обычно о функции почек судили по интенсивности контрастирования ЧЛС на протяжении первых 20–30 минут экскреторной урографии. Но, как правило, этот визуальный метод не точен, так как существует ряд экстраренальных факторов, влияющих на оптическую плотность рентгеновского изображения. К таким факторам относятся: степень выраженности аэроколии, доза и химические свойства вводимого контрастного вещества, толщина мягких тканей в проекции почек, технические факторы, связанные с экспозицией и обработкой снимков, использование лекарственных препаратов, влияющих на диурез. Сейчас с внедрением более совершенных методов лабораторной диагностики, определяющих функциональные способности почек, интерпретация экскреторных урограмм с этих позиций не проводится.

На результаты экскреторной урографии оказывает влияние некоторая нефизиологичность этого метода, так как контрастное вещество, вводимое в кровяное русло, является чужеродным веществом. Данное обстоятельство надо учитывать при чтении урограмм.

Рентгенологическая картина *верхних отделов мочевыводящих путей* при выведении почками высококонцентрированного контрастного препарата отличается рядом особенностей. Кроме длительной ретенции контрастного вещества в ЧЛС нередко наблюдается заметное расширение собирательных почечных полостей, деформация форникальных отделов чашечек, ретракция почечных сосочков, расширение и извилистость мочеточников. Данные изменения возникают из-за того, что высококонцентрированное контрастное вещество обладает способностью оказывать местное воздействие на гладкую мускулатуру мочевыводящих путей, вызывая временное снижение тонуса ЧЛС и мочеточников. Нельзя также исключить возможность снижения этой резистентности при некоторых патологических состояниях, в частности воспалительных заболеваниях мочевого тракта. Выполнение снимка на 40-й минуте часто позволяет убедиться в нормализации тонуса мочевых путей и сделать заключение о физиологической природе выявленных ранее рентгенологических изменений.

Не менее важные выводы удается сделать на основании изучения данных о динамике мочевыделения при экскреторной урографии. Вне зависимости от состояния водного баланса организма пик мочевыделения наблюдается в течение первых 5 минут исследования, что является следствием поступления в кровяное русло контрастного вещества, обладающего выраженным осмотическим эффектом. В этот период диурез увеличивается в 3–8 раз по сравнению с фоновым уровнем, и на урограмме нередко отмечаются отчетливые признаки нарушения пассажа мочи: пиелэктазия, деформация чашечек, расширение мочеточников.

Уже давно установлено, что при высоком диурезе мочевые пути не могут полностью справиться с эвакуацией мочи. Как свидетельствуют электромиографические исследования, резервные возможности гладкой мускулатуры мочевых путей в условиях форсированного диуреза быстро истощаются. В первую очередь это относится к ЧЛС внутрпочечного типа. В результате наблюдается компенсаторное расширение верхних мочевых путей и временное снижение их тонуса. Такое состояние продолжается до 20–30-й минуты экскреторной урографии, после чего тонус гладкой мускулатуры частично восстанавливается, ЧЛС и мочеточники сокращаются и изгоняют излишки мочи.

Основным дифференциальным критерием форсированного диуреза от обструктивной уropатии служит принцип повторяемости рентгенологических изменений. Если на всей серии урограмм отмечаются однотипность и стабильная выраженность симптомов уродинамических расстройств, можно сделать вывод в пользу органического поражения мочевых путей.

Почечная ангиография

Почечная ангиография позволяет оценить почечный кровоток и анатомическое строение почек (гипоплазия, киста, опухоль, сморщенная почка). Как правило, данное исследование проводится в специализированных отделениях и стационарах.

Показания к проведению исследования. Основным показанием для проведения ангиографического исследования является наличие стойкой АГ. В детском возрасте причиной гипертензионного синдрома чаще всего служит порок развития почки и ее сосудистого русла. Около 25% всех почечных заболеваний обусловлены первичным поражением сосудистой системы или протекают с преобладанием в клинической картине выраженных гемодинамических нарушений в почках. Обычно к ангиографическому исследованию прибегают после выполнения экскреторной урографии.

Важное место занимает ангиография при так называемой эссенциальной гематурии, нефроптозе, гидронефрозе, опухолях и кистозных заболеваниях почек.

Показания к проведению почечной ангиографии в целом сводятся к следующему:

- «немая почка» – отсутствие или резкое снижение функции почки;
- «маленькая почка» – для дифференциальной диагностики с гипоплазией и сморщиванием;
- опухоль почки или опухоль в брюшной полости – для выявления ее причины (почки, надпочечники, печень);
- гидронефроз – при подозрении на добавочный сосуд и для определения хирургической тактики;
- патологическая подвижность почки и нефроптоз;
- стойкая АГ;
- травма почки – при подозрении на повреждение ее ножки;
- сращенная почка – при необходимости уточнения картины ее кровоснабжения.

Противопоказаниями к проведению ангиографии являются:

- тяжелые заболевания почек с азотемией;
- сердечная и легочная недостаточность;
- повышенная чувствительность к йоду.

На серии снимков, выполненных с короткими интервалами, различают артериальную (артериограмма), паренхиматозную (нефрограмма), венозную (венограмма) фазы и фазу экскреторной урограммы.

В *артериальную фазу* контрастное вещество заполняет почечные артерии и их ветви: в начале – основные ветви почечной артерии, позднее – разветвления почечной артерии 4-го порядка. На этом этапе можно определить варианты кровоснабжения почки, патологические изменения почечных артерий и их ветвей (стеноз, аплазия, гипоплазия, аневризма и др.).

В фазу нефрограммы профильтровавшееся контрастное вещество заполняет каналцы, достигая максимума к 6–7-й секунде после введения контраста. Во время этой фазы можно оценить контур почек и почечную паренхиму. Дефекты заполнения паренхимы позволяют выявить внутрипочечные образования, тогда как интенсивность контрастирования и время наступления нефрофазы отражает функциональное состояние почек.

Венозная фаза характеризуется выведением контрастного вещества из почки по венам в общую почечную вену, что позволяет оценить венозный отток. Начало этой фазы – через 8–10 с.

Фаза экскреторной урограммы характеризуется заполнением ЧЛС контрастом с последующим попаданием его в мочеточник и мочевого пузыря. Она практически не отличается от экскреторной урографии за исключением более четкого контрастирования полостных систем почек.

Толкование артериограмм предусматривает определение уровня отхождения почечных артерий от аорты, их диаметра и характера ветвления в почке, насыщенности сосудистого рисунка в корковом слое, интенсивности и однородности нефрографического эффекта. Сопоставление артериограмм, выполненных в положении лежа и стоя, дает возможность оценить степень натяжения и выраженность деформаций сосудистой ножки, изменение угла отхождения и диаметра магистральной артерии – выявить признаки стенотического процесса. Большое диагностическое значение имеет выявление бессосудистых зон и участков повышенной васкуляризации, указывающих соответственно на возможность кистозных или опухолевых образований в почке.

Весьма характерна ангиографическая картина при множественных кистах в почечной паренхиме. На фазе нефрограммы отмечают множественные участки просветления округлой формы, соответствующие расположению нефункционирующих структур.

При тяжелых почечных заболеваниях, сопровождающихся грубыми сосудистыми нарушениями и значительными функциональными расстройствами, экскреторная урография может оказаться недостаточно эффективной в диагностическом плане из-за слабого контрастирования паренхимы и мочевыводящих путей. Ангиографическое исследование в этих случаях помогает в определении анатомических особенностей органов мочевого тракта и оценке тяжести почечного поражения.

Примеры селективной ангиографии у пациентов с различной патологией ОМС представлены на рисунках 2.7 и 2.8.

Спиральная компьютерная томоангиография

Компьютерная томографическая ангиография (КТ-ангиография) – это метод, заключающийся в сочетании традиционной компьютерной томографии (КТ) с ангиографией, что позволяет получить подробное изображение кровеносных сосудов. При КТ кровеносных сосудов с помощью рентгеновских лучей и компьютерной обработки информации создается послойное

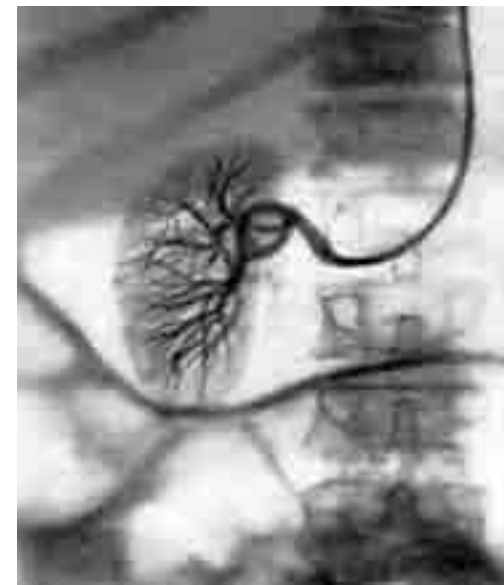


Рис. 2.7. Селективная ангиография (норма).



Рис. 2.8. Селективная ангиография при опухоли левой почки.

изображение тканей. Процедура КТ-ангиографии схожа с традиционной КТ, но при этом в вену вводится контрастное вещество до проведения рентгеновских снимков. В связи с тем что инъекция контраста чаще производится в вену, а не в артерию, считается, что КТ-ангиография менее инвазивна, чем простая ангиография.

Во время проведения КТ-ангиографии пациент укладывается на специальный столик, который плавно перемещается в специальную камеру. В этой камере через тело пациента по всей окружности пропускаются рентгеновские лучи. Разные ткани ввиду различной плотности в разной степени поглощают рентгеновское излучение. На основании этого компьютер создает черно-белое изображение в различных градациях. Во время КТ-ангиографии вводится некоторое количество контрастного вещества. При распространении этого вещества по всей сосудистой системе сосуды на КТ становятся более контрастными. При этом компьютер создает трехмерное (3D) изображение кровеносных сосудов. Перед КТ-ангиографией необходимо проводить биохимический анализ крови с целью оценки функции почек.

КТ-ангиография противопоказана:

- при наличии аллергии на контрастное вещество;
- тяжелых формах ПН;
- сопутствующем тяжелом СД;
- беременности, так как рентгеновское излучение негативно влияет на плод;
- тяжелом общем состоянии пациента.

Методика проведения КТ-ангиографии. Перед началом процедуры с помощью специального аппарата – дозатора – в вену руки вводится контрастное вещество. Дозатор контролирует скорость и дозу введения контраста.

Аппарат при необходимости может вводить контрастное вещество и во время исследования. Введение контрастного вещества иногда сопровождается ощущением тепла и легкой тошноты. Пациент ложится на специальный столик. Далее столик плавно входит в камеру. В этой камере находится только часть тела, подлежащая обследованию. Врач располагается в другой комнате, связь с ним осуществляется с помощью спикерфона. Рентгеновский излучатель вращается вокруг исследуемого участка пациента, пропуская через него рентгеновские лучи. После того, как излучатель пройдет один круг, столик двигается вперед на небольшой промежуток и излучатель вновь описывает круг. Большинство аппаратов для КТ-ангиографии, называемые спиральными КТ-ангиографами, способны обрабатывать более 1000 снимков при каждом обороте излучателя за короткое время.

После всего сеанса информация поступает в компьютер, где преобразовывается в трехмерное изображение. Во время процесса КТ-ангиографии необходимо лежать очень спокойно. Врач может попросить пациента

на 20–40 с задержать дыхание. Вся процедура КТ-ангиографии занимает от 20 мин до 1 ч.

Осложнения КТ-ангиографии. Наиболее серьезным осложнением КТ-ангиографии является аллергическая реакция на контрастное вещество. Обычно она возникает внезапно. При этом появляется зуд кожи, ее покраснение, реже местный отек или одышка вследствие спазма мелких бронхов. Иногда контрастное вещество попадает под кожу. При этом возникает покраснение, отек или боль. Кроме того, контрастное вещество может оказать негативное влияние на почки в зависимости от введенного объема.

На рисунке 2.9 представлена КТ-ангиография пациента с признаками сдавления ствола левой почечной вены.

Компьютерная томография

КТ – это диагностическая процедура, в которой используется сочетание рентгеновского излучения и компьютерных технологий для получения поперечных изображений (томограмм). КТ позволяет получить детальные изображения любых частей тела, включая кости, мышцы и внутренние органы. По сравнению со стандартной рентгенографией КТ более информативна. При стандартной рентгенографии луч нацеливают на исследуемую область тела. Пластина, расположенная под изучаемым участком тела, фиксирует изменения энергии луча после прохождения через структуры организма. Таким образом можно получить большое количество информации, однако при рентгенографии недоступны многие детали строения внутренних органов.

При КТ узкий пучок рентгеновских лучей движется вокруг тела. Информация об изменении энергии пучка рентгеновских лучей посту-

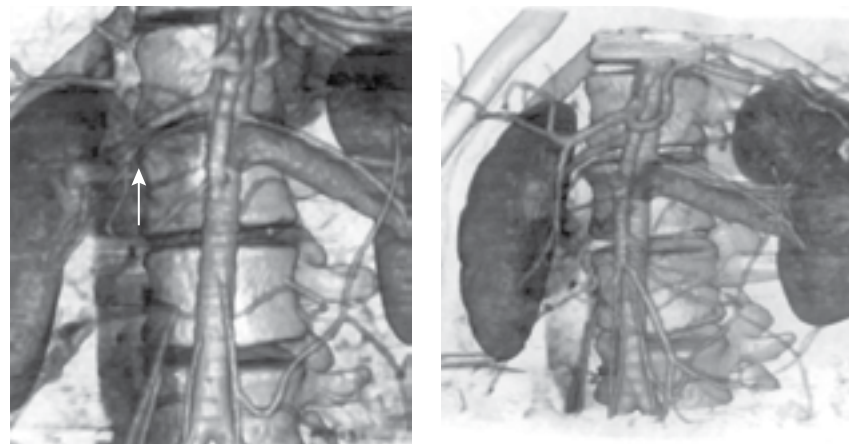


Рис. 2.9. КТ-ангиография у мальчика 15 лет: признаки «аортомезентериального пинцета» (стрелка) со сдавлением ствола левой почечной вены.

пает в компьютер, который преобразует ее в двухмерное изображение горизонтального или вертикального «среза» тела (томограмму) и выводит на монитор.

КТ почек может быть выполнена с использованием или без использования контраста. Контраст – это вещество, которое вводят внутривенно или через рот, чтобы получить более четкое изображение исследуемого органа или ткани. КТ почек выполняют для диагностики опухолей почек и других повреждений, почечных камней, абсцессов, поликистоза и врожденных аномалий почек, особенно когда при физикальном обследовании и рентгенографии информация отсутствует. КТ почек также используют для исследования забрюшинного пространства (часть брюшной полости позади брюшины), применяют при биопсии почки, в качестве контроля и для выбора необходимого участка для биопсии.

После удаления почки КТ используется для выявления наличия гематомы в почечном ложе. После пересадки почки КТ выполняют, чтобы оценить размер и положение пересаженной почки относительно мочевого пузыря. Поскольку дети более чувствительны к радиации, то назначать им КТ-исследование можно только в том случае, когда оно абсолютно необходимо.

На рисунке 2.10 представлена КТ при подковообразной почке.

Цистоуретрография

Показания к проведению исследования. Цистоуретрография дает возможность диагностировать пороки развития мочевого пузыря, ПМР, опухоли

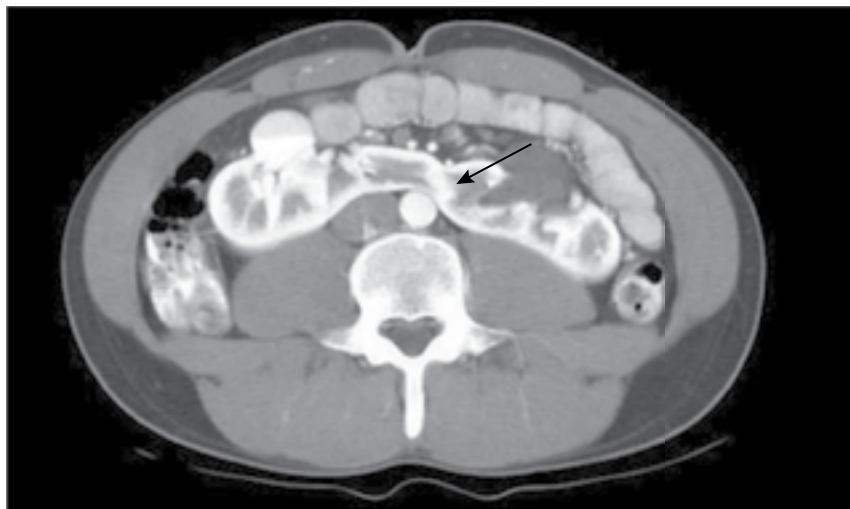


Рис. 2.10. КТ пациента с подковообразной почкой (стрелка).

мочевого пузыря, обструкцию шейки пузыря или уретры, вагинальный рефлюкс у девочек.

Применяется при длительной, резистентной к лечению лейкоцитурии, мочевой инфекции, персистирующей микрогематурии, расстройствах мочеиспускания, длительных болях в животе неясной этиологии, энурезе и дневном недержании мочи, гидронефротической трансформации почек, отсутствии или снижении функции почки с одной стороны, расширении мочеточников и выполнении их контрастом на всем протяжении на урограммах, подозрении на ПМР, всех видах удвоения почек.

Противопоказания к проведению цистоуретрографии:

- острые воспалительные заболевания мочевого пузыря и уретры;
- массивная гематурия;
- тяжелое состояние ребенка.

Методика проведения цистоуретрографии. После опорожнения мочевого пузыря производят его катетеризацию и измеряют количество остаточной мочи. Далее по катетеру в мочевой пузырь вводят подогретый раствор контрастного вещества строго в определенной дозировке (в зависимости от возраста пациента), соответствующей физиологической емкости мочевого пузыря (табл. 2.20). Введение контрастного вещества прекращают при появлении позыва на мочеиспускание.

Первый снимок экспонируется непосредственно после заполнения мочевого пузыря с таким расчетом, чтобы на цистограмме было получено изображение не только нижних, но и верхних мочевых путей.

Второй снимок производится в процессе мочеиспускания; у девочек его выполняют в прямой проекции. Мальчиков укладывают в косое положение с отведенными бедрами для получения изображения мочеиспускательного канала на всем протяжении. При этом оптимальным для выполнения микционного снимка является момент половинного опорожнения мочевого пузыря, когда мочевой поток достигает своего максимума за счет полного открытия уретральных сфинктеров и расслабления мышц тазовой диафрагмы.

Интерпретация результатов исследования. При оценке цистоуретрограмм обращают внимание на контуры мочевого пузыря, его размеры, возможный ПМР, форму уретры.

Таблица 2.20. Ориентировочный объем мочевого пузыря (мл)

Возраст	Объем
До 1 года	35–50
1–3 года	50–120
4–5 лет	150–200
6–9 лет	220–280
10–12 лет	300–350
13–15 лет	350–400

Бахромчатость контуров мочевого пузыря встречается при нейрогенном мочевом пузыре и значительной трабекулярности его слизистой оболочки. Двойной контур мочевого пузыря в нижних его отделах нередко наблюдается при его атонии. При дивертикулах на цистограмме имеется дополнительная тень, имеющая самые разнообразные формы и размеры. Выполнение одного или обоих мочеточников контрастным веществом свидетельствует о наличии у ребенка ПМР. Рентгенологически различают рефлюкс пассивный, который регистрируется на цистограммах, выполненных до мочеиспускания, и активный, возникающий только в момент мочеиспускания (рис. 2.11). ПМР может возникать в связи с недостаточностью клапанного механизма устья мочеточников или быть обусловленным наличием различных пороков развития мочевого пузыря или уретры, а также наблюдаться при склерозе шейки мочевого пузыря, клапанах уретры, нейрогенном мочевом пузыре, при стенозах дистальной уретры. Нередко при исследовании у девочек отмечается заброс контрастного вещества во влагалище (влагалищный рефлюкс).

У здоровых детей на цистограмме, выполненной в момент мочеиспускания, отмечается воронкообразный переход мочевого пузыря в мочеиспускательный канал. При *склерозе* шейки мочевого пузыря определяется уплощение его нижнего сегмента, контрастное вещество тонкой струей просачивается через шейку, а затем выполняет уретру нормального размера. Сравнительно легко диагностируются *инфравезикальные обструкции*, напоминающие по своему строению клапаны. Их отличительным признаком является значительное расширение проксимального отдела

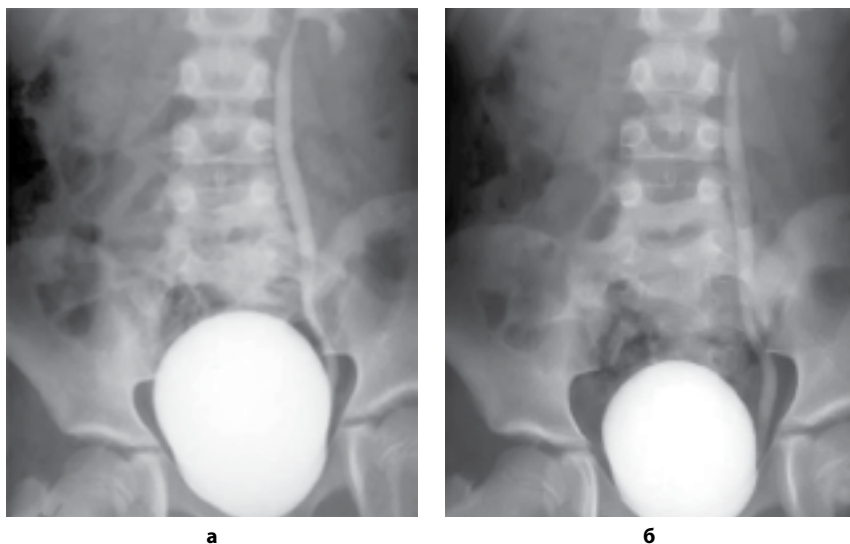


Рис. 2.11. Цистограмма: а – пассивный рефлюкс, б – активный рефлюкс III степени.

уретры и дополнительная сферическая тень, направленная своей выпуклой частью в сторону наружного отверстия мочеиспускательного канала. Существует большое количество вариантов строения уретры, особенно у девочек, поэтому при подозрении на стеноз для подтверждения диагноза необходимо провести функциональную диагностику процесса мочеиспускания.

Цистографическое исследование не позволяет выявить заболевания, протекающие с преимущественным поражением слизистой оболочки мочевого пузыря. В таких случаях целесообразней проведение цистоскопии, которая дает возможность непосредственно визуализировать просвет этого органа.

Осложнения при проведении рентгеноконтрастных исследований

Развитие осложнений при проведении экскреторной урографии и других рентгеноконтрастных исследований связано с индивидуальной непереносимостью соединений йода и возникновением реакций по типу аллергических. Большинство реакций проявляются йодизмом – раздражением кожи и слизистых оболочек. Симптомы йодизма (кашель, насморк, слезотечение, кожная сыпь) обычно исчезают через несколько часов после исследования.

Внутривенное введение рентгеноконтрастных средств может приводить к изменению физико-химических свойств крови: снижению осмотической резистентности эритроцитов, их деформации, с последующим гемолизом и снижением СОЭ за счет нарушения электрического равновесия эритроцитов. Гемолиз приводит к высвобождению гистамина из эритроцитов, что провоцирует ангионевротические реакции, которые могут выражаться в виде ощущения жара или озноба, металлического привкуса во рту, головокружения, спазма гладкой мускулатуры, понижения АД и пр.

Возможно нефротоксическое действие рентгеноконтрастных веществ, которое в первую очередь проявляется в поражении канальцевого аппарата, вплоть до развития острого интерстициального нефрита, тубулярного некроза и острой ПН (ОПН). Подобные изменения могут возникать в первые часы после введения.

Выделяют побочные реакции и осложнения при введении рентгеноконтрастных средств. *Побочные реакции* наблюдаются гораздо чаще, чем осложнения, и в большинстве случаев не требуют лечебных мероприятий, а купируются самостоятельно с окончанием введения препарата или к концу исследования. К ним относят: тошноту, рвоту, озноб, головокружение и головную боль, металлический привкус во рту, ощущение жара, умеренное понижение АД (в пределах 20 мм рт.ст.).

К *осложнениям* относятся: анафилактический шок, другие аллергические проявления (ангионевротический отек, уртикарная и петехиальная сыпь, бронхо- и ларингоспазм, слюно- и слезотечение), коллапс, отек легких, судороги, сердечная аритмия, острая печеночная и почечная недостаточность, острая сердечно-сосудистая недостаточность, вплоть до оста-

новки сердца. Большинство осложнений могут стать причиной смерти, поэтому требуют незамедлительных лечебных мероприятий.

Побочные реакции и осложнения отмечаются у 4,8–5% пациентов, при этом медицинской помощи требует только 1/3 из них. Риск смерти при урографии составляет 1:20 000–116 000 исследований.

В большинстве случаев побочные реакции и осложнения развиваются в первые 15 минут после введения препарата и в подавляющем большинстве случаев это нетяжелые аллергические реакции. Однако возможность развития побочных реакций требует обязательного присутствия лечащего врача при введении препарата и в течение 15 мин после него.

Первая помощь должна быть оказана при первых признаках развития осложнений. В первую очередь при появлении симптомов необходимо прекратить введение рентгеноконтрастного препарата. Далее немедленно выполнить внутривенную инъекцию преднизолона (30–60 мг в растворе глюкозы). В течение всей процедуры рентгеноконтрастного исследования у врача под рукой всегда должен быть заранее приготовленный шприц с преднизолоном. Помимо этого можно ввести антидот йода – 30% раствор тиосульфата натрия (20–30 мл). Побочные реакции можно купировать внутривенным введением хлорида или глюконата кальция – 10 мл 10% раствора. Возможно также дальнейшее введение антигистаминных препаратов и фуросемида. В ряде случаев может понадобиться проведение реанимационных мероприятий.

Профилактика побочных реакций и осложнений от введения рентгеноконтрастных средств заключается прежде всего в строгой обоснованности назначения рентгеноконтрастных исследований (оптимальное соотношение информативности и риска развития осложнений).

Далее необходим детальный сбор аллергологического анамнеза, при этом особое внимание следует обращать на предшествующие исследования с использованием рентгеноконтрастных средств, их название и развитие реакций от их применения. Если ранее была реакция на введение рентгеноконтрастного вещества, то вероятность повторного ее развития составляет от 16 до 35–40%. В настоящее время считается, что предварительное введение пробной дозы рентгеноконтрастного вещества, часто практикуемое ранее, не должно применяться, так как является не только малоинформативным для прогнозирования аллергической реакции, но и способствует ускоренной сенсибилизации больного.

При риске развития реакций необходимо отдавать предпочтение неионизированным рентгеноконтрастным йодистым соединениям типа Омнипака и Ультрависта.

Некоторые авторы предлагают проводить предварительную гипосенсибилизирующую подготовку: пероральный прием метилпреднизолона (32 мг) за 12 и 2 ч до исследования или внутривенное введение комбинации H_1 - и H_2 -гистаминовых блокаторов.

Радиоизотопные методы

В детской нефрологической практике применяются радиоизотопная ренография, динамическая сцинтиграфия, статическая сцинтиграфия (сканирование), радиоизотопная реноангиография.

Эти методы позволяют более детально оценить почечный кровоток, функциональную активность паренхимы, функцию канальцев, выявить деструктивные поражения паренхимы и объемные образования и др.

Чаще всего используют 2 процедуры: статическое сканирование с применением таких соединений, как ^{99m}Tc -димеркаптоантарная кислота (DMSA), и динамическое сканирование с применением ^{99m}Tc -диэтилентриаминопентауксусной кислоты (ДТПА) или ^{99m}Tc -бензоилмеркаптоацетилтриглицерина (MAG3). В некоторых клиниках предпочитают работать со ^{125}I -йодогиппуратом (гиппуран).

После внутривенной инъекции DMSA это вещество задерживается в клетках проксимальных канальцев, что позволяет получить прекрасные сцинтиграммы функциональной активности паренхимы (рис. 2.12). Сканирование с применением DMSA широко используется для выявления участков рубцевания корковой ткани почек у детей с ПМР. Этот метод пригоден для диагностики опухоли.

В отличие от DMSA соединения, применяемые для динамического сканирования почек – ренографии, быстро выводятся с мочой либо только

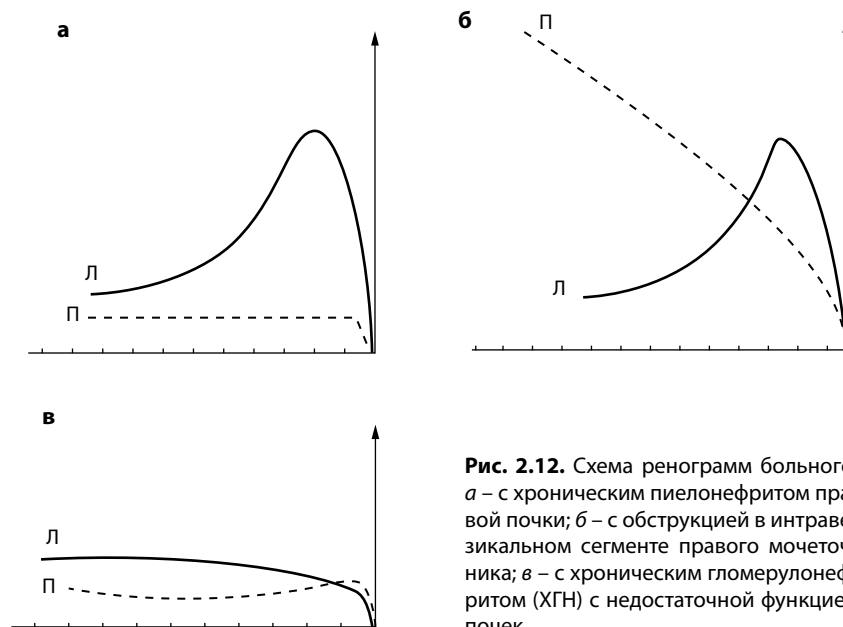


Рис. 2.12. Схема ренограмм большого: а – с хроническим пиелонефритом правой почки; б – с обструкцией в интравезикальном сегменте правого мочеточника; в – с хроническим гломерулонефритом (ХГН) с недостаточной функцией почек.

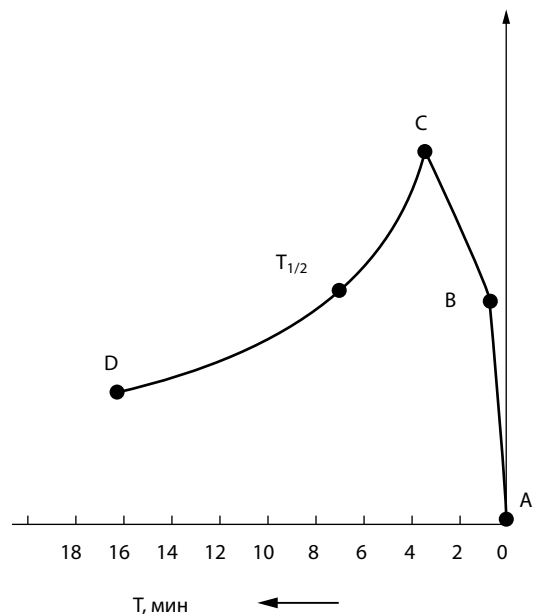


Рис. 2.13. Схема ренограммы при радиоизотопной ренографии.

посредством клубочковой фильтрации (ДТРА), либо в ходе комбинированного процесса клубочковой фильтрации и канальцевой секреции (MAG3 или гиппуран).

Радиоизотопная ренография относительно проста, не утомительна для больного (обследование длится около 20 мин), не вызывает осложнений, практически не имеет противопоказаний. Ее можно применять даже тяжелым больным.

Нормальная ренограмма представлена на рисунке 2.13. Суммарная функция почек отражается кривой падения концентрации ^{125}I в крови (датчик устанавливается над областью сердца). По этой кривой определяется $T_{1/2}$, т.е. время, за которое уровень радиоактивности в крови снижается на 50%, в норме оно не должно превышать 7 мин. При увеличении этого промежутка времени можно предположить наличие нарушения функции почек.

Кривая ренограммы представлена тремя отрезками. Отрезок АВ отражает поступление изотопа в почечную артерию, кровенаполнение почки и в некоторой степени околопочечной клетчатки (он называется сосудистым), а отрезок ЕС – процесс накопления ^{125}I -гиппурана в канальцевом аппарате и его секрецию. Максимум кривой – точка С обозначает момент равновесия между процессом накопления ^{125}I -гиппурана и его секрецией. Это секреторный сегмент. Сегмент CD выражает выведение изотоба из почки

и представляет собой сначала крутое, а затем более пологое снижение кривой. Он называется экскреторным.

По изменениям ренограмм невозможно диагностировать то или иное заболевание почек. Радиоизотопная ренография – один из методов комплексной диагностики, он может быть использован для оценки динамики почечного процесса, контроля за состоянием функции почек, после трансплантации почек. Поскольку этот метод позволяет судить о состоянии функции каждой почки в отдельности, то его целесообразно применять как скрининговый тест у больных с гипертонией.

Учитывая простоту исследования, малую лучевую нагрузку, отсутствие противопоказаний, обследование желательнее начинать с радиоизотопной ренографии, но для диагностики параллельно необходимо применять и другие инструментальные методы – экскреторную урографию, восходящую пиелографию, хромоцистоскопию, ангиографию и т.п. Радиоизотопная ренография может выполняться в амбулаторных условиях.

Противопоказания к сканированию: выраженная ПН и тяжелое состояние больного (исследование длится около часа, в течение которого больной должен лежать неподвижно).

На рисунке 2.14 представлен пример не прямой радиоизотопной цистографии.

Эндоскопические методы

Применение эндоскопических методов исследования обусловлено развитием волоконной оптики. Современные эндоскопические аппараты позволяют не только производить осмотр полостных органов, но и фиксировать изображение на видеопленку, производить при осмотре забор материала для гистологического исследования, проводить небольшие операции (удаление полипа и др.). При этом благодаря дополнительным отведениям одновременно осмотр могут производить несколько человек. Среди эндоскопических методов исследования в детской нефрологии наиболее часто применяется цистоскопия.

Цистоскопия проводится для осмотра слизистой оболочки мочевого пузыря. Она дает возможность оценить состояние слизистой оболочки, определить топику устьев мочеточников, их количество, наличие гематурии или пиурии из одного или обоих мочеточников, выявить конкременты и инородные тела в полости мочевого пузыря, полипы, дивертикулы, уретероцеле и пр.

Цистоскопия показана при:

- ПМР;
- подозрении на инородное тело, камень или опухоль мочевого пузыря;
- гематурии или пиурии для выявления их источника и определения одно- или двусторонности (если источник выше мочевого пузыря);
- удвоении ЧЛС и мочеточников (для определения истинного удвоения);
- подозрении на уретероцеле;

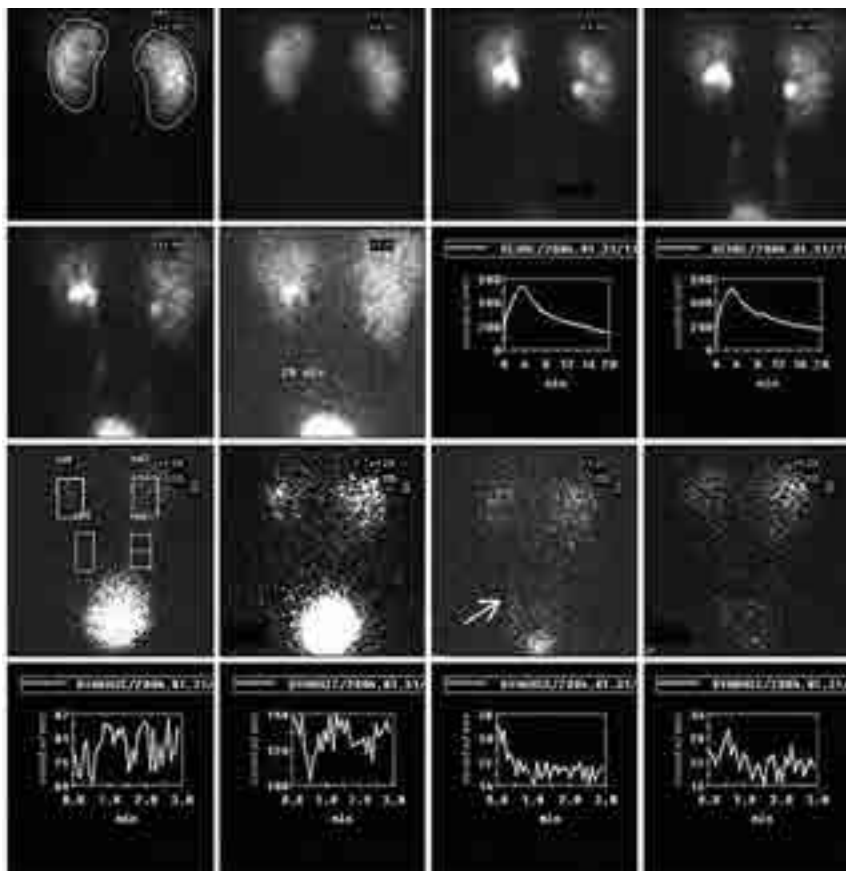


Рис. 2.14. Непрямая радиоизотопная цистография – после попадания радиофарм-препарата в мочевой пузырь вновь отмечается его транслокация в почку.

- в экстренных случаях (при травмах мочевого пузыря, для выявления причин почечной колики и др.).

Противопоказаниями к цистоскопии являются:

- непроходимость уретры для цистоскопа;
- острые дизурические явления.

Во время цистоскопии оценивают проходимость уретры (по диаметру цистоскопа); объем мочевого пузыря и состояние его слизистой, которая должна быть желтовато-розового цвета с просматривающимися разветвлениями сосудов; область шейки и мочепузырного треугольника, при патологии могут выявляться гиперемия, эрозии, кровоизлияния, буллы, налеты фибрина и пр.; наличие крови, гноя и кристаллов в полости моче-

вого пузыря; топику устьев мочеточников, их форму (овальная, щелевидная, серповидная и др.) и сократительную функцию, характер и силу выбрасываемой струи мочи, наличие в ней крови, гноя и др.

При оценке результатов цистоскопии следует помнить, что этот метод не дает возможности достоверно оценить глубину поражения стенки мочевого пузыря.

В специализированных клиниках при наличии соответствующего оборудования и квалификации врача-оператора помимо цистоскопии возможно проведение уретеро- и пиелоскопии.

Биопсия почки

Биопсия почки – прижизненное морфологическое исследование почечной ткани.

Хотя первое описание открытой биопсии почек было сделано N.Gwyn еще в 1923 г., а в 1934 г. R.Ball впервые произвел закрытую пункционную биопсию, только начиная с 50-х годов XX в. этот метод исследования стал широко использоваться в нефрологической практике. По мнению С.L.Pirani (1980), в истории развития биопсии можно выделить три этапа. На первом этапе, с 1952-го по 1961 г., происходило внедрение техники биопсии в клиническую практику, и лишь немногие медицинские центры использовали эту процедуру. На втором этапе, с 1961-го по 1975 г., биопсия почки получила широкое распространение в нефрологических клиниках как безопасный и ценный диагностический метод. В это время для изучения биоптатов начали использовать электронную и иммунофлуоресцентную микроскопию, что значительно увеличило информативность исследования и его диагностическую ценность. На основании изученных биоптатов были пересмотрены и уточнены представления о многих заболеваниях почек, появились классификации, основанные на данных морфологических исследований. Начиная с 1975 г. и по настоящее время продолжается третий этап в развитии биопсии почки, который связан с совершенствованием методов исследования биоптата, вплоть до генетических и молекулярных, что повышает диагностическую и прогностическую значимость исследования. Параллельно совершенствуются методики проведения и техника процедуры биопсии, что повышает ее надежность в диагностическом плане и снижает риск осложнений.

По способу проведения различают закрытую (чрескожную) биопсию и оперативную (открытую и полуоткрытую) биопсию. Закрытая биопсия почки в настоящее время является наиболее распространенным и безопасным методом исследования, при котором пункционная игла через кожу вводится в паренхиму органа; более того, только этот способ может использоваться для повторных биопсий. Однако при данном способе проведения биопсии возникают две проблемы: определение точной локализации пунктируемой почки и необходимость адекватного поведения больного для установления доверительного контакта с врачом-оператором и выполнения

его требований по ходу процедуры. Определение точной локализации почки может быть произведено с помощью экскреторной урографии (слепой метод [Muehrcske R. et al., 1955]). Однако чаще всего закрытая биопсия почки проводится под контролем ультразвукового секторального сканирования, что позволяет не только определить местоположение почки, но и контролировать ход иглы по мере выполнения процедуры.

Полуоткрытая биопсия проводится под анестезией, при этом ниже и вдоль XII ребра производится разрез и пальцем, тупо расслаивая ткани, находится нижний полюс почки, после чего по ходу пальца в почку проводится пункционная игла. Преимуществом этого метода является отсутствие необходимости в контакте с большим, поэтому детям раннего возраста биопсия почки проводится полуоткрытым способом.

Открытая биопсия почки предполагает полное обнажение почки с последующим забором образца ткани. В настоящее время этот метод используется редко.

Проведение биопсии почки преследует три основные цели: 1) выяснение природы почечного заболевания и установление гистологического диагноза; 2) выбор терапии и оценка результативности лечебных мероприятий; 3) оценка прогноза заболевания, в первую очередь по выраженности нефросклероза. При ряде заболеваний постановка диагноза возможна только по результатам морфологического исследования биоптата (почечные дисплазии, тубулоинтерстициальный нефрит и др.). По различным данным, биопсия почки в 20–40% случаев принципиально изменяет диагноз, у 30–35% нефрологических больных, не меняя клинический диагноз, биопсия почки существенно влияет на терапевтическую тактику, во многих случаях она помогает определить прогноз заболевания.

Показаниями к биопсии почки у детей являются:

- персистирующая протеинурия и гематурия неясной этиологии;
- гипертония неясного генеза;
- стероид-резистентный нефротический синдром;
- нефротический синдром в сочетании с гематурией и/или гипертонией (смешанная форма);
- стероидзависимый или часто рецидивирующий нефротический синдром, если после курса терапии цитостатиками не удалось ликвидировать стероидозависимость или снизить частоту рецидивов;
- нефротический синдром, возникший в возрасте до 1 года;
- подозрение на вторичность нефропатии (при дизэмбриогенезе почечной ткани, почечном амилоидозе, СКВ, СД и др.);
- семейный и наследственный нефрит;
- канальцевые дисфункции неясного генеза и подозрение на тубулоинтерстициальный нефрит;
- торпидное течение нефропатии;
- ОПН и ХПН неясного генеза;
- олигоанурия более 2 нед.;

- оценка состояния почечного трансплантата;
- решение вопроса о планируемой терапии и контроль ее эффективности (с использованием повторных биопсий);
- определение прогноза заболевания (в том числе на основании выраженности нефросклероза).

Биопсия почки, как и любое инвазивное исследование, не является абсолютно безопасным методом, поэтому, несмотря на простоту и доступность закрытой биопсии, проводимой под контролем ультразвукового секторального сканирования, возможно развитие осложнений этой процедуры. По мере совершенствования техники количество осложнений почечных биопсий снижается. Если на начальных этапах применения метода имели место летальные исходы или удаление почки вследствие биопсии, то за последние 15 лет таких случаев в мировой литературе не описано. Практически у всех больных в течение суток после биопсии выявляется микрогематурия и болевой синдром той или иной степени выраженности, которые поэтому некоторыми авторами не относятся к осложнениям процедуры. Общая частота значимых осложнений после биопсии почки составляет 2–4%.

К **осложнениям чрескожной биопсии почки** относятся (в скобках указан процент встречаемости):

- макро- (до 7–10%) и микрогематурия (до 100%);
- почечная колика (в том числе и вследствие обтурации кровяными сгустками – 10–16%);
- периренальная и забрюшинная гематома (0,2–1,5%);
- артериовенозная фистула (до 1%);
- инфаркт почки (до 0,5%);
- анурия (до 0,1%);
- коллапс (до 0,1%);
- атония кишечника (до 0,05%);
- пункция большого ренального сосуда (до 0,05%);
- ренальная инфекция, нагноение паранефральной гематомы, сепсис (исключительно редко);
- ошибочная биопсия печени, селезенки, плевмоторакс (исключительно редко).

Количество противопоказаний к проведению биопсии почки с каждым годом снижается, что связано с совершенствованием методов диагностики, лечения и предупреждения осложнений.

Выделяют абсолютные противопоказания и относительные, связанные с повышенной вероятностью осложнений, наличие которых требует взвесить все «за» и «против» необходимости проведения биопсии.

Противопоказания к биопсии почки:

- абсолютные:
 - единственная функционирующая почка*;

* Является противопоказанием только для проведения чрескожной биопсии почки, в том числе у детей до 5–6 лет.

- неконтролируемое поведение больного (психическая неадекватность)*;
- геморрагические диатезы и выраженная гипокоагуляция;
- относительные:
 - гидронефроз;
 - антикоагулянтная терапия;
 - острая интратенальная инфекция и паранефрит;
 - поликистоз почек и большие почечные кисты;
 - выраженная АГ;
 - терминальная фаза ХПН;
 - нефрокальциноз;
 - тяжелая анемия;
 - аневризма почечной артерии;
 - почечный туберкулез;
 - тромбоз почечных вен;
 - выраженная гиповолемия;
 - выраженная анорексия;
 - возраст ребенка до 1 года (за исключением случаев развития нефротического синдрома).

Информативность биопсии зависит: 1) от качества полученного биоптата (он должен содержать не менее 8–10 клубочков); 2) способов обработки материала (окраска гематоксилином и эозином, PAS-реакция, серебрение, трехцветное окрашивание, иммуногистохимическая обработка и др.); 3) методов микроскопии (светлооптическая, электронная, иммунофлуоресцентная, иммуноэлектронная и др.) и 4) квалификации морфолога-исследователя. В последние годы в исследовании биоптатов все больше находят применение генетические и молекулярные методы исследования (метод гибридизации *in situ*, полимеразная цепная реакция, метод культивирования клеток клубочков и др.), которые направлены на выявление минимальных количеств антигена и их точной локализации. Они особенно важны для прогноза, поскольку позволяют уловить патологические процессы на самой ранней стадии, когда отсутствуют видимые морфологические изменения.

ГЛАВА III. ОСНОВНЫЕ СИНДРОМЫ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК И МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Мочевой синдром

А.В.Малкоц

Мочевой синдром – важнейший синдром при заболеваниях почек, который часто оказывается единственным признаком патологии у детей. Мочевой синдром может иметь несколько характеристик.

Протеинурия

Протеинурия – вариант мочевого синдрома, при котором в моче выявляется повышенное количество белка. Наиболее информативным является определение белка, выделяемого с мочой за сутки – суточная протеинурия.

В норме в моче всегда имеется минимальное количество белка, не выявляемое стандартными пробами. Концентрация белка в моче здоровых детей составляет до 200 мг/сут.

Классификация протеинурий учитывает степень выраженности, молекулярную массу белка (селективность), источник протеинурии (табл. 3.1).

В зависимости от степени выраженности выделяют *следовую, умеренную и массивную протеинурию*. У взрослых и подростков незначительной (следовой) является протеинурия до 1,0 г/сут., умеренной – до 2,0–2,5 г/сут., массивной (высокой, нефротической) – более 2,5–3,0 г/сут. Такое деление, несмотря на его условность, имеет важное клинико-диагностическое значение. Источником белка при следовой протеинурии может быть любой отдел мочевыделительной системы (от почек до уретры); умеренная протеинурия имеет, как правило, ренальное происхождение (канальцы и клубочки); источником массивной протеинурии практически всегда являются клубочки почек.

У детей, особенно грудного и младшего возраста, критерии оценки выраженности протеинурии иные, так как абсолютное количество белка в крови ребенка намного ниже и, следовательно, абсолютные потери его с мочой меньше. Так, у ребенка раннего возраста развитие нефротического синдрома возможно при уровне протеинурии около 1 г/сут. Поэтому в детском возрасте принято считать высокой протеинурию, превышающую 1,0 г/м²/сут. или более 50 мг/кг/сут.; умеренной – до 1,0 г/м²/сут. Следовой можно считать протеинурию 0,2–0,5 г/м²/сут.

Таблица 3.1. Рабочая классификация протеинурий

Степень выраженности	Молекулярная масса	Происхождение	Частота выявления	Сочетание с другими симптомами
<ul style="list-style-type: none"> • Следовая • Умеренная • Массивная (высокая) 	<ul style="list-style-type: none"> • Селективная (альбумин, низкомолекулярные белки) • Неселективная (с высокомолекулярными белками) 	<ul style="list-style-type: none"> • Преренальная: <ul style="list-style-type: none"> – нагрузочная – ортостатическая – идиопатическая – застойная – фебрильная – беременных – переполнения и др. • Ренальная: <ul style="list-style-type: none"> – канальцевая – клубочковая • Постренальная 	<ul style="list-style-type: none"> • «Разовая» • Транзиторная (преходящая) • Интермиттирующая (периодическая) • Персистирующая (постоянная) 	<ul style="list-style-type: none"> • Изолированная • Сочетанная

Следовая протеинурия может выявляться у здоровых детей в «разовых» анализах мочи, однако постоянное присутствие следов белка в моче настоятельно требует педиатра в плане латентно текущей почечной патологии и требует детального нефрологического обследования ребенка.

В зависимости от молекулярной массы белка, определяемого в моче, протеинурия может быть *селективной и неселективной*.

При селективной протеинурии в моче выявляются только низкомолекулярные белки, профильтровавшиеся из плазмы. Около 70% белков мочи здорового человека приходится на долю уромукоида, секретлируемого эпителием канальцев почек. Доля гломерулярного белка (профильтрованного из плазмы) в моче здоровых людей невысока. В норме фильтруются белки с невысокой молекулярной массой, близкой к массе альбумина: альбумины (молекулярный вес (МВ) 65–69 тыс. Да), подфракция β -глобулинов – трансферрин (МВ 90 тыс. Да), α_1 -мукопротеид (МВ 45 тыс. Да), α_2 -мукопротеид (МВ до 150 тыс. Да), γ -глобулины (МВ до 150 тыс. Да). Не фильтруются в норме γ -глобулины с МВ выше 150 тыс. Да, β -липопротеины, фибриноген и др.

Селективная протеинурия развивается из-за повышения фильтрации белка в клубочках почки при целостном гломерулярном фильтре (преренальная протеинурия) или его незначительном повреждении. Такая протеинурия характерна для нефротического синдрома с минимальными изменениями, при котором изменяется зарядно-селективная функция клубочка. Канальцевая протеинурия, связанная с нарушением реабсорбции профильтрованного белка, также является селективной.

Важное значение, особенно при следовой протеинурии, может иметь оценка экскреции альбумина. В норме с мочой выводится 30–60 мг

альбумина в сутки (нормоальбуминурия); повышение его количества до 300 мг/сут. называется микроальбуминурией, более 300 мг/сут. – макроальбуминурией. Повышение экскреции альбумина всегда свидетельствует о почечном (клубочковом или канальцевом) генезе протеинурии.

Неселективная протеинурия возникает при более грубых нарушениях гломерулярного фильтра, прежде всего ГБМ, и характеризуется присутствием в моче не только низкомолекулярных, но и крупномолекулярных белков, например α_2 -глобулинов (с МВ более 150 тыс. Да) и γ -глобулинов. Неселективная протеинурия является прогностически неблагоприятным признаком.

Протеинурия в зависимости от причины может быть *преренальной* (при интенсивно текущих катаболических процессах, например при выраженной гипертермии, гемолизе, миеломной болезни), *ренальной* (при различной патологии клубочка и канальцев почки), *постренальной* (при патологии мочевыводящей системы).

Преренальная протеинурия может носить *функциональный* характер. Такая протеинурия выявляется после значительных физических нагрузок (нагрузочная протеинурия), что часто обнаруживается у спортсменов; при длительном нахождении в ортостатическом положении (ортостатическая протеинурия) у лиц определенных профессий, требующих длительного стояния (парикмахеры, хирурги и др.), при нефроптозе, повышенной подвижности почки. Протеинурия по типу ортостатической может иметь место при гиперлордозах поясничного отдела позвоночника. Существует так называемая маршевая протеинурия, часто наблюдаемая у солдат после длительных переходов. К функциональным относят идиопатическую преходящую протеинурию, протеинурию при высокобелковой диете или переедании, при беременности, застойных явлениях в большом круге кровообращения (застойная протеинурия), при введении норадреналина, при стрессе, протеинурию новорожденных детей первых дней жизни, а также лихорадочную (фебрильную) протеинурию. Функциональная протеинурия всегда преходящая и, как правило, является селективной и следовой, реже умеренной.

Преренальные протеинурии «переполнения» могут выявляться при значительном повышении концентрации белка в сосудистом русле («переполнение» сосудистого русла белком), что приводит к повышенной его фильтрации в клубочках почки. Такие состояния имеют место при заболеваниях, сопровождающихся повышенной продукцией либо распадом белков (миеломная болезнь, парапротеинемии, миоглобинурия, лизоцимурия и др.), а также при инфузиях белковых растворов (например, альбумина). Такая протеинурия носит следовой или умеренный характер, но также описаны случаи высокой протеинурии.

Ренальная протеинурия, в свою очередь, может быть *клубочковой и канальцевой*, хотя зачастую в конкретной ситуации сложно провести подобное разграничение.

Клубочковая протеинурия возникает при повреждении или нарушении свойств ГБМ и характерна для иммунных и неиммунных гломерулопатий.

Клубочковая протеинурия выявляется при ГН, почечном амилоидозе, диабетическом и гипертензивном нефросклерозе, а также тромбозе почечных вен, «застойной почке» и пр.

При ГН базальная мембрана клубочка повреждается вследствие отложения иммунных комплексов или антител, что приводит к повышению ее проницаемости для белка. При нефротическом синдроме с минимальными изменениями в гломерулах нет выраженного морфологического повреждения базальной мембраны, однако изменяются ее свойства – теряется отрицательный заряд, что делает мембрану проницаемой для мелких отрицательно заряженных белковых молекул альбумина. Важную роль при этом играют также клетка клубочка, особенно подоциты. Именно дисфункция подоцитов наряду с изменением заряда базальной мембраны является важнейшим звеном патогенеза нефротического синдрома с минимальными изменениями, что находит свое отражение в часто употребляемом термине «болезнь ножек подоцитов».

Канальцевая протеинурия развивается в результате нарушения функциональной способности канальцев нефрона (особенно проксимальных) реабсорбировать белок из первичной мочи.

У взрослого человека в физиологических условиях может фильтроваться до 1–2 г белка в сутки. Профильтровавшиеся в полость капсулы клубочка низкомолекулярные белки в норме почти полностью реабсорбируются в канальцах. Поэтому при нарушении реабсорбции протеинурия, как правило, не выше умеренной (до 2 г/сут.) и носит селективный характер. Нарушение обратного всасывания белка в канальцах подтверждается повышением в моче концентрации альбумина и β_2 -микроглобулина, которые в норме почти полностью реабсорбируются.

Помимо этого, при поражениях тубулоинтерстициальной зоны в просвет канальцев может поступать воспалительный белок.

Канальцевая протеинурия характерна для интерстициального нефрита, пиелонефрита, острого канальцевого некроза, некоторых первичных тубулопатий, калийпенической почки, отторжения почечного трансплантата и др.

Пострэнальная протеинурия может быть связана с продукцией воспалительных белков и распадом лейкоцитов и бактериальных клеток при инфекционно-воспалительных заболеваниях мочевыводящего тракта, а также с продукцией бокаловидными клетками уроэпителия слизи – уромукоида Тамма–Хорсфалла. Чаще пострэнальная протеинурия бывает следовой, реже – умеренной и практически никогда – массивной.

Протеинурия иногда является единственным признаком почечного заболевания – и тогда называется изолированной. Постоянная изолированная протеинурия наблюдается при нефротическом синдроме с минимальными изменениями в гломерулах, почечных дисплазиях, наследственном нефрите, амилоидозе почек и др.; изолированная интермиттирующая протеинурия может выявляться при повышении подвижности почек и нефроптозе.

Гематурия

Гематурия (патологическая эритроцитурия) – патологическое выделение с мочой эритроцитов. Если при микроскопии мочевого осадка обнаруживается более 3–5 эритроцитов в поле зрения; либо более 1000 эритроцитов в 1 мл мочи в пробе по Нечипоренко; либо более 1 млн эритроцитов в пробе по Аддису–Каковскому; либо более 700 эритроцитов в минуту в пробе по Амбурже – можно говорить о гематурии.

В зависимости от выраженности различают *макро- и микрогематурию*. При макрогематурии экскреция эритроцитов с мочой превышает 100 млн/сут., а моча приобретает цвет «мясных помоев». Макрогематурия характерна для острого постстрептококкового ГН, IgA-нефропатии, ряда урологических заболеваний. Для микрогематурии характерно отсутствие изменения цвета и обнаружение эритроцитов лишь при микроскопии мочевого осадка.

В зависимости от причины выделяют: *внепочечные гематурии* (пре-ренальные), связанные с нарушением коагуляции и тромбообразования; *ренальные гематурии*, вызванные патологическим процессом в почечной ткани, и *постренальные*, обусловленные патологией мочевыводящих путей. Данные отечественных и зарубежных авторов по причинам гематурии у детей обобщены в рабочей классификации Л.С.Приходиной и О.А.Малашинной (2000):

I. Почечные причины (паренхиматозный источник):

- Гломерулярные поражения:
 - Пролиферативные (постстрептококковый ГН; мезангиопролиферативный ГН; мембранопролиферативный ГН; IgA-нефропатия; нефрит при болезни Шенлейна–Геноха; быстропрогрессирующий ГН; ГН при СКВ; синдром Гудпасчера; идиопатическая смешанная криоглобулинемия).
 - Непролиферативные (наследственный нефрит; нефротический синдром с минимальными изменениями; фокальный и сегментарный гломерулосклероз; мембранозный ГН; нефросклероз (диабетический, гипертонический); болезнь тонких базальных мембран; нефропатия при серповидно-клеточной анемии).
- Негломерулярные поражения:
 - Врожденные (поликистозная болезнь почек (аутосомно-доминантная и рецессивная); губчатая почка; простые кисты).
 - Тубулоинтерстициальные нефропатии (дисметаболическая нефропатия с оксалатной и/или уратной кристаллурией; интерстициальный нефрит; пиелонефрит; острый канальцевый некроз).
 - Опухоли (опухоль Вильмса; ангиомиолипома (туберозный склероз); почечно-клеточная карцинома).

II. Внепочечные причины (заболевания мочевого тракта) (воспаление мочевых путей [уретрит, цистит и др.]; специфическая инфекция [туберкулез]; шистоматоз; травма, операция, инородное тело, обструкция;

камни; уретральный дивертикул, пролапс; уретероцеле; кисты; опухоли [переходно-клеточная карцинома]).

III. Заболевания почечных сосудов: пороки развития артерий, вен; тромбоз или эмболия вен, артерий; аневризма, гемангиома; артериовенозная фистула; синдром «nutcracker») («аортомезентериальный пинцет»), синдром Фрейли.

IV. Системные нарушения коагуляции (коагулопатии, тромбоцитопатии).

V. Прочие (гиперкальциурия; физическая нагрузка; использование антикоагулянтов; ноггеннадколенный синдром; люмбалгически-гематурический синдром; юношеский ревматоидный артрит; последствия почечной биопсии; эндометриоз; гипертрофия или аденокарцинома простаты; болезнь Фабри).

По продолжительности гематурия бывает *кратковременной* (эпизодической, например, при прохождении камня по мочевой системе, фебрильных состояниях, после физических нагрузок, как токсическая реакция на лекарственные препараты), *интермиттирующей* (при IgA-нефропатии) или *стойкой* (персистирующей) с различной степенью выраженности, что наблюдается при наследственных нефритах, некоторых вариантах ГН, некоторых видах почечных дисплазий.

Гематурия может быть изолированной, т.е. единственным проявлением заболевания; а может сочетаться с протеинурией, лейкоцитурией, кристаллурией. Из-за богатства кровоснабжения нефрона могут возникать явления шунтирования мелких почечных сосудов, что сопровождается появлением эритроцитов в моче. В таких случаях изолированная гематурия называется эссенциальной.

Изолированная гематурия интермиттирующего и персистирующего характера наиболее трудна для диагностики и является, по мнению большинства нефрологов, показанием к проведению почечной биопсии.

По результатам трехстаканной пробы выделяют *инициальную* (начальную) гематурию, характерную для поражений уретры и простаты; *терминальную* (конечную), выявляемую при поражениях простаты и шейки мочевого пузыря; и *тотальную*, характерную для заболеваний почек, мочеточников и мочевого пузыря. Тотальная гематурия может быть одно- и двусторонней – в зависимости от того, из одного или обоих мочеточников кровь попадает в мочевой пузырь. Выявляется одно- или двусторонность гематурии при цистоскопии с раздельной катетеризацией мочеточников.

В зависимости от выраженности болевого синдрома гематурия может быть *болевого* и *безболевого*. В большинстве случаев нефрологическая патология проявляется тотальной двусторонней безболевого гематурией, тогда как другие варианты гематурий требуют исключения урологической патологии (рис. 3.1).

На ренальный характер гематурии указывает обнаружение эритроцитарных зернистых цилиндров в общем анализе мочи. Изменение морфологии эритроцитов, выявляемое при фазово-контрастной микроскопии мочевого осадка, также может свидетельствовать о почечном происхождении гема-

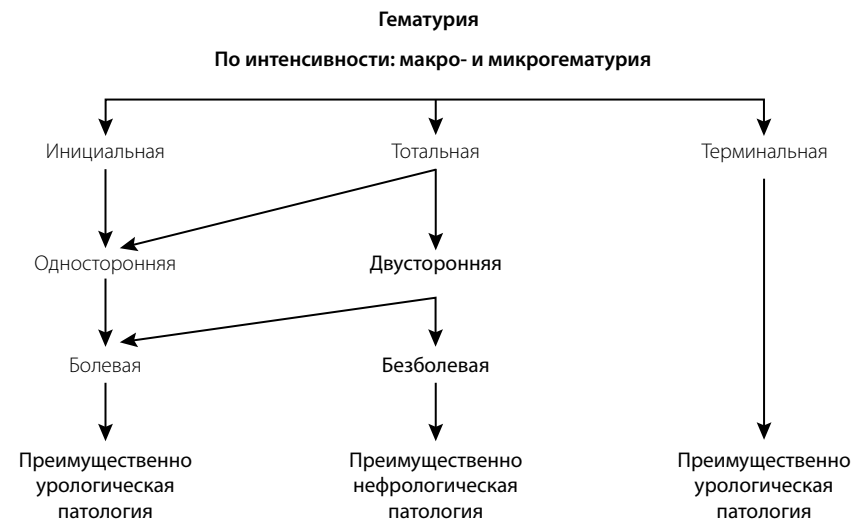


Рис. 3.1. Алгоритм выявления нефро- и урологического характера гематурии.

турии (преимущественно гломерулярной, реже – канальцевой). При этом более 80% эритроцитов имеют неправильную форму, резко различаются по величине, их мембрана имеет разрывы или ундулирует. Если же большинство эритроцитов имеют правильную форму и не отличаются по размеру, то гематурия имеет преимущественно внепочечный генез. При этом следует учитывать возможную пострэнальную деформацию эритроцитов, связанную с колебаниями pH, с условиями хранения мочи и др.

Патогенез ренальной гематурии до конца не ясен. Возможно несколько механизмов попадания эритроцита в нефрон. Во-первых, эритроциты могут проникать в нефрон путем пассажа через поры ГБМ (гломерулярный механизм); однако не отмечено четкого параллелизма между степенью повреждения базальной мембраны клубочка и выраженностью гематурии. Во-вторых, местом выхода эритроцитов могут являться перитубулярные капилляры, расположенные в непосредственной близости к канальцам (капиллярно-канальцевый механизм). В-третьих, определенную роль может играть изменение заряда мембраны эритроцита. Известно, что снижение нормального отрицательного заряда эритроцитов отражает потерю отрицательного заряда базальной мембраны клубочка. У большинства больных с различными гематурическими нефритами выявлено снижение заряда эритроцитов периферической крови. К изменению заряда мембраны эритроцита может приводить воздействие лекарственных препаратов, различных антигенов, алкоголь и др. В-четвертых, может изменяться форма эритроцита, что будет способствовать его попаданию в нефрон. На форму эритроцита могут влиять как внутренние факторы (состояние гемоглобина и его связь с мембраной), так и внешние (антигены, лекарственные токсины, механические повреждения и др.).

Одним из вариантов гематурии является *гемоглобинурия* (присутствие в моче свободного гемоглобина), которая, как правило, сочетается с протеинурией, эритроцитурией и цилиндрурией. Появление гемоглобина в моче характерно для состояний, сопровождающихся внутрисосудистым гемолизом и ДВС-синдромом (воздействие токсических веществ, лекарственных препаратов и природных гемолитических ядов, укусы змей и насекомых и др.).

Процесс диагностического поиска при синдроме гематурии чрезвычайно сложен и, по мнению большинства нефрологов, представляет наибольшие дифференциально-диагностические трудности. У детей гематурия является наиболее частым вариантом мочевого синдрома (как изолированная, так и сочетанная с другими синдромами) и в отличие от взрослых в абсолютном большинстве случаев носит ренальный характер. Из всех заболеваний почек и мочевой системы у детей около 1/3 протекает с гематурией. Поэтому для постановки правильного диагноза при выявлении гематурии важно проведение тщательного обследования больного с выявлением других признаков заболевания, даже не имеющих, на первый взгляд, отношения к почечной патологии; подробный сбор анамнеза заболевания и жизни ребенка, семейного анамнеза; дополнительные методы обследования, в том числе исследования морфологии эритроцитов мочевого осадка и биопсии почечной ткани с морфологическим исследованием биоптата (зачастую это единственный способ постановки диагноза).

Лейкоцитурия

Лейкоцитурия – вариант мочевого синдрома, при котором в общем анализе мочи определяется более 5 лейкоцитов в поле зрения у мальчиков и более 8–10 – у девочек, в пробе мочи по Нечипоренко – более 2000 лейкоцитов, в пробе по Аддису–Каковскому – более 2 млн лейкоцитов. Лейкоцитурия может иметь различную выраженность и в случаях, когда лейкоциты покрывают все поля зрения (или более 200 в поле зрения), называется *пиурией*.

Причиной лейкоцитурии в большинстве случаев является микробно-воспалительный процесс в почечной ткани или мочевыводящих путях, при этом лейкоцитурия, как правило, сочетается с *бактериурией*. Бактерии могут обнаруживаться при проведении общего анализа мочи; можно выявить бактериурию при исследовании 1 мл из средней порции свежесобранной мочи при свободном мочеиспускании – если в ней обнаруживается не менее 10^4 микробных тел, бактериурия считается истинной. При отсутствии бактерий в моче лейкоцитурия называется абактериальной и может являться признаком интерстициального воспаления в почечной ткани, не сопровождающегося микробной инвазией; либо такая лейкоцитурия может быть связана с наличием L-форм бактерий. Чаще всего при бактериурии выявляются грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, особенно кишечная палочка. Из грамположительных бактерий могут высеваться стафилококки, энтерококки и стрептококки. Выявление изолированной

бактериурии в общем анализе мочи не является диагностически значимым, за исключением обнаружения специфических возбудителей, например палочки Коха.

Важное значение в плане диагностики лейкоцитурии имеет определение морфологии лейкоцитов мочевого осадка. Выраженное преобладание нейтрофилов свидетельствует о бактериальном воспалении (даже в отсутствие бактериурии), тогда как преобладание моно- и лимфоцитов в моче осадке характеризует иммунный или вирусный процесс. Эозинофильная лейкоцитурия может обнаруживаться при дисметаболических нарушениях, атопических реакциях.

В установлении локализации воспалительного процесса при лейкоцитурии в определенной его степени помогает трехстаканная проба. Преимущественно инициальная лейкоцитурия наиболее характерна для уретрита и простатита; преимущественно терминальная – для пришеечного цистита, простатита, дивертикула мочевого пузыря. Тотальная лейкоцитурия характеризует цистит, пиелонефрит, туберкулез почки; она выявляется при развитии инфекционно-воспалительного процесса на фоне обструктивной уропатии (мочекаменная болезнь), при тубулоинтерстициальном нефрите.

Таким образом, источники лейкоцитурии могут быть различными. По уровню поражения ОМС лейкоцитурия может быть почечной (гломерулы и канальцы) и внепочечной (из верхних мочевых путей – лоханки и мочеточники; из нижних мочевых путей – мочевой пузырь и уретра).

Цилиндрурия

Цилиндрурия – выявление в моче цилиндров (гиалиновых, восковидных, зернистых). Основу цилиндров составляют уропротеин, продуцируемый эпителием извитых канальцев, белки (при протеинурии), продукты распада лейкоцитов и бактериальных клеток (при микробно-воспалительных процессах), эритроциты (при гематурии) и пр. Цилиндры формируются в полости канальцев нефрона из масс мукопротеидов, в которых задерживаются клеточные элементы, белки или капельки жира, и представляют «внутренний слепок» с канальца, своеобразную «пробку», вымываемую с мочой. Цилиндрурия, как правило, не бывает изолированной и сочетается с гематурией, протеинурией и лейкоцитурией. Общая характеристика мочевых цилиндров представлена в таблице 3.2.

Эритроцитарные цилиндры фактически наблюдаются только при ГН.

Лейкоцитарные цилиндры чаще всего определяются при пиелонефрите, интерстициальном нефрите, могут присутствовать в экссудативную фазу пролиферативного ГН. При пиелонефрите могут встречаться бактериальные цилиндры (редко).

Жировые цилиндры и почечные клетки с жировыми включениями иногда встречаются при различных тубулоинтерстициальных поражениях, а также при нефротическом синдроме.

Таблица 3.2. Характеристика мочевых цилиндров

Тип	Описание	Значение
Простые цилиндры		
Гиалиновые	Мукопротеиновый матрикс, секретируемый канальцами; профильтровавшиеся белки	Неспецифические; присутствуют в нормальной моче, но их количество возрастает при низком диурезе или протеинурии
Восковидные	Формируются в дистальных отделах нефрона; матрикс содержит сывороточные белки	Присутствуют при далеко зашедшей ПН
Цилиндры с включениями		
С эритроцитами	Белковый матрикс с различным количеством эритроцитов; часто выглядят красно-оранжевыми	Образуются при почечной гематурии; присутствуют при пролиферативном ГН (изредка также при кортикальном некрозе или при остром повреждении канальцев)
С эпителиальными клетками	Белковый матрикс с различным количеством канальцевых клеток	Обнаруживаются при остром повреждении канальцев, ГН и нефротическом синдроме
С лейкоцитами	Белковый матрикс с различным количеством лейкоцитов	Обнаруживаются при интерстициальном нефрите, пиелонефрите
Гранулярные	Капельки канальцевых белков в гиалиновом цилиндре	Присутствуют при любой форме нефрита, вызывающего повреждение канальцев
Жировые	Капельки свободного жира или канальцевые клетки с капельками жира в белковом матриксе	Обнаруживаются при любой форме нефрита, но наиболее многочисленны при нефротическом синдроме и болезни Фабри
Пигментные	Состоят из плотной зернистой массы	Могут быть обнаружены при гемоглобинурии, миоглобинурии
Смешанные	Гиалиновые цилиндры с различными клетками, такими как эритроциты, лейкоциты или канальцевые клетки	Обычно обнаруживаются при пролиферативном ГН
Различные другие	Содержат кристаллы или бактерии	Бактериальные цилиндры патогномичны для пиелонефрита
Псевдоцилиндры	Составлены из агрегированных уратов, лейкоцитов, бактерий, артефактных примесей	Важно не спутать с истинными цилиндрами

Восковые цилиндры формируются в дистальных частях нефрона и указывают на их поражение.

Кристаллурия

Кристаллурия – определение в моче кристаллов различных солей. Чаще всего это – оксалаты (оксалурия), ураты (уратурия), фосфаты (фосфатурия) и цистин (цистинурия). Кристаллурия возникает вследствие первичных (при дисметаболической нефропатии) или вторичных (при пиело- или интерстициальном нефрите) обменных нарушений. При дисметаболической нефропатии кристаллурия может носить изолированный характер, но чаще выявляется в сочетании с другими вариантами мочевого синдрома.

Синдром дизурических расстройств

А.В. Малкоч

Дизурические расстройства – нарушения акта мочеиспускания, проявляющиеся изменением ритма мочеиспусканий (учащение или урежение), болью или резью при мочеиспускании, дневным или ночным недержанием или неудержанием мочи. Для оценки степени дизурических расстройств необходимо учитывать также количество мочи и суточный ритм ее выделения.

Выраженные расстройства мочеиспускания характерны для нарушений нижних мочевых путей (мочевой пузырь, уретра, простата) и наблюдаются при НДМП, цистите, уретрите, стриктурах и пр. Для заболеваний только почечной паренхимы дизурические расстройства не характерны.

Боль при мочеиспускании возникает при раздражении или воспалении шейки мочевого пузыря или уретры, обычно вследствие бактериальной инфекции, повышенной экскреции белка, кристаллов солей, прохождения камня и др.

Поллакиурия – учащенное мочеиспускание без общего увеличения объема мочи. Появление поллакиурии указывает на снижение эффективной емкости мочевого пузыря. Возникает при воспалении слизистой мочевого пузыря и подслизистых структур из-за инфильтрации и отека, натяжения стенки мочевого пузыря и снижения ее эластичности. Мочеиспускание происходит малыми порциями и, как правило, сопровождается болью, императивными позывами к мочеиспусканию, ложными позывами (тенезмами) после опорожнения мочевого пузыря. Поллакиурия наблюдается при инфекции мочевого пузыря, уретры и простаты, инородных телах или камнях в мочевом пузыре и пр.

Энорез – ночное недержание мочи, постоянное наличие которого после 3-летнего возраста или возникновение вновь может быть связано с задержкой созревания нервно-мышечного аппарата мочевого тракта, с нарушением

его регуляции со стороны ЦНС, НДМП, инфекцией, стенозами мочеиспускательного канала, задним клапаном уретры (у мальчиков).

Недержание мочи – непроизвольное мочеиспускание без позывов, может наблюдаться при экстрофии мочевого пузыря, эписпадии, пузырно-влагалищном свище, эктопии устья мочеточников, НДМП, цистите и др. От недержания следует отличать **неудержание мочи**, при котором позыв к мочеиспусканию есть, но ребенок не может удержать мочу. Часто неудержание мочи проявляется в виде «подпускания в трусы», когда небольшое количество мочи изливается за короткое время, пока ребенок доберется до туалета. Неудержание может наблюдаться при остром цистите и уретрите, камне или опухоли мочевого пузыря, нарушении нервной регуляции и нейрогенном мочевом пузыре.

Странгурия – затруднение мочеиспускания из-за нарушения проходимости уретры и шейки мочевого пузыря; может быть полной и частичной. При частичной странгурии ребенок мочится самостоятельно, но полного опорожнения мочевого пузыря не происходит, т.е. сохраняется «остаточная» моча. Такие состояния развиваются при нарушениях проходимости пузырно-уретрального сегмента, фимозе и пр.

При полной странгурии ребенок самостоятельно не мочится. Причины полной странгурии: стриктуры уретры, травмы и камни уретры и пр.

Довольно часто странгурия наблюдается при острых циститах у детей раннего возраста. Хроническая странгурия развивается при поражениях спинного мозга.

Острая задержка мочи (ишурия) – отсутствие самостоятельного мочеиспускания при переполненном мочевом пузыре и наличии позывов к мочеиспусканию. Может развиваться при остром уретрите, неврогенной задержке мочи, опухоли и стриктуре уретры, камне уретры или шейки мочевого пузыря.

Остро возникающие дизурические явления требуют исключения хирургической патологии и воспалительных заболеваний мочевыводящих путей. Длительно существующие расстройства мочеиспускания чаще всего развиваются вследствие заболеваний нервной системы.

Синдром канальцевых дисфункций

А.В.Малкоц

Канальцевые нарушения имеют место при многих заболеваниях почек и заключаются в недостаточности одной или нескольких их функций.

Функции почечных канальцев многообразны: 1) реабсорбция глюкозы, аминокислот, низкомолекулярных белков и других веществ; 2) поддержание водно-электролитного баланса; 3) осмотическое концентрирование и разведение; 4) ацидоамминогенез; 5) секреция различных веществ; 6) участие в метаболизме и реализации действия некоторых биологически активных веществ (витамин D, альдостерон, АДГ, паратгормон).

Роль канальцев почки в поддержании водно-электролитного, кислотно-основного, фосфорно-кальциевого и других видов обмена трудно переоценить. В проксимальных канальцах почки всасывается большинство профильтровавшихся из крови веществ: практически вся глюкоза, аминокислоты, абсолютное большинство бикарбонатов и фосфатов, две трети натрия, воды, хлора, калия, кальция и др. В проксимальных канальцах образуется активный метаболит витамина D, здесь же – клетки-мишени для паратгормона. В дистальных канальцах и собирательных трубках наряду с всасыванием натрия и осмотически свободной воды происходит секреция ионов калия, водорода, аммиака, хлора. Дистальные канальцы являются местом действия альдостерона и АДГ.

Неудивительно, что канальцевые дисфункции могут носить разнообразный характер – от изолированных (например, при почечной гликозурии, почечном несахарном диабете, цистинурии и пр.) до тяжелых комплексных нарушений (при болезни де Тони–Дебре–Фанкони, ПН, нефротоксических поражениях и пр.) и часто приводят к нарушению гомеостаза.

В зависимости от причины можно условно выделить 4 группы канальцевых дисфункций:

- функциональные нарушения канальцев без их структурного изменения, связанные с врожденными или приобретенными нарушениями ферментных и мембранных систем клеток эпителия канальцев или их ответа на регуляторные стимулы. К этой группе относятся наследственные тубулопатии, некоторые виды дисметаболических нефропатий;
- органическое поражение канальцев и интерстиция, наблюдаемое при ТИН, пиелонефрите, токсических поражениях почки, кристаллуриях;
- сочетанное нарушение ферментативных систем и структурные изменения. Характерны для кистозных дисплазий, течения наследственных тубулопатий с развитием мочекаменной болезни и нефросклероза, для поражения солями тяжелых металлов;
- тубулоинтерстициальный компонент при гломерулопатиях, представляющий собой комплекс функциональных нарушений канальцев, развивающийся при вовлечении их в патологический процесс при ГН.

Клинически тубулярные расстройства могут проявляться: полиурией с гипертоничной (при солевом диабете, почечной гликозурии) или гипотоничной мочой (при почечном несахарном диабете, ХПН); рахитоподобным синдромом (при фосфат-диабете, витамин-D-зависимом рахите); АГ (при дисплазиях, ТИН); гематурией (при токсической нефропатии, поликистозе); нефрокальцинозом и нефролитиазом (при болезни де Тони–Дебре–Фанкони, цистинурии); ацидозом (при проксимальном и дистальном канальцевом ацидозе), а также другими симптомами.

Нарушение функции канальцев в детском возрасте подразделяют на первичные (при наследственных тубулопатиях) и вторичные – приобретенные (при развитии тубулоинтерстициального нефрита, пиелонефрита и т.п.). Наследственные нарушения канальцев, как правило, носят специфический

характер, часто с изолированным нарушением одной из функций; тогда как приобретенные канальцевые дисфункции неспецифичны и многофакторны.

Отечный синдром

А.В. Малкоч

Под отечным синдромом понимают состояния, сопровождающиеся возрастанием (по сравнению с нормой) объема жидкости в тканях организма. При увеличении объема интерстициальной жидкости менее чем на 15% от нормального ее содержания отеки клинически, как правило, не выявляются, т.е. являются скрытыми. Когда же объем интерстициальной жидкости увеличивается приблизительно на 15% и более, отеки становятся клинически явными.

По степени распространенности отеки могут быть местными (отечность век, лица, лодыжек, крестца, наружных половых органов и др.) или распространенными (генерализованными). Генерализованные отеки имеют различную степень выраженности – от умеренных (например, сочетание отека лица, голеней и стоп) до ярко выраженных с развитием асцита и анасарки.

Скрытые отеки можно выявить 3 способами. Во-первых, контролируя объем выпитой и выделенной ребенком жидкости с поправкой на интенсивность потоотделения (повышается при высокой температуре окружающей среды, лихорадочных состояниях, физической нагрузке), на потери жидкости с дыханием (при физиологическом и патологическом тахипноэ), на прием веществ с диуретической активностью (чай, кофе, мочегонные препараты и др.) – в нормальных условиях количество выпитой и выделенной жидкости приблизительно равны. Во-вторых, путем систематического взвешивания ребенка – при развитии скрытых отеков будет отмечаться прибавка веса. В-третьих, с помощью пробы Мак-Клюра–Олдрича («волдырная проба») – внутрикожно в предплечье вводится 0,2 мл физиологического раствора, в результате чего образуется волдырь, по скорости рассасывания которого судят о гидрофильности тканей. У здорового ребенка 1-го года жизни волдырь рассасывается за 15–20 мин, 1–5 лет – за 20–25 мин, у детей старшего возраста и взрослых – приблизительно за 40 мин). При развитии отеков время рассасывания волдыря сокращается из-за повышения гидрофильности тканей.

Явные отеки выявляются при осмотре больного путем пальпации (голеней, крестца и др.), перкуссии (при асците, гидротораксе, гидроперикарде), с помощью инструментальных методов (визуализация жидкости в брюшной полости при УЗИ).

Патогенез отеков при заболеваниях почек

В развитии отека имеют место несколько механизмов:

- положительный водный баланс (накопление воды в организме);
- повышение гидростатического давления крови;
- понижение коллоидно-осмотического (онкотического) давления крови;
- повышение коллоидно-осмотического давления в тканях в результате накопления осмотически активных веществ (натрия и других электролитов, белков, продуктов метаболизма);
- повышение проницаемости капилляров под воздействием гуморальных факторов и медиаторов (гистамин, серотонин, кинины, простагландины и др.) или при нарушении трофики капиллярной стенки (гипоксия, воспаление, расстройства нейрогуморальной регуляции);
- нарушение нервной и гуморальной регуляции водно-электролитного обмена (повышение активности антидиуретической и антинатрийуретической систем, вторичный альдостеронизм, гипотиреоз, изменение чувствительности волюмо- и осморорецепторов и др.);
- нарушения лимфооттока, препятствующие удалению жидкости и коллоидов, профильтровавшихся в капиллярном русле, но не реабсорбировавшихся обратно в полость капилляра.

Обмен жидкостей между кровью и тканями происходит в микроциркуляторном русле, преимущественно в капиллярах, а также в венах. Согласно теории Старлинга, на внутрисосудистую жидкость действуют 2 силы (рис. 3.2). Первая способствует выходу жидкости из сосуда в ткань. Она представлена гидростатическим давлением, т.е. давлением крови на стенку сосуда. Вторая сила препятствует выходу жидкости из сосудистого русла и направлена в полость сосуда. Она складывается из онкотического давления белков плазмы крови и сопротивления ткани, определяемого ее тургором.

В артериальной части капиллярного русла гидростатическое давление выше суммарного онкотического давления и давления ткани. Разница между ними определяет общее капиллярное давление, которое составляет +10–15 мм рт.ст. Положительное капиллярное давление крови, т.е. направленное из полости капилляра, обуславливает выход жидкости из капилляров в окружающие ткани. По мере продвижения крови по капиллярному руслу и выхода жидкости в ткань уровень гидростатического давления снижается и сравнивается с онкотическим, т.е. образуется «зона равновесия», где процессы выхода жидкости из капилляра и возврат в него уравновешены. В венозной части капилляров гидростатическое давление ниже суммарного онкотического и тканевого, капиллярное давление становится отрицательным и составляет –10–15 мм рт.ст., т.е. направлено в полость капилляра, что приводит к возврату тканевой жидкости в сосудистое русло. Таким образом, количество вышедшей в ткань и возвращенной жидкости приблизительно равно. Немаловажную роль в поддержании равновесия

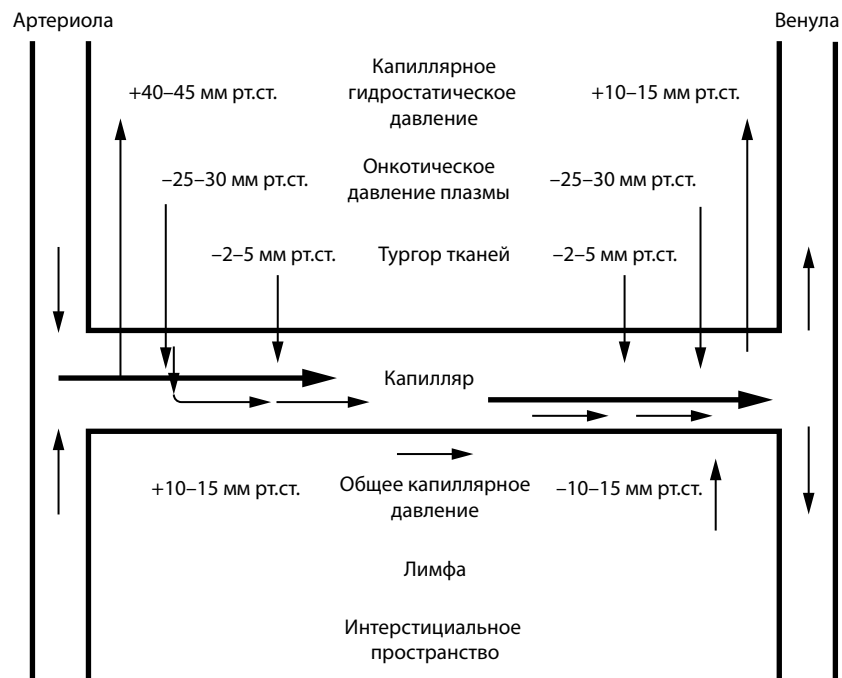


Рис. 3.2. Силы, влияющие на распределение жидкости между плазмой и интерстициальным пространством (объяснение в тексте).

между тканевой и внутрисосудистой жидкостью играют лимфатические капилляры, которые дренируют избыток тканевой жидкости и белков.

Избыточное накопление жидкости в ткани, т.е. отек, развивается при повышении гидростатического давления либо при снижении онкотического (тканевое давление невелико и изменяется в меньших пределах, поэтому меньше влияет на развитие отека).

В зависимости от ведущего механизма можно выделить **гидростатические (нефритические) и гипоонкотические (нефротические)** отеки, характеризующие нефритический и нефротический синдром соответственно.

Гидростатические отеки развиваются при повышении гидростатического давления, сопровождающегося гиперволемией и увеличением проницаемости капилляров. При этом онкотическое давление плазмы, как правило, остается нормальным. При повышении гидростатического давления зона равновесия смещается в венозную часть капиллярного русла, и таким образом увеличивается зона выхода жидкости из капиллярного русла в ткани, а зона обратного всасывания сокращается. При значительном повышении гидростатического давления усиленный выход жидкости в ткани наблюдается даже при неизменной капиллярной стенке.

Центральную роль в повышении гидростатического давления и развитии отеков при нефритическом синдроме играет гипернатриемия. Нарушения почечной гемодинамики и ишемия почек приводят к активации ренин-ангиотензиновой системы и усиленной выработке альдостерона, который стимулирует обратное всасывание натрия в канальцах нефронов. Возникает гипернатриемия, в ответ на которую активизируется выработка АДГ гипоталамуса. АДГ стимулирует усиленную реабсорбцию осмотически свободной воды в дистальных канальцах и собирательных трубках, что приводит к гиперволемии.

Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), помимо усиления выработки альдостерона, будет непосредственно вызывать спазм артериол и гипертензию. Помимо этого, повышение концентрации натрия в стенке сосуда приведет к снижению порога возбудимости гладких миоцитов на вазоконстрикторные стимулы симпатической нервной системы, т.е. даже небольшое воздействие сопровождается выраженной констрикцией сосудов (см. гл. III, раздел «Синдром артериальной гипертензии»).

Нефритические отеки редко бывают ярко выраженными. В первую очередь они развиваются в тех областях, где венозное давление наиболее высокое (голеи и стопы при вертикальном положении, над крестцом – при горизонтальном положении) или тканевое давление самое низкое (вокруг глаз, на лице, мошонке или половых губах). Отеки плотные на ощупь, не смещаются со временем при изменении положения тела. При проведении волдырной пробы Мак-Клюра–Олдрича наблюдается ускоренное рассасывание волдыря.

Классическим примером развития нефритического синдрома является острый постстрептококковый (постинфекционный) ГН. Нефритический синдром также может развиваться при экстракапиллярном («полулунном») ГН (иммунокомплексном или при васкулитах), при IgA-нефропатии, волчаночном нефрите, мембранопротеративном ГН и др.

Гипоонкотические отеки развиваются вследствие снижения онкотического давления плазмы, которое обусловлено гипопротеинемией. При гипопротеинемии онкотическое давление снижено, из-за чего жидкость не полностью возвращается в сосудистое русло и задерживается в тканях. При этом немаловажное значение имеет несостоятельность лимфатических капилляров, так как гипергидратация ткани вызывает по механизму обратной связи компенсаторное усиление лимфооттока и удаление с лимфой тканевых белков, что снижает онкотическое давление межтканевой жидкости. Подобный компенсаторный механизм способен до определенного предела препятствовать развитию отека при гипопротеинемии.

При **нефротическом синдроме**, который характеризуется генерализованными отеками вплоть до асцита и анasarки, гипопротеинемия развивается вследствие потери с мочой белков (протеинурия более 3 г/сут.), прежде всего альбуминов, из-за нарушения гломерулярного фильтра. Потеря с мочой глобулинов не имеет столь принципиального значения, так как

именно альбумины в силу меньшего размера молекулы создают основное онкотическое давление плазмы.

Метаболизм альбумина при нефротическом синдроме имеет свои особенности. В норме в печени взрослого синтезируется около 12 г альбумина в сутки, что обеспечивает поддержание в плазме его постоянной концентрации – около 50 г/л. На экстраренальный катаболизм затрачивается около 10–12 г альбумина; в почках же фильтруется 1–2 г альбуминов, которые практически полностью реабсорбируются в канальцах (канальцевый катаболизм). Таким образом, среднесуточная потеря альбумина с мочой в норме составляет менее 20 мг (нормоальбуминурия).

При нефротическом синдроме значительное количество альбумина выводится из сосудистого русла за счет повышения внутрпочечного катаболизма (фильтрация альбумина через ГБМ составляет до 20 г/сут.), что приводит к снижению общего пула альбуминов в основном за счет внутрисосудистой фракции (содержание альбумина в плазме менее 30 г/л). В ответ на это компенсаторно повышается синтез альбумина в печени (до 14 г/сут.) и снижается экстраренальный катаболизм альбумина (до 4 г/сут.). Повышается канальцевый возврат альбумина за счет реабсорбции – до 10 г/сут. Включение всех этих механизмов способно компенсировать около 15 г теряющегося альбумина, в то время как 5 г остаются некомпенсированными, что приводит к стойкому снижению альбуминов в сосудистом русле. Помимо этого некоторая часть альбумина переходит из сосудистого русла в интерстициальное пространство за счет повышения сосудистой проницаемости. Усиление канальцевой реабсорбции большого количества альбуминов в конечном итоге приводит к дистрофии эпителия канальцев и острому канальцевому некрозу (опасность которого увеличивается при инфузии растворов альбумина), а также к выраженному нарушению функции канальцев (в том числе и по поддержанию ионного состава и осмотического равновесия).

Повышение сосудистой проницаемости и снижение осмотического давления вследствие понижения концентрации солей играют важную роль в развитии нефротических отеков (рис. 3.3). Вызванный гипопротеинемией переход жидкости в ткани приводит к уменьшению объема циркулирующей крови (ОЦК) и сердечного выброса, что активирует несколько патофизиологических механизмов. Гиповолемия вызывает раздражение волюморцепторов и гиперпродукцию АДГ (вазопрессина) ядрами гипоталамуса, что приводит к усиленной реабсорбции воды в собирательных трубочках. Параллельно повышается выброс альдостерона корой надпочечников, усиливается активное обратное всасывание натрия в дистальных канальцах и собирательных трубочках и пассивное, вслед за натрием, всасывание воды. Задержка натрия и воды может быть также вызвана снижением клубочковой фильтрации при повреждении гломерулярного фильтра. Усиленная задержка воды будет приводить к снижению осмотического давления и гипонатриемии разведения, замыкая, таким образом, порочный круг и способствуя развитию отека.

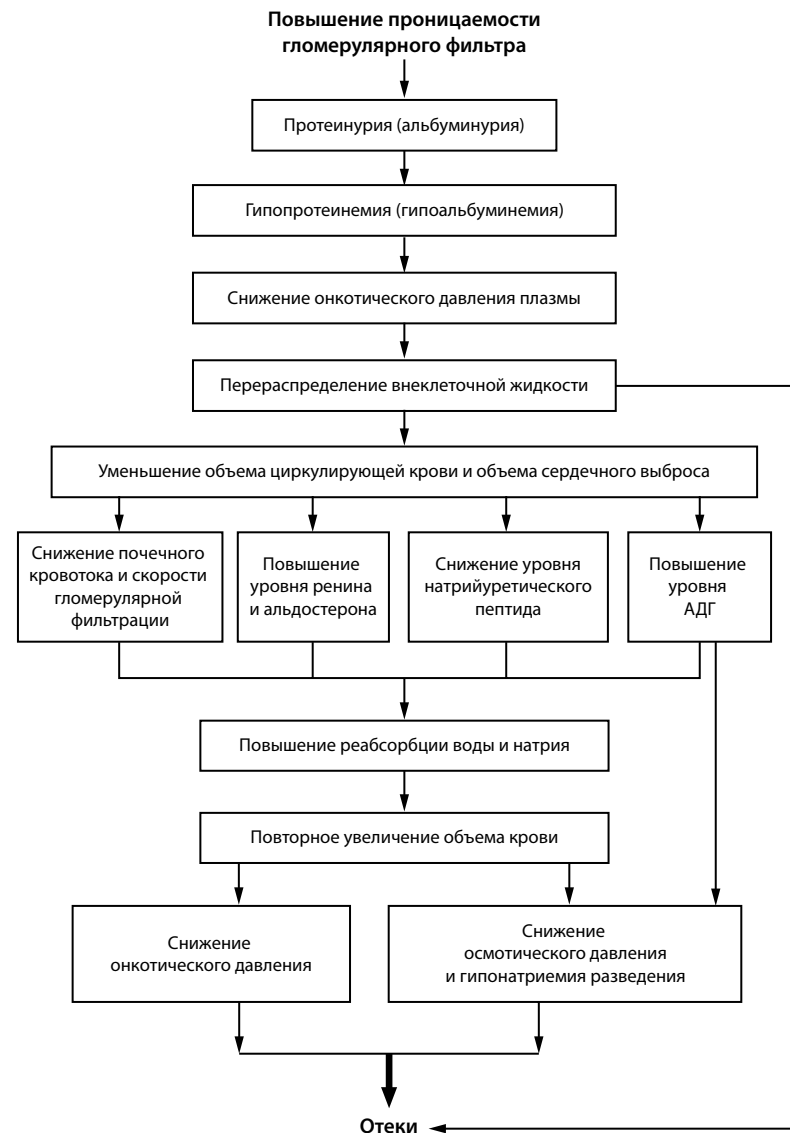


Рис. 3.3. Классический механизм отеков при нефротическом синдроме.

Несмотря на доказанную роль гипоальбуминемии в развитии нефротических отеков, нет четкой математической зависимости между уровнем гипопротеинемии и степенью отеков. Более того, отеки могут и вовсе не развиваться даже при выраженном снижении уровня альбуминов в крови. Так,

у больных с врожденной гипоальбуминемией, связанной с врожденным дефектом скорости синтеза альбуминов, отеки могут не развиваться даже при практически полном отсутствии альбуминов в крови. Это, возможно, связано с включением других компенсаторных механизмов (усиление лимфооттока, шунтирование крови через артериовенозные анастомозы).

Гипопротеинемия и снижение онкотического давления плазмы крови общепризнаны как первопричина возникновения отеков при нефротическом синдроме, однако в ряде случаев развитие отеков происходит по альтернативному пути, при котором ведущей является первичная почечная ретенция натрия (рис. 3.4). Клинически это проявляется нефротическим синдромом с АГ, что характерно для некоторых вариантов ХГН, вторичных гломерулопатий и пр.

Клинически нефротические отеки, как правило, генерализованные. Начинаются они с глаз и лодыжек, затем появляются на ногах и лице и достигают степени анасарки и полостных отеков (асцит, гидроторакс). Отеки мягкие, подвижные (смещаются с изменением положения тела больного), часто асимметричные из-за положения тела или тромбоза поверхностных вен. При выраженном отежном синдроме могут иметь место разрывы кожи, стрии, увеличение печени.

Нефротический синдром может наблюдаться при любом морфологическом варианте ГН, однако наиболее часто в детском возрасте в его основе лежат минимальные изменения в клубочках (до 80–90%). Нефротический синдром при ГН называется первичным. Помимо этого, нефротический синдром может иметь вторичный характер и сопровождать многие забо-

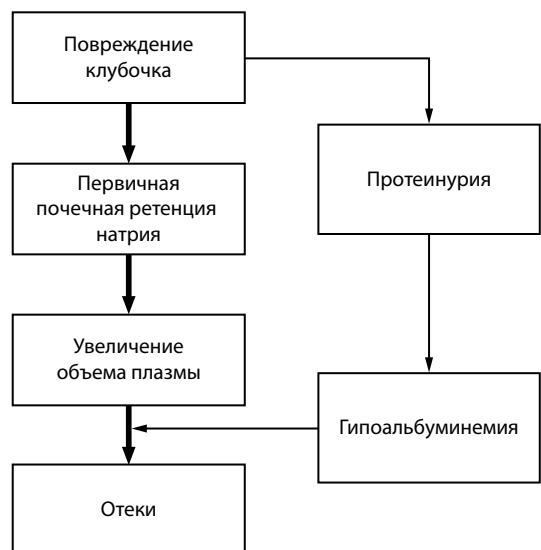


Рис. 3.4. Альтернативная схема патогенеза нефротических отеков.

левания, протекающие с поражением почек: заболевания соединительной ткани, опухоли, дисплазии, рефлюкс-нефропатия, СД, амилоидоз, инфекционные и септические состояния, лекарственные, токсические и радиационные поражения и пр.

Выделяют также врожденный (финского типа, диффузный мезангиальный склероз) и семейный нефротический синдром.

Гипопротеинемические отеки, подобные нефротическим, могут возникать и при других состояниях, не связанных с заболеваниями почек. Причины гипоальбуминемии при этом принципиально сводятся к следующим: 1) снижение скорости синтеза альбумина в печени (например, при циррозах); 2) уменьшение поступления белка с пищей (при квашиоркоре, голодании или нарушенном кишечном всасывании); 3) увеличение скорости катаболизма альбумина (внутрипочечного – при нефротическом синдроме, экстраренального – при экссудативной энтеропатии, ожоговой болезни и пр.); 4) перераспределение альбумина с увеличением перехода из внутрисосудистого пространства в интерстициальное (при повышении сосудистой проницаемости). В структуре гипопротеинемических отеков около 90% случаев приходится на нефротический синдром и только 10% – на все остальные причины.

Лечение отечного синдрома

Терапевтическая тактика при ликвидации отеков строится в зависимости от их патогенеза. Однако общие принципы лечебных мероприятий едины и сводятся к следующим:

- *Питьевой режим* – вне зависимости от причины отеков прием жидкости ограничивается.
- *Диетические мероприятия* – ограничение потребления натрия и белка.
- *Диуретические препараты* – наиболее часто назначаются петлевые (фуросемид) и калийсберегающие (спиронолактон) диуретики.
- *Нормализация ОЦК*: при гиповолемии – внутривенные инфузии альбумина; при гиперволемии – диуретики.
- *Улучшение микроциркуляции* – прямые (гепарин) и непрямые (варфарин, фенилин) антикоагулянты; эуфиллин.
- *Экстракорпоральное удаление жидкости* – ультрафильтрация плазмы.

Гидростатические (нефритические) отеки

Основой патогенеза отеков при нефритическом синдроме являются снижение фильтрации в клубочках и гипернатриемия. Поэтому в основе терапии отеков лежит ограничение потребления воды и натрия.

В период развития олигурии суточное количество потребляемой жидкости рассчитывается по формуле: *диурез за предыдущие сутки + потери на перспирацию* ($15 \text{ мл} / [\text{кг} \cdot \text{сут.}]$ или $400 \text{ мл} / [\text{м}^2 \cdot \text{сут.}]$). В дальнейшем количество потребляемой жидкости увеличивается соответственно увеличению диуреза.

Бессолевого стол и ограничение потребления белка назначается всем пациентам в первую неделю заболевания, а при сохранении олигурии и/или гипертензии и на более длительный срок. *Снижение концентрации натрия – основа патогенетической терапии нефритических отеков и АГ!* У большинства больных с нефритическим синдромом понижение концентрации натрия, даже при отсутствии другой терапии, приводит к быстрому купированию отечного и гипертензионного синдромов. После стойкой нормализации АД и диуреза разрешено добавление соли в пищу из расчета 0,5–1,0 г/сут. При благоприятном течении заболевания потребление соли восстанавливается с 4–5-й недели из расчета 50 мг/кг/сут.

Белок ограничивается из расчета 1,0 г/кг/сут. Расширение рациона производится преимущественно за счет растительного белка, потребление белков животного происхождения ограничивается в течение 2–3 нед.

Диуретическая терапия при гидростатических отеках способствует как снижению гиперволемии и нормализации ОЦК, так и схождению отеков. В большинстве случаев развитие нефритического синдрома не требует назначения диуретиков. Они назначаются при выраженных отеках и гипертензии, угрозе развития осложнений. Фуросемид (Лазикс) назначается в дозе 1,5–2,0–4,0 мг/кг/сут. парентерально в 1–2 приема; при необходимости доза диуретика может быть увеличена. Через несколько дней пациент может быть переведен на пероральный прием препарата.

Эуфиллин способствует уменьшению общего периферического сопротивления за счет увеличения просвета сосудов, обладает незначительным мочегонным эффектом. Назначение эуфиллина показано в большинстве случаев развития нефритического синдрома; препарат назначается внутривенно в виде 2,4% раствора в составе других инфузионных препаратов в дозе 1–2 мг/кг.

Экстракорпоральное удаление жидкости показано при развитии ОПН с гипергидратацией и резко выраженной АГ с угрозой развития осложнений. При нефритическом синдроме необходимость в ультрафильтрации плазмы возникает редко.

Гипоонкотические (нефритические) отеки

В основе патогенеза отеков при гипоонкотических состояниях – невозможность удержания жидкости в сосудистом русле из-за снижения количества альбумина.

Поэтому потребление жидкости строго ограничивается, пациентом или родителями должен вестись дневник с учетом всей потребленной и выделенной жидкости. Принцип расчета допустимого потребления жидкости такой же, как при нефритических отеках. Потребление жидкости увеличивается по мере возрастания диуреза и схождения отеков.

При отсутствии АГ потребление поваренной соли ограничивается менее строго, чем при нефритических отеках, и составляет 1,5–2,0 г/м²/сут. При развитии асцита и анасарки потребление соли исключается.

Гипоонкотическое состояние как таковое не требует ограничения потребления белка, более того, усиленное потребление белка приводит к повышению онкотического давления. Однако пищевой белок при нефротическом синдроме, как правило, ограничивают, так как это снижает уровень протеинурии и предотвращает гиперфильтрацию.

Диуретическая терапия при нефротических отеках показана всегда. Важным правилом при ее проведении является постепенное увеличение диуреза, так как быстрое выведение жидкости может спровоцировать тромботические осложнения и вызвать нарушения гемодинамики. Из препаратов назначается фуросемид (см. «Гидростатические (нефритические) отеки»), параллельно с ним, как правило, назначается спиронолактон (Верошпирон) в суточной дозе 5–10 мг/кг в 2 приема во второй половине дня. Назначение Верошпирона обусловлено его калийсберегающим действием, а также основным его патогенетическим механизмом – блокировать действие альдостерона. При отмене фуросемида, оказывающего выраженный диуретический эффект, больной продолжает получать Верошпирон, являющийся диуретиком средней силы. Курс терапии фуросемидом, как правило, составляет 7–10 дней; в более длительных курсах в большинстве случаев нет необходимости, так как под воздействием стероидной терапии усиливается диурез и ликвидируются отеки. Курс Верошпирона может быть продлен и на более длительный срок. При невыраженных отеках используется гипотиазид в дозе 2–4 мг/кг/сут. в 2 приема, также в сочетании с Верошпироном.

При выраженной гиповолемии и массивных отеках терапия фуросемидом может оказаться неэффективной из-за малого количества фильтруемой плазмы и первичной мочи. Для нормализации мочеобразования необходимо увеличить онкотическое давление и обеспечить возврат жидкости из тканей в сосудистое русло. С этой целью пациенту назначается внутривенная инфузия 10% раствора альбумина в дозе 10–15 мл/кг или 20% раствора альбумина в дозе 2–5 мл/кг, в конце которой вводится фуросемид (Лазикс) из расчета 2 мг/кг. Частое использование альбумина не показано из-за усиления протеинурии и опасности возникновения канальцевого некроза, риска развития аллергических реакций.

Для улучшения микроциркуляции используются те же препараты, что при гидростатических отеках.

Экстракорпоральное удаление жидкости показано при выраженных, особенно полостных отеках (асцит, гидроторакс, гидрперикард), при неэффективности консервативной терапии.

Синдром артериальной гипертензии

Э.К.Петросян

АГ – состояние, при котором отмечается повышение показателей систолического и/или диастолического давления в пределах одного и более сигмальных отклонений.

Почечная гипертензия – это АГ, патогенетически связанная с заболеваниями почек. Почечные гипертензии составляют самую большую группу среди вторичных гипертензий.

Уровень АД является в достаточной степени лабильным показателем и может зависеть от сезонного и суточного ритмов, климата, национальных и расовых особенностей, наследственных факторов. У детей показатели АД во многом зависят от темпов прибавки роста и массы тела. Поэтому наиболее достоверным методом оценки АД является определение АД по номограммам или центильным таблицам. Для ориентировочного расчета АД можно использовать формулу:

$$АД_{\text{сист.}} = 90 + 2n; АД_{\text{диаст.}} = 60 + n,$$

где n – количество лет после 1 года. Если масса ребенка не соответствует паспортному возрасту, то расчет АД необходимо производить на возраст, которому соответствует масса.

При оценке АД необходимо также учитывать возможную ошибку в 10–15% при измерении с помощью манометра Короткова.

Патогенез артериальной гипертензии

Развитие АГ при заболеваниях почек может быть обусловлено различными механизмами:

- нарушением водно-электролитного баланса с задержкой натрия и воды;
- активацией прессорных гормональных систем, в первую очередь РААС;
- угнетением депрессорных гормональных систем (простагландинов, кининов и оксида азота);
- усилением стимулов со стороны симпатической нервной системы.

Как правило, в генезе почечной АГ имеют место несколько механизмов.

Задержка натрия в организме приводит к увеличению ОЦК. Повышается содержание натрия в сосудистой стенке, что вызывает ее набухание и усиление чувствительности к влиянию вазоконстрикторных стимулов, в первую очередь со стороны симпатической нервной системы. Параллельно с внутрисосудистым накоплением натрия происходит внутриклеточное повышение кальция, что приводит к усилению тонуса гладких миоцитов сосудов. Таким образом, увеличивается общее периферическое сопротивление и сопротивление сосудов почек.

Спазм и ишемия клубочковых артерий, а именно приносящей, приводит к активации РААС. Ренин синтезируется в юктагломерулярном аппарате клубочков почек, в клетках приносящей артериолы клубочка. Падение АД, гиповолемия вызывают спазм приносящей артериолы клубочка и, как следствие, инкрецию ренина. Ренин катализирует превращение вырабатываемого в печени ангиотензиногена в ангиотензин I. Ангиотензин I под влиянием фермента ангиотензин-конвертазы (ангиотензинпревращающий фермент, АПФ), синтезируемого в легких и почках, переходит в ангиотен-

зин II, который действует на гладкую мускулатуру сосудов и вызывает ее спазм. Таким образом, повышается как общее, так и почечное сопротивление сосудов. Другим эффектом ангиотензина II, точнее, его метаболита ангиотензина III, является стимуляция секреции альдостерона корой надпочечников, что приводит к усилению реабсорбции натрия и в конечном итоге к увеличению ОЦК и гипертензии.

Таким образом, нарушение состояния водно-электролитного баланса и повышение активности РААС тесно связаны и могут усугублять друг друга, замыкая порочный круг в развитии АГ. Однако немаловажную роль в нарушении этих взаимоотношений играет изменение реактивности сосудов и угнетение депрессорных факторов. В норме задержка натрия и воды в организме вызывает довольно резкое снижение продукции ренина. При хронических заболеваниях почек этого не происходит, так как почки становятся малочувствительными к изменениям концентрации натрия вследствие морфофункциональных изменений в юктагломерулярном аппарате.

Важную роль в развитии АГ играет вегетативная нервная система, в первую очередь симпатическая. Во-первых, активация вазомоторных центров головного мозга теми или иными факторами может приводить к продолжительному повышению тонуса симпатической нервной системы и вазоконстрикции. Во-вторых, длительное раздражение барорецепторов каротидного синуса, аорты и легочной артерии при АГ приводит к снижению их чувствительности. При этом стабильно высокий уровень АД становится для вегетативной нервной системы «нормальным», что ориентирует ее на более высокий уровень АД.

В то же время склеротические изменения в почках способствуют активации сосудодвигательных центров гипоталамуса, что приводит к повышенной секреции катехоламинов – норадреналина, адреналина и вазоактивного нейропептида Y. Известно, что при заболеваниях почек повышение активности ренина усиливает секрецию катехоламинов; с другой стороны, задержка натрия и его накопление в сосудистой стенке повышает ее чувствительность к прессорному влиянию катехоламинов.

Таким образом, все прессорные механизмы при заболеваниях почек тесно связаны и могут усиливать влияние друг друга.

Важную роль в развитии и поддержании гипертензии ренального генеза играет эндотелин-1, продуцируемый эндотелиальными клетками сосудов. Эндотелин-1 обладает выраженным вазоконстрикторным действием, превышающим эффект ангиотензина II в 30 раз, и может вызывать генерализованный спазм сосудов с повышением АД. Однако наибольшее значение имеет местное сосудосуживающее действие эндотелина при заболеваниях почек. В норме тонус сосудов клубочка регулируется равновесным взаимодействием местных медиаторов: сосудосуживающего – эндотелина-1 и сосудорасширяющих – оксида азота, простагландинов и кининов. При повреждении эндотелия это равновесие смещается в пользу вазоконстрикторных факторов. Возникающая вследствие этого констрикция приносящей артериолы вызывает активацию РААС, что приводит к системному повышению АД.

К местным сосудосуживающим факторам также относятся простагландин F_{2α} и тромбоксан A₂.

Действию прессорных факторов противостоит местная депрессорная система, которая представлена некоторыми простагландинами, оксидом азота и кинин-калликреиновой системой.

Простагландины образуются в основном из арахидоновой кислоты под воздействием фермента циклооксигеназы. В почечной ткани синтезируются все виды простагландинов. Выраженной вазодилатирующей активностью обладают простагландин E₂ (PGE₂) и простаглицлин (простагландин I₂, PGI₂): они снижают тонус артерий, уменьшают их чувствительность к действию вазоконстрикторных веществ, повышают выделение натрия и воды. Установлено, что развитию почечной АГ предшествует снижение уровня PGE₂ и PGI₂ и повышение уровня простагландина F_{2α} и тромбоксана A₂.

Мощным вазодилатирующим эффектом обладает оксид азота, который продуцируется из L-аргинина в различных клетках, в том числе эндотелиальных, эпителием канальцев почек, мезангиальными клетками. Помимо прямого сосудорасширяющего действия оксид азота уменьшает высвобождение ренина, усиливает натрийурез, опосредованно снижает уровень протеинурии. Особая роль отводится оксиду азота в регуляции почечного кровотока у детей. Установлено, что при формировании почечного кровотока у плода и в антенатальном периоде оксид азота является единственным вазодилатирующим фактором, активно противостоящим в этот период действию вазоконстрикторов. Уровень синтеза оксида азота у детей физиологически более высокий, чем у взрослых, причем тем больший, чем младше ребенок. Этим фактом может объясняться склонность к гипотонии при многих заболеваниях почек в детском возрасте и относительно нечастое, по сравнению со взрослыми, развитие ренальной гипертензии.

Конечные продукты активации калликреин-кининовой системы – брадикинин и каллидин – также обладают выраженным сосудорасширяющим эффектом. Они увеличивают почечный кровоток, снижают сопротивление почечных сосудов, снижают реабсорбцию натрия и воды в дистальных сегментах нефрона.

Таким образом, в развитии АГ почечного генеза участвуют как системные, так и местные факторы; основную роль при этом играет нарушение физиологического равновесия между вазодилатирующими системами и вазоконстрикторными с преобладанием последних.

Помимо ренальной гипертензии выделяют вазоренальную (или реноваскулярную), которая обусловлена стенозом почечных артерий. Причиной реноваскулярной гипертензии в детском возрасте могут быть анатомические аномалии сосудистой ножки почки, аномалии внутрпочечных сосудов, тромбоз почечной артерии или ее ветвей, сдавление почечной артерии извне (опухолью, кистой), нефроптоз. Имеющий место при реноваскулярной гипертензии стеноз почечных артерий приводит к спазму приносящей артериолы клубочка с последующей активацией РААС.

Еще одной причиной АГ являются гормональные опухоли, происходящие из клеток симпатико-адреналовой системы и энтерохромаффинных тканей, в первую очередь, феохромоцитомы. Патогенез гипертензии в этих случаях связан с высоким уровнем синтеза катехоламинов.

Около 70–80% гипертензий в детском возрасте приходится на долю вазоренальных и ренальных, 15–20% обусловлены феохромоцитомой и другими гормонпродуцирующими опухолями и только 5–10% вызваны иными причинами.

Клинически АГ может протекать как бессимптомно, так и проявляться головными болями, головокружениями, болями в области сердца, одышкой, ухудшением зрения. В детском возрасте редко возникает злокачественная гипертензия, характеризующаяся значительным и стойким повышением диастолического давления, с развитием ретинопатии, энцефалопатии и геморрагического инсульта, сердечной недостаточности.

Выявление АГ при систематическом измерении АД обычно не представляет трудностей. При этом важно определить степень выраженности и стабильность гипертензии. Выделяют лабильную гипертензию (периодически выявляемые повышения АД), стабильную (или стойкую, при постоянно повышенном уровне АД) и нарастающую (прогрессирующую, при усилении гипертензии в течение заболевания). По степени выраженности АГ можно разделить на умеренную (повышение АД в пределах 95–99-го перцентиля) и выраженную (степень повышения АД более 99-го перцентиля + 5 мм рт.ст.). Развитие гипертензии может быть связано с назначением некоторых препаратов (например, ГКС), при отмене которых уровень АД нормализуется. Следует помнить, что изменения АД могут колебаться в течение суток, поэтому при подозрении на АГ необходимо проведение суточного мониторинга АД.

АГ наблюдается при остром постстрептококковом ГН, протекающем с нефритическим синдромом; при смешанной форме ХГН; при вторичных гломерулопатиях (системные заболевания соединительной ткани, диабетическая нефропатия, амилоидоз и др.); при некоторых аномалиях развития почек, ПН и пр.

Лечение артериальной гипертензии

Сложная взаимосвязь системной АГ и почек, усугубляющаяся на фоне уже имеющейся почечной патологии, определяет особенности гипотензивной терапии.

Ряд общих положений, на которых строится лечение АГ, – режим труда и отдыха, соблюдение диеты с ограничением соли и продуктов, содержащих холестерин, отмена лекарственных средств, вызывающих развитие АГ, – сохраняют свою значимость.

В настоящее время для лечения больных с нефрогенной АГ используют 6 классов гипотензивных средств:

- ингибиторы АПФ (иАПФ);
- блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА II);

- антагонисты кальция;
- β -блокаторы;
- диуретические средства;
- α -блокаторы.

Препараты центрального механизма действия имеют вспомогательное значение и в настоящее время применяются лишь по узким показаниям.

К препаратам первого выбора при АГ относят иАПФ и блокаторы кальциевых каналов (антагонисты кальция).

иАПФ – класс антигипертензивных препаратов, фармакологическое действие которых направлено на ингибирование АПФ.

Клинические эффекты проявляются:

- выраженным гипотензивным влиянием, в основе которого лежит снижение общего и локального почечного периферического сопротивления;
- коррекцией внутриклубочковой гемодинамики, в основе которой лежит расширение выносящей почечной артериолы – основного места приложения локально-почечного ангиотензина II;
- ренопротективным действием, обусловленным блокадой роста мезангиальных клеток, продуцирующих коллаген и эпидермальный фактор роста почечных канальцев.

БРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II, или блокаторы AT₁-рецепторов, – группа, объединяющая лекарственные средства, модулирующие функционирование РААС посредством взаимодействия с ангиотензиновыми рецепторами.

В настоящее время показано, что у человека, помимо АПФ-зависимого пути преобразования ангиотензина I в ангиотензин II, существуют альтернативные пути – с участием химаза, катепсина G, танина и других сериновых протеаз. В разных органах и тканях преобладает либо АПФ-зависимый, либо альтернативные пути образования ангиотензина II.

Ангиотензин II может формироваться и непосредственно из ангиотензиногена путем реакций, катализируемых тканевым активатором пламиногена, танином, катепсином G и др.

Полагают, что активация альтернативных путей образования ангиотензина II играет большую роль в процессах сердечно-сосудистого ремоделирования.

Физиологические эффекты ангиотензина II, как и других биологически активных ангиотензинов, реализуются на клеточном уровне через специфические ангиотензиновые рецепторы.

Действие блокаторов ангиотензина II идентично действиям иАПФ. Назначают их при появлении кашля при применении иАПФ или сердечной недостаточности. Нередко их назначают совместно с иАПФ для полного купирования РААС (как АПФ-зависимого, так и альтернативного пути образования ангиотензина II).

Противопоказаниями к применению иАПФ и БРА II являются:

- стеноз почечной артерии обеих почек;
- стеноз почечной артерии единственной почки;

- тяжелая ХПН, длительно леченная диуретиками.

Антагонисты кальция. Гипотензивный эффект антагонистов кальция связан с расширением артериол и снижением повышенного общего периферического сопротивления.

Современная классификация антагонистов кальция включает:

1. Производные папаверина (верапамил, тиапамил).
2. Производные дигидропиридина (нифедипин, нитрендипин, нимодипин).
3. Производные бензотиазепина (дилтиазем).

Преимуществами перед другими гипотензивными средствами являются их выраженные антисклеротические и антиагрегационные свойства.

Прием антагонистов кальция противопоказан при исходной гипотензии, синдроме слабости синусового узла. Верапамил противопоказан при нарушениях атриовентрикулярной проводимости, синдроме слабости синусового узла, выраженной сердечной недостаточности.

Блокаторы β -адренергических рецепторов. Механизм антигипертензивного действия β -блокаторов связывают с уменьшением величины сердечного выброса, уменьшением общего периферического сопротивления, снижением высвобождения норадреналина из окончаний постганглионарных симпатических нервных волокон, уменьшением венозного притока к сердцу и объема циркулирующей крови.

По длительности действия различают:

- β -блокаторы короткого действия (пропранолол, метопролол, ацебутолол);
- β -блокаторы среднего действия (пиндолол);
- β -блокаторы длительного действия (атенолол, бетаксолол, соталол, надолол).

β -блокаторы противопоказаны при острой и хронической сердечной недостаточности, выраженной брадикардии, синдроме слабости синусового узла, атриовентрикулярной блокаде II и III степени, бронхиальной астме.

Диуретики. Предпочтительно использовать диуретики с натрийуретическим действием. Для лечения АГ у больных с сохраненной функцией почек наибольшее распространение получили мочегонные препараты, действующие в области дистальных канальцев, – группа тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, таких как индапамид (Арифон).

α -адреноблокаторы – из этой группы гипотензивных препаратов наибольшее распространение получили празозин и доксазозин.

Празозин – селективный антагонист пресинаптических рецепторов. Гипотензивный эффект препарата связан с уменьшением общего периферического сопротивления.

Доксазозин – структурно близок к празозину, но обладает более длительным действием. Препарат значительно снижает общее периферическое сопротивление, также обладает выраженными антиатерогенными свойствами.

Основные препараты, используемые в детской практике, представлены в таблице П.7 (см. Приложение).

Абдоминальный синдром

Э.К.Петросян, П.В.Шумилов

Абдоминальный болевой синдром – это симптомокомплекс, характеризующийся острыми или хроническими болями в области брюшной полости и малого таза.

Причиной возникновения болей могут быть непосредственно ОМС или органы, вовлеченные в патологический процесс вместе с почками.

Боль в ОМС может быть связана с растяжением полостной системы почек, растяжением почечной капсулы, сдавлением внутренних и наружных рецепторов, ишемией почечных артерий, мочевой обструкцией и спазмом гладкой мускулатуры, рефлюксом с поражением форниксов. Болевой синдром наблюдается при пиелонефрите, цистите, почечной и мочеточниковой колике, некрозе сосочков, нефроптозе, гидронефрозе, острой задержке мочи, ГН и нефритическом синдроме и др.

При сочетанном поражении почек и других органов причиной боли могут быть раздражение брюшины, спазм гладкой мускулатуры кишечника, поражения сосудов и пр. Такой болевой синдром характерен для периодической болезни, воспалительных заболеваний кишечника, васкулитов и заболеваний соединительной ткани, диабетической нефропатии, тромбоза почечной вены, гемолитико-уремического синдрома и др.

Боль может быть одно- или двухсторонней, локализоваться в животе или пояснице, иррадиировать по ходу мочеточников, в пах, наружные половые органы, внутреннюю поверхность бедра. Дети младшего возраста плохо локализуют боль, чаще всего они жалуются на разлитые боли в животе или вокруг пупка вне зависимости от их источника. Также в этом возрасте болевой синдром при заболеваниях почек и мочевых путей может протекать под маской «острого живота».

Боль может быть резкой или тупой, постоянной или приступообразной, усиливаться при нагрузке или перемене положения тела. Боль почечного происхождения, как правило, не зависит от акта мочеиспускания; связь с мочеиспусканием или задержкой мочи указывает на патологию мочевых путей.

Локализовать болевой синдром или выявить латентную болезненность возможно с помощью пальпации (поверхностная и глубокая пальпация живота, пальпация почки, по ходу мочеточников и над симфизом) и методом поколачивания.

Болевой синдром при заболеваниях ОМС необходимо дифференцировать с болями при поражении других органов и систем: ЖКТ, гепатобилиарной системы, раздражений брюшины, с болями при нарушениях метаболизма (СД, отравления, порфирия), системными заболеваниями соединительной ткани и системными васкулитами, инфекциями (туберкулез, тиф, паратиф и др.). При острой почечной колике, возникающей вследствие мочекаменной болезни, необходима дифференциальная диагностика с аппендицитом, острой кишечной непроходимостью и др.

Нефритический синдром

Э.К.Петросян

Нефритический синдром – клинический синдром, характеризующийся гематурией, умеренной протеинурией (до 1 г/м²/сут.), АГ, отеками и часто нарушением экскреторных функций почек.

Нефритический синдром может быть клиническим проявлением как гломерулярных, так и канальцевых повреждений. Для него характерно несколько клинических форм: остонефритический синдром, синдром быстро прогрессирующего нефрита, хронический нефритический синдром.

Патогенез нефритического синдрома

Нефритический синдром является клинической картиной многих первичных и вторичных форм пролиферативных нефритов, развитие которых обусловлено различными иммунологическими нарушениями (они обсуждаются в соответствующих главах). Однако общим для них является высокая активность гуморального иммунитета с образованием антител (как аутоантител, так и гетероиммунных), активацией системы комплемента как по классическому пути (мембранопротерогенный ГН), так и по альтернативному (IgA-нефропатия), с формированием мембраноатакующего комплекса (C5–C9), с привлечением иммунокомпетентных клеток воспаления, с активной пролиферацией последних и экспрессией провоспалительных цитокинов. Конгломерат, состоящий из циркулирующих иммунных комплексов, мембраноатакующего комплекса, фагоцитов и лимфоцитов в клубочке вызывают выраженную пролиферацию клеточных структур клубочка, приводя к развитию различных пролиферативных форм нефрита, в ряде случаев с экстракапиллярными повреждениями.

Система коагуляции. При нефритическом синдроме наблюдается выраженная активность системы коагуляции. Генез ее активации значительно отличается от таковой при нефротическом синдроме. Если при последнем происходит потеря профибринолитических белков, то при нефритическом синдроме имеет место активация системы коагуляции по так называемому внутреннему пути (гиперпродукция фактора Хагемана), обусловленная активацией эндотелиальных клеток в момент их активной пролиферации. Более того, эндотелиальная клетка способна экспрессировать многие цитокины, среди которых выделяют тромбоцитарный фактор роста (PDGF), приводящие к активации тромбоцитов и их привлечению к месту воспаления, с образованием тромбоцитарных «пробок». Таким образом, наряду с активными иммунными нарушениями *in situ* система коагуляции и тромбоциты вносят свой вклад в формирование активного иммуновоспалительного процесса в клубочках.

Иммунное воспаление и тромбоз сосудов клубочка приводят к нарушению фильтрации, задержке натрия и воды, вследствие чего развиваются

гипернатриемия, гиперволемиа, АГ и гидростатические отеки (см. гл. III, разделы «Отечный синдром» и «Синдром артериальной гипертензии»).

Остронефритический синдром. Дебют острого нефритического синдрома может быть внезапным – с появлением фебрильной температуры, головной боли, боли в животе, периферических отеков, прибавки веса и астении. Отеки не очень выраженные, чаще периорбитальные. Гипертензионный синдром часто протекает с явлениями энцефалопатии, выраженными головными болями, вплоть до развития комы и слепоты. Нарушение сердечно-сосудистой деятельности обусловлено повышением ОЦК и гипертонией, увеличивающими нагрузку на сердце. Для мочевого синдрома при остром нефритическом синдроме характерна гематурия (от микрогематурии до макрогематурии) в сочетании с неселективной протеинурией не более 2 г/сут. Олигурия и повышение концентрации креатинина в крови свидетельствует о развитии ПН, которая, как правило, бывает транзиторной.

Остронефритический синдром как клинический симптомокомплекс наблюдается при многих пролиферативных нефритах. Классическим примером является острый постстрептококковый ГН. Однако он может быть дебютом многих хронических первичных и вторичных форм нефрита (рис. 3.5), что обязывает больному с острым нефритическим синдромом проводить тщательное иммунологическое обследование.

Необходимый диагностический спектр у больных с острым нефритическим синдромом включает определение уровня:

- комплемента (С3; С4; СН50);
- антистрептолизина, антистрептокиназы, антигиалуронидазных антигенов, анти-ДНКазы;
- IgA;
- антинуклеарных антител, антител к ДНК;



Рис. 3.5. Формы нефритов, дебютировавших острым нефритическим синдромом.

- антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА);
- антител к ГБМ (анти-ГБМ-антител);
- антител к вирусу Эпштейна–Барр, к вирусам гепатита В и С.

Также необходимо проведение биопсии почек со световой микроскопией и иммунофлюоресцентным исследованием при затяжном течении.

На рисунке 3.6 приведен дифференциально-диагностический алгоритм при остром нефритическом синдроме.

Инфекция бывает причиной острого постинфекционного нефрита или триггером многих хронических форм (рис. 3.7). Как известно, мембрано-пролиферативный ГН и IgA-нефропатия часто манифестируют после перенесенного инфекционного заболевания. Острое респираторное заболевание нередко предшествует МПА или гранулематозу Вегенера. Пурпура Шенлейна–Геноха часто наблюдается на фоне кишечных инфекций.

Синдром быстро прогрессирующего нефрита

При быстро прогрессирующем нефрите наблюдается подострое течение нефритического синдрома. Чаще всего заболевание начинается с мочевого

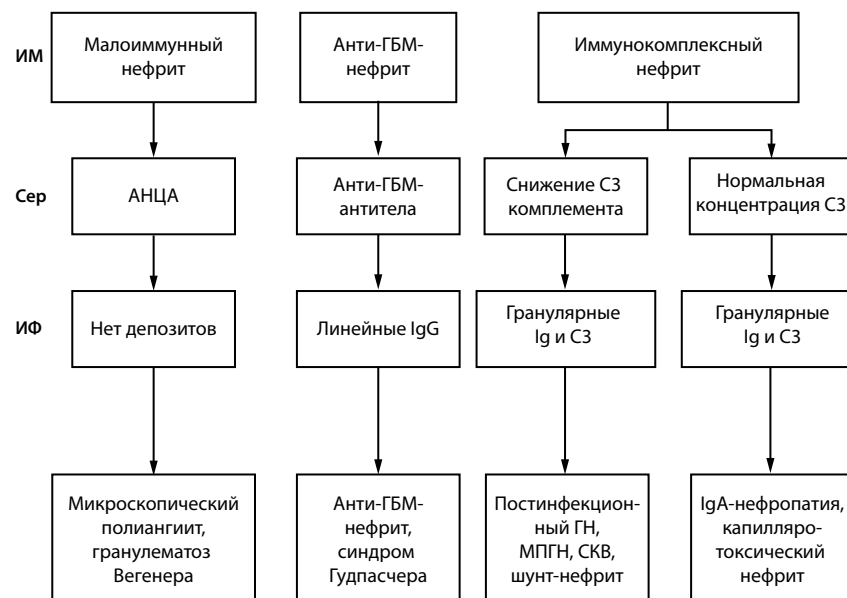


Рис. 3.6. Дифференциально-диагностический алгоритм при остром нефритическом синдроме (Niaude P. et al. Pediatric nephrology. 7th ed. Berlin: Springer-Verlag, 2016): ИМ – иммунный механизм, ИФ – иммунофлюоресценция, ГБМ – гломерулярная базальная мембрана, АНЦА – антинейтрофильные антитела, ГН – гломерулонефрит, МПГН – мембранопротролиферативный ГН, СКВ – системная красная волчанка.

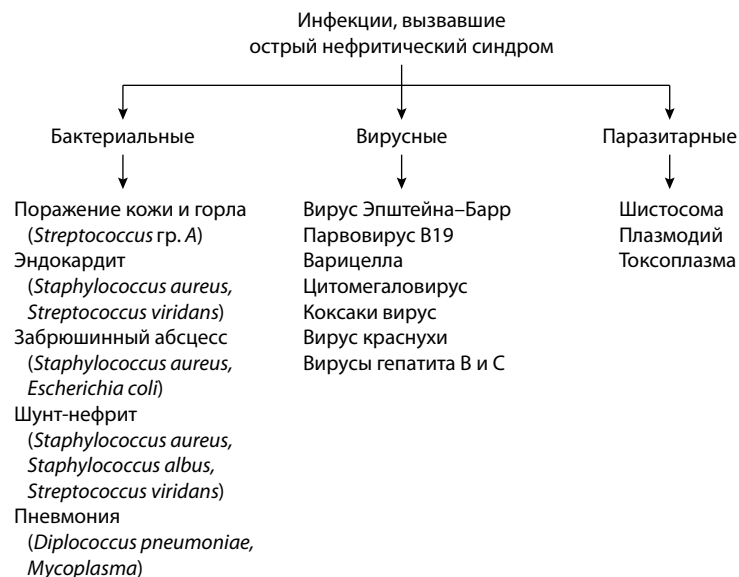


Рис. 3.7. Постинфекционные формы острого нефритического синдрома.

синдрома в виде гематурии и протеинурии, нарастающей до нефротической степени. АГ наблюдается у половины пациентов. ПН нарастает за короткий период времени. Такое бурное развитие нефрита определяется степенью пролиферативных изменений в клубочке. При быстро прогрессирующем нефрите отмечается выраженная пролиферация всех клеточных слоев гломерулы с развитием экстракапиллярного воспаления, с выходом клеток воспаления в боуменово пространство и формированием полулуний. Пусковыми механизмами развития пролиферативного нефрита с полулуниями могут быть разнообразные иммунные нарушения: а) наличие анти-ГБМ-антител, о чем свидетельствует линейное отложение Ig вдоль базальной мембраны; б) отложение в клубочках иммунных комплексов в виде гранулярных депозитов; в) у ряда больных не обнаруживаются иммунные комплексы в клубочках, однако в сыворотке крови присутствуют АНЦА (малоиммунный нефрит).

Каков бы ни был генез полулунного нефрита, в капсуле Шумлянско–Боумена накапливается большое количество фибрина вследствие повреждения базальной мембраны, ее разрыва и выхода белков плазмы (в том числе и фибриногена) в боуменово пространство. Мигрирующие вслед за белками макрофаги для фагоцитоза фибрина образуют эпителиодные клетки, важный компонент полулуний.

Хронический нефритический синдром

Клиника хронического нефритического синдрома наблюдается при многих пролиферативных нефритах, как первичных, так и вторичных. Мочевой синдром в виде гематурии и протеинурии носит персистирующий характер, и его интенсивность определяется стадией заболевания, также как и АГ, которая наиболее выражена при рецидиве заболевания. Азотемия в сочетании со снижением диуреза и отеками чаще бывает транзиторная (в момент активности нефрита). Однако при прогрессирующем течении нефрита она может носить постоянный характер.

Лечение

Однозначных схем лечения нефритического синдрома не существует. Во многом терапия зависит от морфологической формы нефрита, клинической картины которого является нефритический синдром. Стандартным лечением характеризуется постстрептококковый ГН, при котором антибактериальная терапия (полусинтетические пенициллины, макролиды) сочетается с антикоагулянтами и антиагрегантами. Антигипертензивная терапия может быть представлена как иАПФ, так и антагонистами кальция короткого действия (нифедипин).

При других формах нередко используется иммуносупрессивная терапия, которая может быть представлена как изолированным приемом глюкокортикоидов, так и их сочетанием с цитостатиками (циклофосфамид, азатиоприн, микофенолата мофетил).

Нефротический синдром

Э.К.Петросян

Нефротический синдром – клинко-лабораторный симптомокомплекс, характеризующийся массивной протеинурией, гипопропротеинемией, гипоальбуминемией, гиперлипидемией и выраженными отеками, вплоть до степени анасарки.

Исторически первое описание нефротического синдрома датировано концом XV в. Позже Zuinger детально описал клиническую симптоматику нефротического синдрома как одну из причин, приводящих к развитию ПН в достероидной эре.

Нефротический синдром в детской популяции встречается с частотой 14–16 случаев на 100 000 детей, с ежегодной регистрацией от 2 до 7 новых случаев. Среди детей раннего возраста преобладают мальчики в соотношении 2:1. Однако уже в подростковом периоде встречается с одинаковой частотой у лиц разного пола. Существенная разница отмечается также и в морфологических формах нефрита, являющихся причиной развития нефротического синдрома у детей, в зависимости от возраста. Для детей раннего возраста наиболее характерны минимальные изменения

(79,6%), второй по частоте встречаемости морфологической формой является фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) (17,8%) и только около 2,6% приходится на долю мембранопролиферативного ГН. У детей старшего возраста процентное соотношение различных морфологических форм изменяется за счет снижения частоты встречаемости нефротического синдрома с минимальными изменениями и увеличения количества детей с ФСГС и мембранопролиферативным ГН.

Нефротический синдром в детском возрасте по большей части первичный или идиопатический, хотя небольшой процент случаев относится к вторичной форме, обусловленной инфекцией или развитием системных заболеваний. Ведущей причиной развития нефротического синдрома у детей первых 3 месяцев от рождения, так называемого врожденного нефротического синдрома, являются генетические мутации генов, контролирующих синтез белков структуры подоцита (табл. 3.3).

Генетические мутации как этиологический фактор нефротического синдрома для детей 1-го года жизни (3–12 мес.) также сохраняют свою актуальность, так как у около 40% детей данной возрастной группы с этим синдромом обнаруживают мутацию гена подоцина (NPHS2). У большинства детей (>80%) старше года наблюдается идиопатический нефротический синдром, морфологическим субстратом которого являются минимальные изменения, реже ФСГС и еще реже мембранопролиферативный ГН. Однако генетический фактор как причина является значимым и для идиопатиче-

Таблица 3.3. Этиология врожденного нефротического синдрома

Генетические	Врожденный нефротический синдром финского типа, мутация гена нефрина (NPHS1) Аутосомно-рецессивный нефротический синдром, обусловленный мутацией гена подоцина (NPHS2) Аутосомно-доминантный диффузный мезангиальный склероз, обусловленный мутацией гена супрессора опухоли Вильмса (WT1) Врожденный нефротический синдром, обусловленный мутацией гена β_2 ламинина
Синдромы	Синдром Дениса–Драша, обусловленный мутацией гена – супрессора опухоли Вильмса Синдром Пирсона Синдром Галловей–Мовата Ногтеннадколенный синдром (nail-patella) Синдром Коккейна Синдром Жена
Первичный врожденный	Нефротический синдром с минимальными изменениями Фокально-сегментарный гломерулосклероз Диффузный мезангиальный склероз
Инфекционный	Врожденный сифилис Врожденная цитомегаловирусная инфекция Врожденный токсоплазмоз

ского нефротического синдрома. По данным литературы, от 10 до 25% детей со стероид-резистентным нефротическим синдромом имеют мутации в гене подоцина. Более того, у подростков могут наблюдаться аутосомно-доминантные формы нефротического синдрома, обусловленные мутацией генов α -актинина 4, CD2AP, TRPC6 (табл. 3.4).

Вторичные формы нефротического синдрома наблюдаются в структуре системных заболеваний. Наиболее часто в детской практике встречается НС при СКВ и пурпуре Шенлейна–Геноха. Инфекционные агенты (вирусы, бактерии, простейшие) также могут вызвать развитие нефротического синдрома, хотя и патогенетические механизмы развития синдрома на фоне инфекции не совсем ясны. Возможно, развитие нефротического синдрома обусловлено патологической реакцией со стороны иммунной системы на внедрение инфекционного агента и, как результат, образование иммунных комплексов и их депозицией в клубочке. Отмечается определенный параллелизм между частотой встречаемости различных инфекций в разных географических регионах и выявляемостью их в качестве этиологического

Таблица 3.4. Этиология инфантильного идиопатического и вторичного нефротического синдрома

Идиопатический	Нефротический синдром с минимальными изменениями; ФСГН; мезангиопролиферативный ГН (IgA-нефропатия, IgM-нефропатия); мембранопролиферативный ГН; мембранозная нефропатия; C1q-нефропатия
Генетически обусловленные	Аутосомно-рецессивный ФСГС, обусловленный мутацией гена подоцина (NPHS2); аутосомно-доминантный диффузный мезангиальный склероз, обусловленный мутацией гена супрессора опухоли Вильмса (WT1); аутосомно-доминантный ФСГС, обусловленный мутацией гена α -актинина 4; аутосомно-доминантный ФСГС, обусловленный мутацией гена CD2-ассоциированного белка (CD2AP); аутосомно-доминантный ФСГС, обусловленный мутацией гена α -актинина 4
Инфекция	Гепатиты В и С; вирус иммунодефицита человека (ВИЧ); шистосомы; филярия
Системные заболевания	Пурпура Шенлейна–Геноха (и другие васкулиты); СКВ; СД; саркоидоз
Метаболические заболевания	Болезнь Фабри; гликогенозы; митохондриальная цитопатия; глутаровая ацидемия
Гематологические и онкологические заболевания	Лейкемия; лимфомы; серповидно-клеточная анемия
Лекарства	Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС); препараты золота; пеницилламин; иАПФ; героин; препараты лития и меди; интерфероны; памидронат
Другие	Укус пчелы; пищевая аллергия; ожирение; олигомеганефрония; беременность

фактора нефротического синдрома. Так, наибольшая распространенность вируса гепатита В и С характерна для Гонконга и стран Африки – и в этих же регионах чаще наблюдаются вирус-ассоциированные формы нефротического синдрома. Малярия как причина развития нефротического синдрома встречается в эндемичных по данной инфекции районах.

Классификация нефротического синдрома

Симптомокомплекс нефротического синдрома включает: протеинурию (>40 мг/м²/ч или белок/креатинин мочи >2 мг/мг) и гипоальбуминемию (<25 г/л), выраженные отеки, а также гиперлипидемию.

Нефротический синдром подразделяется на первичный и вторичный. Среди первичных форм выделяют: врожденный (0–3 мес.), инфантильный (3–12 мес.), идиопатический. Вторичные формы ассоциированы с системными заболеваниями, инфекцией и другими патологическими состояниями.

По клиническим формам нефротический синдром может быть:

- чистым, проявляющимся гипопроотеинемией, гипоальбуминемией, гиперлипидемией и протеинурией более 1 г/м²/сут.;
- смешанным, при присоединении гипертензии и гематурии в мочевоом синдроме;
- полным, характеризующимся полным симптомокомплексом нефротического синдрома;
- неполным, при отсутствии одного из клинических или лабораторных симптомов.

По отношению к стероидной терапии:

- стероидчувствительный, при эффективности стероидной терапии;
- стероид-резистентный, при отсутствии эффективности стероидной терапии в дозе 60 мг/м²/сут. (2 мг/кг/сут.) в течение 8 нед. или в дозе 60 мг/м²/сут. (2 мг/кг/сут.) в течение 6 нед. и 3 последовательных пульсов метилпреднизолона в дозе 1000 мг/1,73 м² при разовом введении;
- стероидзависимый, при развитии рецидива нефротического синдрома при снижении дозы преднизолона или в течение 2 нед. после его отмены.

По течению заболевания выделяют:

- острый;
- рецидивирующий, рецидив нефротического синдрома не более 2 раз в год;
- часто рецидивирующий, рецидив нефротического синдрома 4 раза в год и более;
- хронический (персистирующий, прогрессирующий).

Ремиссия нефротического синдрома характеризуется протеинурией менее 4 мг/м²/ч (или менее 400 мг/сут.) и альбуминемией не менее 35 г/л.

Патогенез нефротического синдрома

Ведущей причиной в формировании нефротического синдрома является развитие массивной протеинурии, генез которой до настоящего времени обсуждается. Среди причин возникновения рассматривают первичный дефект структуры клубочка, наличие циркулирующего фактора в крови больного или иммунологические нарушения.

Первичный дефект клубочка. Одна из важных функций почек – это процесс ультрафильтрации, в результате которого образуется первичная моча. Ультрафильтрация – процесс пассивный, тем не менее первичная моча содержит низкомолекулярные молекулы с положительным или нейтральным зарядом. Такая селективность обеспечивается особенностью структуры гломерулы.

Принято считать, что клубочковый фильтрационный барьер состоит из трех компонентов: фенестрированного эндотелия, базальной мембраны и гломерулярного эпителия (подоциты), «ножки» которого прикрепляются к ГБМ (рис. 3.8). Более того, «ножки» подоцитов соединяются между собой посредством специализированной сетки, так называемой щелевой диафрагмой. Все три слоя имеют анионный заряд. Отрицательный заряд ГБМ обусловлен гепарансульфат протеогликаном, формирующимся в виде ленты на lamina rara externa, lamina rara interna. Сложная структура клубочкового фильтра обеспечивает селективность ультрафильтрата, в состав которого могут входить молекулы в диаметре менее 42 Å и молекулярной массой менее 200 кДа.

Потеря анионного заряда ГБМ и эпителиального гликокаликса приводит к возможности прохождения сквозь нее отрицательно заряженных белков. Однако в большинстве случаев эти изменения являются вторичными по отношению к морфофункциональным изменениям подоцита: отслойка от ГБМ, диффузное сглаживание «ножек» подоцита с деструкцией меж-



Рис. 3.8. Структура клубочкового фильтра.

подоцитарной щелевой диафрагмы приводят к потере анионного заряда последней. Эти находки были обнаружены у пациентов с нефротическим синдромом. Более того, недавние работы, продемонстрировавшие формирование нефротического синдрома в результате генетических мутаций ряда структурных белков подоцита, щелевой диафрагмы и некоторых транскрипционных факторов, подчеркивают роль последнего в зарядно-селективной функции клубочкового фильтрационного барьера.

Циркулирующий фактор проницаемости. Впервые предположение о наличии циркулирующего фактора проницаемости появилось при выявлении случая развития нефротического синдрома у новорожденного от матери, болеющей им. В дальнейшем в экспериментальных работах было продемонстрировано развитие нефротического синдрома у здоровых крыс, которые получили инфузию супернатанта Т-лимфоцитов от больных крыс. После чего появилось предположение, что циркулирующий фактор является продуктом Т-лимфоцитов. Однако, вероятно, фактор проницаемости – это группа белков, изменяющих проницаемость клубочка. Предположение о причастности фактора проницаемости в развитии нефротического синдрома при ФСГС подтвердилось многими наблюдениями: частое повторное развитие ФСГС в трансплантированной почке, эффект от применения плазмафереза у больных с наличием фактора проницаемости в сыворотке, уменьшение протеинурии после использования иммуносорбционных белков. Кроме того, обсуждается гуморальный аспект в метаболизме фактора проницаемости. Так, отмечалось исчезновение протеинурии через год после трансплантации почки у реципиента с ФСГС, при отсутствии сывороточного фактора проницаемости.

Иммунологические нарушения. Теория о том, что нефротический синдром является следствием иммунологических нарушений, рассматривалась еще 30 лет назад. При нефротическом синдроме обнаруживается активация как клеточного, так и гуморального иммунитета. Более того, в настоящее время активно обсуждается вопрос о ведущей роли Т-лимфоцитов в патогенезе этого синдрома. Подтверждением теории служит ряд фактов: 1) высокая концентрация провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α и др.) в период активности нефротического синдрома; 2) эффективность иммуносупрессивных препаратов, таких как глюкокортикоиды, кальциневриновые ингибиторы, микофеноловая кислота и микофенолата мофетил, при нефротическом синдроме, основное действие которых проявляется в виде ингибирования функции Т-клеток; 3) возможное развитие нефротического синдрома с минимальными изменениями на фоне лимфопролиферативных заболеваний, таких как болезнь Ходжкина.

Клиническая картина

Клиническая картина «классического» нефротического синдрома довольно типична и определяется симптомами интоксикации и выраженными отеками. Больных беспокоят общая слабость, тошнота, рвота, отеки, малое

количество выделяемой за сутки мочи, жажда, сухость во рту. Одним из первых симптомов заболевания, заметным для окружающих, являются отеки, и часто они ошибочно трактуются как отек Квинке. В последующем появляется олигурия, что требует проведения анализа мочи. Присоединение других клинических симптомов, таких как боль в животе, затрудненное дыхание, тахипноэ и тахикардия, связано с выраженностью отечного синдрома. Боли в животе обусловлены отечностью стенки кишечника и развитием пареза. При осмотре отмечается вздутый живот, при пальпации ребенок жалуется на боль, отмечается урчание, нарушение моторики кишечника. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечается выраженное расширение границ сердца, преимущественно слева, приглушение тонов сердца.

При длительно существующих отеках возникают дистрофические изменения кожи: сухость, шелушение, трещины, через которые просачивается или истекает жидкость. Появление полиморфной сыпи, эритемы на лице, отека вокруг суставов, признаков артрита возможно при развитии нефротического синдрома на фоне системных заболеваний.

Повышение АД и гематурия для типичного нефротического синдрома нехарактерны. Однако при определенных морфологических формах гипертензионный синдром и микрогематурия являются составляющими клинической картины заболевания. Так, у 23% детей с минимальными изменениями в мочевом синдроме обнаруживается микрогематурия. При пролиферативных формах она является неотъемлемой частью мочевого синдрома. Макрогематурия очень редко наблюдается у детей с нефротическим синдромом.

Лабораторные показатели

Для нефротического синдрома характерны специфические лабораторные показатели, которые являются определяющими для диагностики. В биохимическом исследовании крови обнаруживается гипопроteinемия, гипоальбуминемия, диспротеинемия за счет повышения α_2 -фракций глобулинов, при этом количество γ -фракций, наоборот, уменьшено (исключение составляет СКВ), гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия. Мочевой синдром характеризуется выраженной протеинурией (более 1 г/м²/сут. или более 3 г/сут.), при некоторых морфологических вариантах возможна и гематурия. В клиническом анализе крови отмечается умеренная анемия, тромбоцитоз и выраженное увеличение СОЭ вследствие коллоидных изменений крови. При нефротическом синдроме установлен дефицит антикоагулянтов – антитромбина III, протеинов С и S, в связи с чем в коагулограмме отмечаются признаки гиперкоагуляции: гиперфибриногенемия, увеличение протромбинового индекса и т.д.

Осложнения нефротического синдрома

Осложнения нефротического синдрома связаны прежде всего с потерей белков, выполняющих различные функции, гиповолемией, нарушениями гомеостаза и развивающейся иммунологической недостаточностью. Нередким осложнением нефротического синдрома является отек легких и гидроторакс. Клинически ребенок принимает вынужденное положение, дыхание становится частым и поверхностным. При аускультации возможно выслушивание влажных хрипов разного калибра, вплоть до крепитации. При формировании гидроторакса дыхание не выслушивается, перкуторно – притупление легочного звука. При развитии перитонита будут наблюдаться признаки острого живота.

Помимо осложнений нефротического синдрома наблюдаются и осложнения проводимой терапии (табл. 3.5).

Показаниями к нефробиопсии при нефротическом синдроме являются:

- нефротический синдром у детей 1-го года жизни;
- сочетание нефротического синдрома с макрогематурией и/или гипертонией;
- стероид-резистентный нефротический синдром;
- часто рецидивирующий (стероидзависимый) нефротический синдром;
- нефротический синдром у детей старше 10 лет.

Таблица 3.5. Осложнения нефротического синдрома

Инфекция	Перитонит; целлюлит; диссеминированная инфицированность <i>Varicella</i>
Кардиоваскулярные	Гипертензия; заболевания коронарных сосудов; гидрперикард
Дыхательная система	Гидроторакс; легочная эмболия
Гематологические	Венозные и артериальные тромбозы; анемия
Почки	ОПН; тромбоз почечных вен
Гастроинтестинальные	Инвагинация кишечника
Эндокринные	Гипотиреоз
Осложнения, обусловленные терапией	
Общие	Инфекционные, гипертония
Стероидная терапия	Остеопороз, снижение роста, катаракта, гипертрихоз, гипокалиемия, синдром Кушинга, язвенная болезнь
Алкилирующие иммуносупрессанты	Геморрагический цистит, олигоспермия, повышение риска развития опухолей
Ингибиторы кальциневрина	Гиперплазия десен, гиперкалиемия, гирсутизм, энцефалопатия
Микофенолата мофетил	Тошнота, рвота, диарея, лейкопения
Диуретики	Алкалоз, гипокалиемия

Лечение

Лечение нефротического синдрома складывается из патогенетической, симптоматической и, возможно, этиологической терапии. Этиологическая терапия при нефротическом синдроме используется редко, так как сложно выделить этиологический фактор заболевания. Этиологическая терапия, как правило, используется при вторичных формах.

Патогенетическая терапия нефротического синдрома может быть трех- и четырехкомпонентной. Трехкомпонентная терапия включает глюкокортикоиды, антикоагулянты (гепарин, при длительном лечении предпочтительно перейти на низкомолекулярные и варфарин), антиагреганты (Курантил, Тиклид). Четырехкомпонентная терапия характеризуется присоединением цитостатической терапии при стероидзависимых и стероид-резистентных формах. *Симптоматическая терапия* при лечении нефротического синдрома подразумевает использование антигипертензивных препаратов (см. гл. III, раздел «Синдром артериальной гипертензии»), антибиотиков, диуретиков (см. гл. III, раздел «Отечный синдром»). Более того, в комплекс симптоматической терапии входят препараты, купирующие побочные эффекты стероидной терапии, – витамин D, препараты калия и кальция.

Лечение дебюта нефротического синдрома. Глюкокортикоиды (преднизолон) в дозе 60 мг/м²/сут. или 2 мг/кг/сут. в течение 6–8 нед. (не более 60 мг/сут., для детей старшего возраста – не более 80 мг/сут.), в случае их эффективности перейти на альтернирующий прием в дозе 40 мг/м²/сут. или 1,5 мг/кг/48 ч – 4 нед., затем снизить до 1,0 мг/кг/48 ч – 4 нед., далее 0,5 мг/кг/48 ч еще 4 нед., затем постепенное снижение до 5 мг/48 ч с последующей отменой. Общая длительность терапии ГКС – 4,5–5 мес.

При неэффективности лечения в течение 6 нед. (достижение клинико-лабораторной ремиссии) стероидная терапия продлевается до 8 нед. или проводится пульс-терапия метилпреднизолоном в разовой дозе 30 мг/кг (не более 1 г/сут.), 3 пульса через день. При эффективности пульс-терапии продолжают ее проводить до 6 раз на фоне ежедневного приема преднизолона в дозе 2 мг/кг/сут. Доза преднизолона снижается только при отсутствии протеинурии в трех последовательных анализах мочи.

Пульсовое введение метилпреднизолона может быть использовано для более быстрого достижения ремиссии стероидчувствительной формы нефротического синдрома, однако такая тактика не приводит к удлинению самой ремиссии. Несмотря на меньшее количество побочных эффектов (по сравнению с длительным приемом больших доз ГКС), внутривенное введение супермаксимальных доз метилпреднизолона может вызывать некоторые отрицательные явления в организме больного. Варианты и частота побочных эффектов метилпреднизолона представлены в таблице 3.6. В случае неэффективности ранее представленной схемы лечения пациент рассматривается как больной со стероид-резистентным нефротическим синдромом, что является показанием к проведению биопсии.

Таблица 3.6. Частота побочных эффектов при применении пульс-терапии метилпреднизолоном у детей с ГН

Признаки	Частота, %
Металлический привкус во рту во время инфузии метилпреднизолона	>50
Тошнота/рвота	38,3
Кратковременный подъем АД	34,0
Головная боль	19,1
Чувство жара, гиперемия	14,9
Тахикардия	8,5
Зрительные галлюцинации	4,3
Гнойные инфекции	4,3

Лечение рецидива нефротического синдрома. Лечение проводится по той же схеме, что и дебют заболевания. Исключением является общая длительность терапии, которая должна составлять не более 3–4 мес. Поэтому как лечебная, так и поддерживающая терапия по длительности будет короче.

Лечение часто рецидивирующей (стероидзависимой) формы нефротического синдрома. В основе лечения часто рецидивирующего нефротического синдрома лежит 4-компонентная схема лечения. Иммуносупрессивная терапия будет состоять из глюкокортикоидов и цитостатиков. Выбор цитостатика определяется морфологической формой нефротического синдрома:

- *цитостатики* – группа алкилирующих препаратов: циклофосфамид 2–3 мг/кг/сут. или хлорамбуцил 0,15–0,2 мг/кг/сут. в течение 8–12 нед. Для уменьшения частоты побочных эффектов циклофосфамид можно использовать в виде в/в инфузий в дозе 500 мг/м² в течение 6 мес. Однако рандомизированные исследования продемонстрировали, что при использовании циклофосфамида рецидив нефротического синдрома наблюдается в течение 6–12 мес. Эффективность хлорамбуцила намного выше – ремиссия наблюдается в течение 2 лет и более. Однако у хлорамбуцила имеется тяжелый побочный эффект в виде олигоспермии, что ограничивает его использование;
- *циклоспорин А.* Использование данного препарата у больных с часто рецидивирующим и стероидзависимым нефротическим синдромом показало их высокую эффективность. Но в ряде случаев могут наблюдаться выраженные побочные эффекты данного препарата, такие как гипертензия (4%), снижение функции почек (9%), гипертрофия десен (28%), гирсутизм (34%). Длительность ремиссии после проведенного лечения может составлять 1–2 года. Более того, может наблюдаться также циклоспориновая зависимость, когда на фоне снижения дозы отмечается рецидив нефротического синдрома. В этом случае перед врачом будет стоять выбор: либо продолжить длительно прием лечебной дозы, либо заменить препарат на другой цитостатик.

Циклоспорин назначается в дозе 3–5 мг/кг/сут. Но для определения лечебной дозы необходимо установить концентрацию циклоспоририна в крови, которая должна составлять 70–100 нг/мл. Длительность приема лечебной дозы составляет 10–12 мес., затем ее постепенно снижают;

- *такролимус.* Такролимус является препаратом 3-й линии в случае неэффективности цитостатиков и циклоспоририна или выраженных проявлений побочных эффектов циклоспоририна А. Препарат назначается в начальной дозе 0,1 мг/кг/сут. в 2 приема;
- *микофенолата мофетил и микофеноловая кислота.* Использование этих препаратов при часто рецидивирующих и стероидзависимых формах невелико. У больных, получавших микофенолата мофетил в дозе 450–600 мг/м²/сут., в 50–75% случаев отмечался рецидив заболевания после лечения спустя 6–12 мес. соответственно;
- *левамизол* – антигельминтный препарат, который имеет иммуносупрессивный эффект. Эффективность его использования при стероидзависимых формах аналогична применению циклофосфамида. Лечебная доза 2,5 мг/кг/48 ч, прием в течение 2–3 мес.

Лечение стероид-резистентного нефротического синдрома. Как указывалось выше, при лечении стероид-резистентной формы нефротического синдрома используется 4-компонентная схема, однако специфичность терапии (выбор цитостатического препарата) зависит от морфологической формы нефрита. Предлагается следующий алгоритм действий при констатации стероид-резистентного нефротического синдрома (рис. 3.9).



Рис. 3.9. Алгоритм действия при наличии стероид-резистентного нефротического синдрома: ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз; НСМИ – нефротический синдром с минимальными изменениями; МезПГН – мезангиопролиферативный ГН; МПГН – мембранопрлиферативный ГН.

При неэффективности иммуносупрессивной терапии больным со стероид-резистентным нефротическим синдромом назначают иАПФ с антипротеинурической и нефропротективной целью в сочетании с симптоматической терапией, включающей в себя лечение отеков (см. гл. III, раздел «Отечный синдром»), гипертензии (см. гл. III, раздел «Синдром артериальной гипертензии»), антигиперлипидемическую терапию (симвастатин, ловастатин), при необходимости – антибактериальную терапию.

Почечная недостаточность

Э.К.Петросян

ПН – это неспецифический синдром нарушения функций почек с развитием азотемии, изменением кислотно-основного равновесия, водно-электролитного баланса и другими проявлениями.

Азотемия – повышение концентрации остаточного азота в крови. Остаточный азот включает в себя конечные продукты белкового обмена и состоит из мочевины (50% остаточного азота), аминокислот (25%) и других азотистых продуктов (аммиак, мочевая кислота, креатинин и др.).

Азотемия диагностируется по повышению уровня креатинина более 110 мкмоль/л (0,11 ммоль/л) и уровня мочевины более 8,5 ммоль/л.

Чаще всего азотемия развивается вследствие повышения концентрации мочевины (уремии). Повышение уровня мочевины из-за нарушения ее выведения всегда выявляется при ПН. Помимо этого, концентрация мочевины может меняться из-за нарушения ее образования в печени (печеночная, или продукционная, азотемия); повышаться при высокой интенсивности катаболизма белков (лихорадка, высокие физические нагрузки, голодание), большом потреблении белка с пищей, в условиях обезвоживания, при кровоизлияниях в ЖКТ и пр.

Таким образом, хотя повышение концентрации мочевины и характерно для нарушения функции почек, оно не является строго специфичным. Поэтому в клинической практике ориентируются на более достоверный критерий – концентрацию эндогенного креатинина – продукта метаболизма мышечной ткани. Креатинин элиминируется из организма путем фильтрации. Его концентрация в крови относительно постоянна у конкретного человека и зависит от количества мышечной ткани (у мужчин вследствие большего развития мускулатуры уровень креатинина, как правило, выше), может повышаться или снижаться при различных заболеваниях мышц, при повышении катаболизма белков и мало зависит от других факторов.

ПН может быть острой и хронической.

Острая почечная недостаточность

ОПН – неспецифический полиэтиологичный синдром, развивающийся вследствие острого, чаще обратимого, снижения или полного выпадения

функции почек, проявляющийся олигоанурией, азотемией, нарушениями водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния.

Анурией называется отсутствие мочи в течение 24 ч, а для детей старшего возраста – снижение диуреза менее 100 мл/сут.

Олигурией называется снижение диуреза менее 1/3–1/4 суточной нормы или менее 300 мл/сут. для взрослых. Более точным является определение олигурии по количеству мочи в перерасчете на массу или площадь поверхности тела ребенка в единицу времени:

- для новорожденных – менее 0,5 мл/кг/ч;
- для детей грудного возраста – менее 1,0 мл/кг/ч, или менее 20 мл/кг/сут., или менее 180 мл/м²/сут.;
- для более старших детей – менее 15 мл/кг/сут. или менее 240 мл/м²/сут.

Причиной ОПН могут быть нарушения перфузии почечной ткани при шоке, гиповолемии, кровопотере, сердечной недостаточности, передозировке диуретиков и вазодилататоров и др. (*преренальная или функциональная ОПН*); повреждения паренхимы почек при ГН, ТИН, токсических поражениях, тромбозе почечных вен и др. (*ренальная или органическая ОПН*); обструкции тока мочи при аномалиях развития почек и мочевых путей, мочекаменной болезни, сосочковом некрозе и др. (*постренальная ОПН*). Также выделяется *аренальная ОПН* – травматическая потеря единственной функционирующей почки.

Хроническая почечная недостаточность, хроническая болезнь почек

ХПН – неспецифический синдром, возникающий вследствие необратимого нарушения гомеостатических почечных функций в связи с прогрессирующей гибелью нефронов.

ХПН развивается при любом прогрессирующем заболевании почек, а также при некоторых наследственных и врожденных нефропатиях. Вне зависимости от причинного заболевания основой патогенеза ХПН является нефросклероз с замещением функционирующих нефронов соединительной тканью.

Почки обладают большими способностями к компенсации, уступая в этом только печени. Поэтому клинические признаки ПН проявляются при уменьшении количества функционирующих нефронов ниже 30% от исходного, а терминальная фаза ПН развивается, когда количество функционирующих нефронов достигает менее 10%. Гибель нефронов и стромы в конечном итоге приводит к постепенной утрате гормональных и ферментативных функций почек, сопровождается накоплением продуктов обмена, в первую очередь белкового, формируя основной клинико-лабораторный симптомокомплекс ХПН (табл. 3.7). Течение ХПН у детей в значительной степени отличается от течения у взрослых, так как осложнения и поражения других органов и систем развиваются у детей на ранних этапах и носят более выраженный характер.

Таблица 3.7. Основные синдромы ХПН, причины их развития и клинические проявления (Игнатова М.С., Гросман П., 1986)

Синдромы	Причины развития	Клинические проявления
Нарушения роста и развития	Почечный дизэмбриогенез и/или нефросклероз, нарушения гормональных воздействий, дефицит белка, калорий, витаминов, азотемия, ацидоз	Гипостатура, отсутствие или недоразвитие вторичных половых признаков, снижение показателей роста и массы тела
Азотемия (уремия)	Задержка азотистых метаболитов в крови из-за снижения фильтрации, усиленный катаболизм, накопление в крови средних молекул	Астения, анорексия, психоневрологические расстройства, гастроэнтероколит, перикардит
Анемия	Дефицит белка, железа, эритропоэтинов, остеопатия	Бледность, вялость, слабость, дистрофические изменения в органах, анемический шум
Водно-электролитный дисбаланс	Гломерулотубулярный дисбаланс, внутрипочечные нарушения транспорта электролитов, усиленный катаболизм	Клинические симптомы в зависимости от превалирования гиперкалиемии, гипокальциемии, гипонатриемии, отечный синдром
Нарушение равновесия кислот и оснований (метаболический ацидоз)	Нарушения фильтрации, аммио- и ацидогенеза, истощение щелочного резерва	Тошнота, рвота, проявления компенсаторной деятельности органов дыхания
АГ	Усиленная продукция ренина, угнетение продукции простагландинов, водно-электролитный дисбаланс	Головная боль, гипертонические кризы, ретинопатия
Остеодистрофия	Нарушение продукции активных метаболитов витамина D, гиперпаратиреоз	Боли в костях, рентгенологически и морфологически обнаруживаемые изменения костей
ДВС-синдром	Нарушение тромбообразования, реологических свойств крови	Геморрагические проявления в различных тканях и органах
Иммунодефицитные состояния	Белковый дефицит, гормональный дисбаланс, нарушение иммунологического гомеостаза	Частые бактериальные и вирусные инфекции, септические осложнения, предрасположенность к опухолевым процессам

В последнее время наибольшее признание в мире получила концепция Национального фонда заболеваний почек США (The National Kidney Foundation – NKF), изложенная в «Программе исследований исхода заболеваний почек Национального фонда заболеваний почек» (The National Kidney

Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative – NKF-K/DOQI) в 2002 г.

В основе концепции NKF-K/DOQI лежит понятие о *хронической болезни почек (ХБП)* как постепенно прогрессирующем заболевании, рано или поздно приводящем к снижению и утрате функции почек. Термин ХБП объединяет весь спектр хронических заболеваний почек, начиная от ранних стадий и заканчивая терминальной ПН. Такой подход является исключительно важным, так как любое хроническое заболевание почек прогрессирует с развитием ХПН, однако на начальной стадии могут не определяться признаки снижения почечных функций, и больные зачастую не знают о наличии у них заболевания почек, особенно протекающего латентно, пока не разовьется терминальная ПН. Понятие ХБП шире понятия ХПН и включает его в себя.

ХБП констатируется у пациента при наличии 1 из 2 критериев:

1. Повреждение почек отмечается на протяжении 3 мес. и более и проявляется изменениями в анализах крови или мочи, *и/или* нарушениями, выявленными визуализирующими методами, *и/или* нарушениями, обнаруженными при биопсии почки. СКФ при этом может быть сниженной или оставаться нормальной.

2. Снижение СКФ до 60 мл/мин/1,73 м² и менее на протяжении 3 мес. и более даже при отсутствии других признаков повреждения почек.

В основу классификации ХБП положена СКФ, определяемая расчетными методами по клиренсу эндогенного креатинина в пересчете на стандартную поверхность тела (1,73 м²). В зависимости от СКФ выделены 5 стадий ХБП, действия врача разработаны для каждой стадии (табл. 3.8).

Таблица 3.8. NKF-K/DOQI классификация ХБП (2002)

Стадия ХБП	Стадия ХПН	Описание	СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Действия
I	–	Поражение почек с нормальной или повышенной СКФ	≥90	Диагностика и лечение; лечение сопутствующих заболеваний; замедление прогрессирования нефропатии и сердечно-сосудистых заболеваний
II	I	Поражение почек с незначительным снижением СКФ	60–89	Оценка прогрессирования ХБП
III	II	Умеренное снижение СКФ	30–59	Выявление и лечение осложнений
IV	III	Значительное снижение СКФ	15–29	Подготовка к заместительной терапии – диализу или трансплантации почки
V	IV	Терминальная ПН	<15	Заместительная терапия

Значения СКФ, определяющие стадию ХБП, справедливы для детей старше 2 лет и взрослых. Расчет СКФ у детей до 17 лет производится по формуле Шварца:

$$\text{Отн}_{\text{Скр}} = [\text{рост (см)} \cdot k / P_{\text{кр}} (\text{мг/дл})]; \text{ или}$$

$$\text{Отн}_{\text{Скр}} = [\text{рост (см)} \cdot k \cdot 88,5 / P_{\text{кр}} (\text{мкмоль/л})],$$

где $\text{Отн}_{\text{Скр}}$ – относительный клиренс эндогенного креатинина в мл/мин, $P_{\text{кр}}$ – концентрация креатинина в плазме, k – коэффициент, равный 0,55 для детей обоего пола до 13 лет, 0,55 – для девушек до 18 лет, 0,7 – для юношей до 18 лет.

Постановка диагноза «ХБП» требует от врача не только этиопатогенетического лечения заболевания, но и осуществления мер по замедлению прогрессирования нефропатии в терминальную ПН (нефропротективная стратегия). Нефропротективные мероприятия включают в себя борьбу с внутриклубочковой и системной АГ, коррекцию липидных нарушений, снижение уровня протеинурии, улучшение микроциркуляции и реологических свойств крови. Также особое внимание должно уделяться профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений, коррекции метаболических сдвигов (СД, нарушения фосфорно-кальциевого обмена и др.), нормальному росту и развитию ребенка, профилактике анемии.

ГЛАВА IV. ВРОЖДЕННЫЕ И НАСЛЕДСТВЕННО ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

О.Л. Чузунова, А.И. Сафина, М.В. Шумихина

Врожденные и наследственно обусловленные заболевания почек являются наиболее частой причиной развития ХПН в детском возрасте.

Большинство генетически детерминированных заболеваний почек клинически проявляется преимущественно на 1-м году жизни ребенка – манифестируют антенатально, в период новорожденности или на протяжении первых 12 месяцев жизни.

Определение

Врожденными заболеваниями мочевой системы называют такие состояния, которые существуют с рождения ребенка и являются результатом нарушения процессов развития зародыша. Данная группа включает в себя также врожденные нарушения мембранного транспорта различных веществ в почечных канальцах. При поражении почек принято говорить о врожденных нефропатиях, при поражении мочевыводящих путей – о врожденных уропатиях.

К наследственным относятся аномалии, возникающие в результате мутаций, происходящих на генном или хромосомном уровне.

Гипоплазия почек представляет собой врожденное уменьшение органа в размерах, превышающее 2 сигмальных отклонения от нормы.

При **дисплазиях** отмечаются нарушения на тканевом уровне, которые характеризуются изменениями в первичной структуре почечной ткани в связи с персистированием эмбриональных элементов. Морфологическим критерием дисплазии является наличие очагов мезенхимы, примитивных клубочков, канальцев и протоков. Термин «дисплазия» скорее гистологический, так как отражает нарушение дифференцировки метанефроса с сохранением во всей почке или отдельных ее участках примитивных структур (например, наличие метапластического хряща). Следовательно, дисплазия почки – это проявление незавершенности процесса дифференциации почечных структур, остановка эмбриофетального морфогенеза почки на одном из его этапов или порочное направление дифференциации. Диагноз подтверждается данными биопсии или аутопсии.

Важным отличительным признаком почечной дисплазии является то, что она относится к врожденным, а не наследственным порокам развития. Может быть одно- и двусторонней.

Рубрикация в МКБ-10

Часто встречающиеся врожденные и наследственно обусловленные заболевания почек в МКБ-10 классифицируются следующим образом:

- N13 Обструктивная уропатия и рефлюкс-уропатия
- N13.0 Гидронефроз с обструкцией
- N13.7 Уропатия, обусловленная ПМР
- N13.9 Обструктивная уропатия и рефлюкс-уропатия неуточненная
- Q61.1 Поликистоз почки, детский тип
- Q61.3 Поликистоз почки неуточненный
- Q61.4 Дисплазия почки
- Q61.5 Медуллярный кистоз почки
- Q61.8 Другие кистозные болезни почек
- Q61.9 Кистозная болезнь почек неуточненная
- Q62.0 Врожденный гидронефроз
- Q62.8 Другие уточненные врожденные аномалии почки

Эпидемиология

Врожденные пороки развития ОМС встречаются примерно у 5% новорожденных.

Профилактика

Эхография является наиболее точным методом в определении аномалий мочеполовой системы у плода. В последние годы УЗИ беременным все чаще проводят не для оценки соматического развития плода, а как способ пренатальной диагностики пороков развития органов и систем, который является веским аргументом для антенатального лечения или прерывания беременности. Пренатальное наблюдение за плодом включает в себя ультразвуковую диагностику патологии и определение наличия олигогидроамниона. Проведение УЗИ ОМС возможно с 15-й недели внутриутробной жизни, когда уже можно определять почки, околоплодную жидкость. Плод начинает продуцировать мочу уже с 13-й недели гестации. Мочевой пузырь становится видимым на УЗИ на 15–18-й неделе гестации. С помощью УЗИ возможно антенатальное распознавание тяжелой почечной дисплазии в 80% случаев, однако некоторые изменения ОМС, например клапаны задней уретры, могут быть не выявлены при проведении пренатального УЗИ до 26-й недели гестации. Степень маловодия коррелирует с тяжестью обструкции ОМС. С помощью УЗИ определяют только вторичные по отношению к обструкции изменения вышележащих отделов мочевыводящих путей. Дисплазия развивается, если обструкция появляется до 20-й недели гестации. Препятствие, возникающее после 20-й недели гестации, может привести к гидронефрозу и другим аномалиям развития паренхимы.

Основной стратегической задачей курации пациентов с расширением ЧЛС, выявленным во внутриутробном периоде, является динамическое наблюдение в неонатальном и грудном периодах с целью выяснения характера пиелозктазии, профилактики присоединения мочевой инфекции, развития нефросклеротических процессов и ПН.

Обструктивные уропатии относятся к наиболее часто выявляемым порокам ОМС, они составляют до 50% всех пренатально диагностируемых врожденных пороков развития выделительной системы. При селективном ультразвуковом скрининге беременных группы риска частота этих пороков составляет в среднем 34:1000. Около 1% новорожденных имеет пренатально диагностированную гидронефроз или значительную дилатацию почечных лоханок. Расширение лоханки почки плода во II триместре беременности более 4 мм при измерении в поперечной плоскости сканирования считается **пиелозктазией**, хотя почти в 70% случаев пренатально выявленные пиелозктазии не являются истинной обструктивной уропатией, а с большой вероятностью связаны со структурно-функциональной незрелостью ОМС плода и новорожденного. Они характеризуются стабильной эхографической картиной, без нарастания пиелозктазии и без истончения паренхимы. *Однако в случае нарастания пиелозктазии, сопровождающегося уменьшением паренхимы почки, необходимо срочное полное нефроурологическое обследование для решения дальнейшей тактики лечения, в том числе оперативной.* Для дифференциальной диагностики пиелозктазии и гидронефроза рекомендуется проводить диуретическую УЗИ, реносцинтиграфию и доплерографию интратренальных сосудов с определением индекса резистентности внутрпочечных сосудов. Необходимо раннее направление детей в специализированное хирургическое отделение, не допуская у них развития воспалительного процесса. *Показанием к оперативному лечению в раннем возрасте являются все виды обструктивных уропатий, приводящие к задержке созревания почечной ткани, развитию вторичного пиелонефрита, который может способствовать возникновению уросепсиса.*

Пороки развития

Нарушение развития почки в процессе эмбриогенеза выражается различными аномалиями их расположения (дистопии), взаимоотношения, формы, количества; аномалиями почечной паренхимы, ЧЛС и сосудов почек.

Классификация кистозных заболеваний почек и врожденных пороков развития ОМС (2010) включает:

1. Поликистозные заболевания почек
 1. Аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек:
 - классическая форма (у новорожденных, детей до 1 года – инфантильная);
 - детский тип с фиброзом печени.
 2. Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек:

- классическая форма (у взрослых);
 - форма с ранней манифестацией в детском возрасте.
3. Доброкачественная кистозная болезнь почек.
 4. Гломерулярная кистозная болезнь почек:
 - А. Семейный гломерулокистоз:
 - с гипоплазией почек с UROM-мутацией;
 - с HNF1B-мутацией.
 - Б. Наследственный гломерулокистоз:
 - с АДПКД/АРПКД/в комплексе туберозного склероза.
 - В. Синдромальный ненаследственный гломерулокистоз.
 - Г. Спорадический гломерулокистоз.
 - Д. Приобретенный гломерулокистоз.
- II. Врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей
1. Агенезия и дисплазия почек:
 - А. Агенезия:
 - спорадическая: одно- или двусторонняя;
 - синдромальная;
 - несиндромальная, множественные врожденные пороки развития.
 - Б. Дисплазия:
 - спорадическая: одно- или двусторонняя;
 - синдромальная;
 - несиндромальная, множественные врожденные пороки развития;
 - наследственная адисплазия.
 - В. Гипоплазия почек:
 - простая гипоплазия: одно- или двусторонняя;
 - олигомеганефроническая гипоплазия;
 - сниженная генерация нефронов («кортикальная гипоплазия»);
 - сниженное число нефронов (недоношенные и рожденные с низким весом с риском формирования АГ).
 - Г. Аномалии формы, положения и числа:
 - ротация почек;
 - почечная эктопия;
 - слившиеся почки;
 - добавочные почки;
 - в сочетании с А, Б или Д.
 - Д. Аномалии мочеточников и мочеиспускательного канала:
 - аномалии пиелоуретерального сегмента;
 - удвоение мочеточника/раздвоение;
 - пузырно-мочеточниковый рефлюкс;
 - первичный мегауретер;
 - эктопия мочеточника;
 - задний клапан уретры;
 - в сочетании с А, Б или В.
- III. Тубулоинтерстициальные синдромы ± кисты:
1. Почечная тубулярная дисгенезия:

- аутосомно-рецессивная;
 - вторичная трансфузия;
 - иАПФ.
2. Нефронофтиз, тип 1–6.
 3. Медуллярная кистозная болезнь:
 - тип 1;
 - тип 2/ювенильная гиперурикемическая нефропатия.
 4. Синдром Барде–Бидля, тип 1–12.

- IV. Кистозные неоплазмы и неопластические кисты:
1. Кистозная нефрома.
 2. Кистозная частично дифференцированная нефробластома.
 3. Смешанная эпителиальная и стромальная опухоль.
 4. Мультилокулярная кистозная почечно-клеточная карцинома.
 5. Тубулокистозная почечно-клеточная карцинома.
 6. Болезнь Гиппеля–Линдау.
 7. Лимфангиома/почечная гигрома.
- V. Смешанные кисты:
1. Простая кортикальная киста.
 2. Губчатая почка.
 3. Локализованная почечная кистозная болезнь.
- Классификация нефро- и уропатии при анатомических аномалиях почек выглядит следующим образом:
- количественные (агенезия, аплазия, добавочная почка, удвоение);
 - позиционные (дистопия, нефроптоз, ротация);
 - нарушение формы (подковообразная, L- и S-образные почки);
 - изменения мочеточников, мочевого пузыря и уретры (количества, калибра, формы);
 - изменения почечных сосудов (артериальных, венозных, лимфатических);
 - нарушение иннервации ОМС нередко с синдромом нейрогенного мочевого пузыря.

Аномалии расположения

Аномалии расположения проявляются гомолатеральной (торакальной, поясничной, подвздошной и тазовой) или гетеролатеральной (перекрестной) дистопией почки. При торакальной дистопии почка обычно входит в состав диафрагмальной грыжи. Мочеточник при этом удлиннен, почечная артерия отходит от грудной части аорты. При поясничной дистопии почечная лоханка несколько повернута кпереди и находится на уровне IV поясничного позвонка; почечная артерия отходит от аорты выше ее бифуркации. Подвздошная дистопия почки характеризуется более выраженной ротацией почечной лоханки кпереди и расположением ее на уровне V поясничного – I крестцового позвонков. Почечные артерии отходят от общей подвздошной артерии или от брюшной части аорты на уровне ее бифуркации. При тазо-

вой дистопии почка располагается по средней линии позади и несколько выше мочевого пузыря. Сосуды рассыпного типа являются ветвями общей подвздошной или внутренней подвздошной артерий. Гетеролатеральная (перекрестная) дистопия характеризуется смещением почки на противоположную сторону.

В клинической картине, обусловленной аномальным расположением органа, ведущим симптомом является боль, возникающая при перемене положения тела, физическом напряжении, метеоризме.

Диагноз устанавливают с помощью УЗИ почек, экскреторной урографии, КТ.

Дистопия почек может осложняться развитием пиелонефрита. Лечение обычно консервативное, при развитии гидронефроза требуется оперативное вмешательство.

Аномалии взаимоотношения и формы

Аномалии взаимоотношения и формы (сращенные почки) подразделяют на симметричные (подковообразная и галетообразная почки) и асимметричные (S-, L- и I-образные почки) формы сращения.

Основным клиническим признаком подковообразной почки является симптом Мартынова–Ровсинга – возникновение болей при разгибании туловища, обусловленных давлением перешейка подковообразной почки на нервные сплетения аорты.

Подковообразную почку иногда можно выявить при глубокой пальпации живота как плотное малоподвижное образование. При обследовании рекомендовано проведение УЗИ ОМС, экскреторной урографии, КТ, ангиографии, реносцинтиграфии. Оперативное вмешательство показано при развитии гидронефроза.

Асимметричные формы сращения характеризуются соединением почек противоположными полюсами. Продольные оси почек, сросшихся в виде латинских букв S и I, параллельны, а при L-образной почке – перпендикулярны друг другу.

Аномалии количества

Аномалии количества чаще всего встречаются в форме удвоения почек. Удвоение почки бывает полным и неполным. Для полного удвоения характерно наличие двух собирательных систем почки, каждая из которых имеет изолированное кровоснабжение. При неполном удвоении почки кровоснабжение ее обеих половин осуществляется одним сосудистым пучком. Мочеточники, отходящие от почечных лоханок удвоенной почки, впадают в мочевой пузырь раздельно (полное удвоение) либо сливаются в один ствол. Аномалия диагностируется обычно при обследовании по поводу развивающихся осложнений.

Мальформация почечной паренхимы

В данный раздел включены: агенезия, аплазия, гипоплазия и кистозные аномалии, а также наличие добавочной почки.

Агенезия почки – результат отсутствия закладки органа в процессе эмбриогенеза. При односторонней агенезии почки, как правило, отсутствуют соответствующие мочеточник и половая железа. Единственная почка обычно гипертрофирована и полноценна в функциональном отношении. Подозрение на агенезию почки возникает при пальпации увеличенной безболезненной почки. По данным цистоскопии выявляется наличие лишь одного мочеточникового устья; аортографии – отсутствие почечной артерии.

Аплазия почки – тяжелая степень недоразвития почечной паренхимы, нередко сочетающаяся с отсутствием мочеточника. Почка представлена фибролипomatозной тканью, иногда с небольшим количеством функционирующих нефронов. Обычно аплазия почки не проявляется клинически и распознается при обследовании по поводу заболеваний противоположной почки. Может развиваться АГ.

Классификация аномалии формирования почечной ткани следующая:

I. С дефицитом паренхимы:

- нормонефроническая гипоплазия;
- олигомеганефроническая гипоплазия.

II. С нарушением структуры паренхимы:

1. Бескистозные формы дисплазии:

- гипопластическая дисплазия (простая тотальная дисплазия);
- простая очаговая дисплазия;
- сегментарная дисплазия;

2. Кистозные формы дисплазии:

- медулярная кистозная болезнь (нефронофтиз Фанкони);
- мультикистозная дисплазия;
- поликистоз почек (детский и взрослый типы);
- микрокистоз почек (финский тип врожденного нефротического синдрома);
- очаговые кисты;
- губчатая почка.

Гипоплазированная почка макроскопически выглядит как уменьшенный в размерах нормально сформированный орган. Гистологически имеются изменения, позволяющие выделить простую гипоплазию, гипоплазию с олигонефронией и гипоплазию с дисплазией. При простой гипоплазии определяется уменьшенное число почечных чашечек и нефронов. При гипоплазии с олигомеганефронией выявляется сочетание уменьшенного количества почечных клубочков с увеличением их размера, фиброз интерстициальной ткани, расширение почечных канальцев. При гипоплазии с дисплазией на фоне уменьшенного количества нефронов наблюдается разрастание соединительной ткани, включение эмбриональных структур.

Односторонняя гипоплазия может клинически себя никак не проявлять, однако часто осложняется развитием пиелонефрита и нефрогенной АГ. При выраженной двусторонней гипоплазии у детей уже в раннем возрасте развивается терминальная ХПН, требующая проведения двусторонней нефрэктомии с последующей трансплантацией почки.

Олигомеганефроническая гипоплазия – вариант почечного дизэмбриогенеза, представляет собой всегда двустороннюю гипоплазию с самопроизвольным уменьшением числа функционирующих нефронов и развитием ХПН.

Заболевание связано с тератогенным воздействием на 14–20-й неделе беременности и не является наследственным. Наряду с уменьшением числа нефронов имеет место увеличение их размеров в 2–2,5 раза, объема – в 7–10 раз.

Клинические проявления могут возникать уже на первом году жизни в виде рвоты, дегидратации и лихорадки, задержки в нарастании массы тела. С возрастом прогрессирует АГ. В 2–3 года развиваются полиурия и полидипсия. По мере прогрессирования заболевания в раннем возрасте нарастают симптомы ХПН.

Окончательный диагноз выставляется после гистологического исследования почечного биоптата.

Лечение – симптоматическое с последующим проведением программного гемодиализа и трансплантации почки.

Прогноз неблагоприятный (в случае отсутствия трансплантации почки).

Кистозные аномалии паренхимы представлены различными по локализации и количеству кист вариантами. Кисты разделяют на гломерулярные, тубулярные и экскреторные. Гломерулярные кисты не имеют связи с почечными канальцами, приводят к раннему развитию ПН. Тубулярные кисты образуются из извитых почечных канальцев, а экскреторные – из собирающих почечных трубочек (табл. 4.1).

Характеристики врожденного нефротического синдрома финского типа (микрокистоз почек) представлены в таблице 4.2.

В последние годы разработана методика ведения детей с микрокистозом почек с применением высококалорийной и высокобелковой диеты на фоне проведения диализа. В возрасте 10–12 мес., когда масса ребенка достигает 10 кг, ему проводят двустороннюю нефрэктомию и почечную трансплантацию (чаще родственную).

Поликистозная болезнь почек – наследственная нефропатия, связанная с мутацией генов, определяющих структуру почечных канальцев в их эмбриональном развитии, проявляющаяся образованием кист в почечной паренхиме, увеличение которых ведет к склерозированию ткани почек и развитию ХПН. Различают аутосомно-доминантную поликистозную болезнь почек – «взрослый тип поликистозной болезни», основные клинические проявления которой чаще возникают во взрослом состоянии (хотя могут проявляться и у детей раннего возраста), и аутосомно-рецессивную поликистозную болезнь почек – «детский тип поликистозной болезни»,

Таблица 4.1. Кистозные дисплазии почек

Кистозные заболевания	Тип наследования	Локализация кист (рис. 4.1)
Поликистоз: • детский тип; • взрослый тип	АР АД	В основном кортикальная В основном кортикальная
Мультикистозная дисплазия	Спорадически	Все слои почки
Медуллярная болезнь (нефронофтиз Фанкони)	АР	В мозговом слое
Губчатая почка	АР	В области пирамид
Микрокистоз (финский тип врожденного нефротического синдрома)	АР	Проксимальные канальцы
Очаговые кисты: • солитарная; • лоханочная; • окололоханочная	Спорадически Спорадически Спорадически	Над поверхностью почки Дивертикул расширенной лоханки У почечного синуса

Примечание: АД – аутосомно-доминантный, АР – аутосомно-рецессивный.

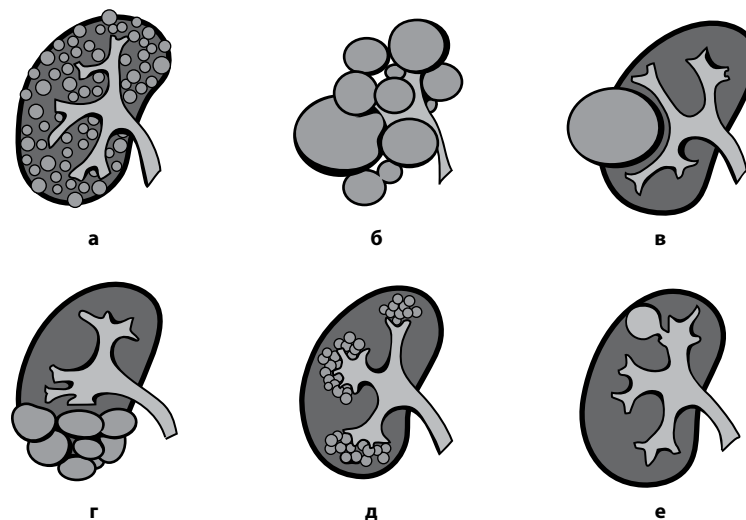
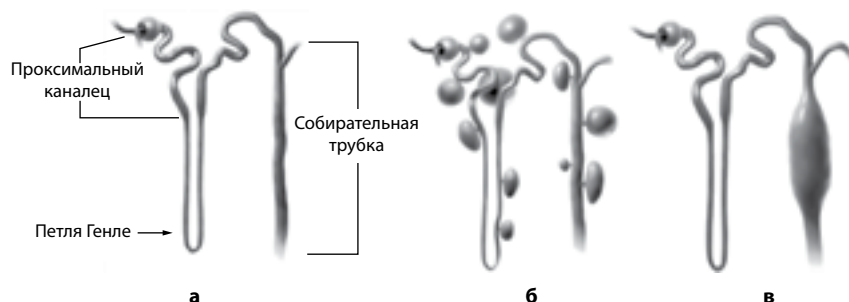


Рис. 4.1. Схематическое изображение различных видов кистозных аномалий почек (серым цветом показана ЧЛС): а – поликистоз; б – мультикистоз; в – солитарная киста; г – мультилокулярная киста; д – губчатая почка; е – чашечковый дивертикул в верхнем полюсе почки, сообщающийся с ЧЛС.

которая начинается с первого года жизни ребенка. В зависимости от типа наследования поликистоз почек имеет различия в происхождении кист (рис. 4.2).

Таблица 4.2. Врожденный нефротический синдром финского типа

Характеристика	Описание
Тип наследования	Аутосомно-рецессивный
Частота	1 на 10 000 новорожденных (в Финляндии)
Генетический дефект	Мутация гена NPHSI, локализованного на хромосоме 19q13.1. Этот ген кодирует трансмембранный рецептор молекулы клеточной адгезии – нефрин. Нефрин играет специфическую роль в скреплении подоцитов и ГБМ
Морфология	Четкообразная дилатация (псевдокистоз) проксимальных канальцев. В дальнейшем развивается интерстициальный фиброз, лимфоцитарная инфильтрация, прогрессирующий склероз почечных клубочков
Клиническая картина	Течение беременности у матери тяжелое, с токсикозом. В сыворотке крови беременной – высокое содержание α -фетопротейна. Крупная плацента. Массивные отеки у плода. Стероид-резистентный нефротический синдром с рождения (выраженные отеки, массивная протеинурия, гипопропротеинемия, диспротеинемия, гиперлипидемия)
Прогноз	Развитие ХПН в возрасте до 1 года. Причиной смерти большинства детей в возрасте 3–7 мес. являются сопутствующие инфекции или уремия
Лечение	Парентерально альбумин, ранняя нефрэктомия и трансплантация почки. Лечение гормонами и цитостатиками неэффективно

**Рис. 4.2.** Различия в происхождении кист при поликистозе почек (Wilson P.D., 2004): а – нормальный нефрон; б – расположение кист при аутосомно-доминантном варианте поликистоза почек; в – расположение кист при аутосомно-рецессивном типе.

Клиническая картина аутосомно-рецессивного и аутосомно-доминантного типов поликистозной болезни почек представлена в таблице 4.3.

I. Аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь – наследственная нефропатия, развивающаяся в связи с мутацией генов, определяющих

Таблица 4.3. Дифференциально-диагностические признаки аутосомно-рецессивного и аутосомно-доминантного типов поликистозной болезни почек

Аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек	Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек
<ul style="list-style-type: none"> Олиго-/ангидроамнион (20 нед.) Пери-/неонатальный период: респираторный дистресс-синдром Массивные, симметрично увеличенные почки (бобовидные). Гранулярная структура «соль с перцем», небольшие кисты <2 мм, с возрастом увеличиваются Фиброз печени с гиперплазией желчного протока, портальный фиброз Портальная гипертензия Редко фиброз поджелудочной железы Повышение АД в неонатальном периоде у 80% Перинатальная смертность 30–50% 	<ul style="list-style-type: none"> Начало в 30–50 лет (2% в детстве): АГ, протеинурия, гематурия, ХБП Кисты различных размеров в корковом и мозговом веществе, с возрастом увеличиваются Кисты печени (часто у взрослых, редко у детей), иногда врожденный фиброз печени Кисты поджелудочной железы Аневризмы аорты – 8–15% Терминальная ХПН у ~50% в возрасте 60 лет Средний возраст терминальной ХПН в популяции 53 года (ген PKD1) и 69 лет (ген PKD2)

щих в эмбриональный период несвоевременное соединение секреторного и экскреторного отделов нефрона, и образованием кист в собирательных канальцах. Проявляется, как правило, на первом году жизни ребенка. Раннее развитие терминальной ХПН требует проведения заместительной почечной терапии зачастую уже с периода новорожденности (табл. 4.4).

В настоящее время известно, что заболевание может проявляться в значительно старшем возрасте, в котором часто преобладают изменения со стороны печени в виде ее фиброза (табл. 4.5).

Деление аутосомно-рецессивной поликистозной болезни на 4 группы – перинатальную, неонатальную, инфантильную, ювенильную – основывается на возрасте проявления, размерах почек, клинической картине и количестве расширенных собирательных канальцев. Наиболее тяжелые проявления наблюдаются в **перинатальной** группе. У этих пациентов заболевание распознается ближе к дате родов и характеризуется резким увеличением размеров почек и тяжелым поражением легких и почек. Примерно 90% канальцев расширены. Летальность на первой неделе жизни приближается к 100%. Заболевание в **неонатальной** группе протекает несколько мягче, и в процесс вовлекаются около 60% канальцев. Заболевание у данной группы детей проявляется на первом месяце жизни, смерть от почечной недостаточности наступает в течение первого года жизни. **Инфантильная** форма заболевания характеризуется вовлечением 25% канальцев, проявлением болезни к 3–6 мес. жизни, развитием почечной недостаточности и портальной гипертензии. **Ювенильная** форма характеризуется минимальным вовлечением почек (поражено около 10% канальцев), болезнь проявляется портальной гипертензией между 6 мес. и 5 годами жизни. Такое разделение пациентов на группы отражает

Таблица 4.4. Аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек

Характеристика	Описание
Тип наследования	Аутосомно-рецессивный
Частота	1 случай на 10 000–50 000
Генетический дефект	Мутация гена PKHD1, локализованного на хромосоме 6p21.1–p12. Продукт гена – фиброцистин
Морфология, патогенез	Множественные мелкие кисты в почках, нормальные нефроны практически отсутствуют, в большом проценте случаев выявляются кисты в печени, реже – в легких, селезенке и поджелудочной железе. Может наблюдаться врожденный фиброз печени, что приводит к развитию портальной гипертензии
Клиническая картина	Лицо Поттера: сплюснутый нос, западающий подбородок, эпикант, гипертелоризм, аномалии конечностей (рис. 4.3). Увеличение объема живота, олигурия. Клиническая картина определяется процентом дилатированных канальцев. Раннее развитие АГ и рецидивирующего инфекционно-воспалительного процесса в почках
Прогноз	Неблагоприятный. Пренатальный вариант – поражение >90% канальцев (продолжительность жизни – часы). Неонатальный – 60% канальцев (продолжительность жизни – месяцы). Детский – 20% канальцев (продолжительность жизни – до 10 лет) (Kher K.K. et al., 1992)
Лечение	Нефрэктомия, трансплантация почек на 1-м году жизни

**Рис. 4.3.** Лицо Поттера.**Таблица 4.5.** Клинические формы аутосомно-рецессивного поликистоза почек

Формы	Поражение собирательных протоков, %	Наличие фиброза печени	Продолжительность жизни
Перинатальная	>90	Минимальный	Часы
Неонатальная	60	Средний	Месяцы
Инфантильная	20	Умеренный	До 10 лет
Ювенильная	<10	Выраженный	До 50 и более лет

обратно пропорциональное отношение поражения почек и печени при аутосомно-рецессивной поликистозной болезни.

Следовательно, тяжелое поражение почек превалирует у очень маленьких плодов и может быть диагностировано внутриутробно. Тяжелое нарушение функции почек у больного плода ведет к снижению способности образования мочи и к маловодию. Развивается гипоплазия легких, и большинство пациентов умирают от легочной недостаточности вскоре после родов. Хотя данная группа новорожденных имеет также и почечную недостаточность, она не является непосредственной и ближайшей причиной смерти и может корригироваться пересадкой почки или диализом. Резко увеличенные в размерах почки (которые могут быть в 10–20 раз больше возрастной нормы) в дальнейшем сдавливают внутриутробно развивающиеся легкие плода и усиливают гипоплазию легких, вызванную маловодием. Маловодие считается также причиной созвездия клинических находок, известных как лицо Поттера: низко посаженные и плоские уши, короткий и низкий нос, глубокие глазные щели и микрогнатия (рис. 4.3).

Первичную диагностику проводят антенатально с 20 нед. беременности. По данным УЗИ выявляются увеличенные гиперэхогенные почки. Паренхима уплотнена, эхогенность ее неоднородно повышена, с множественными эхонегативными областями (рис. 4.4).

По результатам УЗИ почек плода, при высоком уровне α -фетопротеина и маловодии, решают вопрос о целесообразности прерывания беременности. Сочетание с маловодием, пустым мочевым пузырем и легочной гипоплазией на фоне внутриутробной гипотрофии указывает на максимальную степень внутриутробного повреждения и служит показанием к прерыванию беременности на любом сроке гестации (рис. 4.5, 4.6).

Решение принимают родители ребенка, ознакомившись с заключением консилиума врачей.

В последние годы в случае выявления у ребенка аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек с первых месяцев жизни применяется программный диализ с последующей родственной почечной трансплантацией при достижении ребенком массы 10 кг и длины 70 см.

В семьях, имеющих больного ребенка, необходимо проводить пренатальную диагностику с помощью молекулярно-генетического анализа –



Рис. 4.4. Ультразвуковая картина почек ребенка с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек (неонатальный вариант). Почки резко (почти в 2 раза) увеличены в размерах: левая – 90×40 мм, правая – 89×48 мм. Паренхима почек уплотнена, эхогенность паренхимы неоднородно повышена с множественными эхонегативными областями («соль с перцем»).

исследование гена фиброцистина. Наиболее частые мутации в экзонах – 3, 16, 32, 36, 57, 58, 61.

II. Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек обычно диагностируется у детей старшего возраста и взрослых, но может выявляться и у детей в неонатальном периоде (табл. 4.6).

Ультразвуковая картина ребенка с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек представлена на рисунке 4.7.

По данным УЗИ почек определяются почки больших размеров с нечеткими контурами. Паренхима резко уменьшена в объеме (до 1–2 мм), структура ткани представлена кистозными образованиями различного диаметра с гиперэхогенными стенками.

Прогноз зависит от времени клинических проявлений болезни и выраженности осложнений. Основные осложнения в виде АГ и гематурии свойственны пациентам зрелого возраста.

Специфического лечения не существует. При развитии терминальной ХПН основным методом лечения является заместительная терапия в виде диализа и почечной трансплантации.

Показания к исследованию генов полицистина 1 и 2:



Рис. 4.5. Фотография ребенка В., 8 сут. жизни, с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек.



Рис. 4.6. Макропрепарат почек и печени ребенка В., 1,5 мес., с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек.

Таблица 4.6. Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек

Характеристика	Описание
Тип наследования	Аутосомно-доминантный
Генетический дефект	16p13.3–p13.12. Мутации в генах PKD1 и PKD2, кодирующих белки полицистин 1 и 2
Морфология, патогенез	В основе заболевания лежит своевременное, но неправильное соединение в период внутриутробного развития прямых и извитых канальцев, вследствие чего нарушается отток первичной мочи из проксимальных канальцев, в результате происходит кистообразование. Микроскопически определяются кисты разных размеров, но имеются и нормальные нефроны
Клиническая картина	Проявляется обычно после 10–20 лет, но может встречаться и у новорожденных. У детей часто протекает бессимптомно. Возможно присоединение инфекции и развитие АГ
Прогноз	ХПН, требующая трансплантации почек, развивается обычно после 30 лет



Рис. 4.7. Ультразвуковая картина почек ребенка с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек (взрослый вариант).

- при проведении трансплантации почки от клинически здорового родственника пациента с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек при сомнительном УЗИ или возраст донора менее 30 лет;
- пренатальная диагностика в семьях с ранней манифестацией клинических симптомов аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек;
- для определения риска передачи мутации потомкам пациенту с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек без семейного анамнеза заболевания.

III. Нефронофтиз Фанкони и медуллярная кистозная болезнь объединены сходством морфологической и клинической картины, различаясь лишь типом наследования и сроком начала заболевания. В обоих случаях обнаруживают утолщение и разрушение базальных мембран почечных канальцев, лимфоцитарную инфильтрацию интерстициальной ткани, атрофию и расширение дистальных канальцев. Со временем развивается интерстициальный фиброз и формируются кисты – главным образом на границе коркового и мозгового вещества почек. Выделяют три формы нефронофтиза, все они имеют аутосомно-рецессивный тип наследования. Средний возраст развития ХПН – 13–19 лет. Медуллярная кистозная болезнь наследуется аутосомно-доминантно, ХПН наступает в зрелом возрасте.

Таблица 4.7. Медуллярная кистозная болезнь и нефронофтиз Фанкони

Характеристика	Описание
Тип наследования	Аутосомно-рецессивный (при нефронофтизе) или аутосомно-доминантный (при медуллярной кистозной болезни)
Патогенез	Мутации генов NPHP1, NPHP2, NPHP3 при нефронофтизе; мутация в гене MCKD1 при медуллярной кистозной болезни
Морфология	Почки обычно уменьшены в размере с мелкозернистой поверхностью, часто – эмбриональная дольчатость. На разрезе корковое вещество истончено, мозговой слой широкий из-за обилия кист; клубочки, интерстиций склерозированы, кистозное расширение собирательных трубочек в мозговом слое
Лабораторные и инструментальные данные	Кровь: Ca ²⁺ ↓; K ⁺ ↓; Na ⁺ ↓; анемия. Общий анализ мочи: гипоизостенурия (p<1010), незначительная протеинурия, мочевого осадок скудный. УЗИ: кисты в почках не определяются. Диагностика – биопсия почек
Клиническая картина	Полиурия, полидипсия выявляются к 5–6 годам, задержка физического развития, анемия, длительно АД остается нормальным, признаки вторичного гиперпаратиреоза и остеодистрофия после развития ХПН
Прогноз	Терминальная ХПН развивается к 10–14 годам. Рекомендована трансплантация почек

Для обоих заболеваний характерны полиурия и полидипсия, анемия и прогрессирующее развитие терминальной ХПН, а микроскопически при уменьшенном размере почек – наличие кист в кортико-медуллярной зоне.

При динамическом наблюдении за ребенком в первые годы жизни у него могут быть по данным УЗИ нормальные размеры почек. С возрастом, по мере появления полиурии и полидипсии, отмечается уменьшение размеров почек за счет истончения коркового вещества. Ребенок начинает отставать в росте и развитии. Подтверждается диагноз морфобиоптически – наличие выраженных тубулоинтерстициальных изменений и кист в медуллярном слое почек, в собирательных трубочках и дистальных канальцах.

Специфического лечения нефронофтиза нет. До развития терминальной ХПН рекомендуется посиндромная консервативная терапия. Прогноз зависит от своевременности диагноза, проведения заместительной терапии и почечной трансплантации (табл. 4.7).

IV. Мультикистозная дисплазия – аномалия, при которой обычно одна почка замещена кистами и полностью лишена паренхимы. Мочеточник при этом отсутствует или является рудиментарным. Двусторонняя мультикистозная дисплазия почки несовместима с жизнью. При одностороннем поражении показанием к нефрэктомии служит прогрессирующий рост кист (размеры образования в 4 года более 8 см) и наличие злокачественной АГ.

V. Солитарная киста – одиночное кистозное образование, исходящее из паренхимы почки и выступающее над ее поверхностью. Решающее

значение в диагностике кист принадлежит ультразвуковым и контрастным методам исследования. Лечение при больших кистах – оперативное, заключающееся во вскрытии и иссечении стенок кисты. При небольших размерах кисты показана пункция солитарной кисты с последующим наполнением ее склерозирующим раствором.

VI. Губчатая почка – двусторонний врожденный порок развития почек (хотя в литературе встречаются единичные описания односторонней губчатой почки), который характеризуется неравномерным (в виде псевдокист и дивертикулов) расширением большинства собирательных трубочек почечных пирамидок. Возникает в результате избыточного расширения отдельных участков отростков протока метанефроса при соединении с метанефрогенной бластемой. Почечные клубочки и ЧЛС развиты нормально. Расширенные собирательные трубочки выстланы кубическим эпителием с участками многослойного плоского и многорядного эпителия; в просвете часто находят камни. Неосложненная губчатая почка лечения не требует. При выявлении конкрементов, нарушающих отток мочи из почки, показано хирургическое лечение.

ГЛАВА V. ГЛОМЕРУЛЯРНЫЕ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Э.К.Петросян

Гломерулопатии – заболевания с преимущественным первичным поражением клубочков почек различной этиологии и патогенеза.

По этиологии все гломерулопатии можно разделить на приобретенные и наследственные, по характеру патологического процесса – на воспалительные (гломерулонефрит) и дистрофические (амилоидоз, диабетический гломерулосклероз).

Наследственные заболевания клубочков можно условно разделить на две категории в зависимости от клинической картины. Большую часть составляют заболевания, связанные с нарушением структуры базальной мембраны, к которым относится синдром Альпорта и болезнь тонких базальных мембран. Реже наблюдаются заболевания, характеризующиеся проявлением либо изолированной протеинурии, либо нефротического синдрома. Последние связаны с мутацией генов, кодирующих структурные белки подоцита или других генов, ответственных за возникновение широкого спектра орфанных заболеваний с вторичными гломерулопатиями.

Классификация наследственных гломерулопатий (Gubler M. et al., 1999; с дополнениями) выглядит следующим образом:

I. Врожденный или семейный нефротический синдром:

- финский тип: врожденный микрокистозный нефротический синдром;
- французский тип: диффузный мезангиальный склероз;
- семейный стероид-резистентный нефротический синдром.

II. Наследственные нарушения ГБМ:

1. Патология IV типа коллагена:

- синдром Альпорта и его варианты;
- болезнь тонких базальных мембран;
- HANAC синдром (наследственная ангиопатия с нефропатией, аневризмой и судорогами).

2. Патология III типа коллагена:

- врожденная онихоостеодисплазия (синдром nail-patella);
- изолированная форма III типа коллагенопатии.

3. Патология β -ламинина:

- синдром Пирсона;
- изолированная форма.

III. Наследственный нефрит с тромбоцитопенией и мегалотромбоцитами:

- синдром Эпштейна–Барр;
- синдром семьи Фехтнер.

IV. Наследственные метаболические нарушения с первичным вовлечением клубочков:

- подростковый тип цистиноза;
- болезнь Фабри;
- другие лизосомальные заболевания с поражением клубочков.

V. Наследственные метаболические нарушения с вторичным вовлечением клубочков:

- СД;
- семейный амилоидоз;
- дефицит α -антитрипсина;
- различные врожденные дефициты компонентов комплемента;
- липопротеиновая гломерулопатия;
- ЛХАТ-синдром (дефицит лецитин-холестерол ацетилтрансферазы);
- семейная ювенильная мегалобластическая анемия;
- серповидно-клеточная анемия;
- синдром Алажилля.

VI. Другие наследственные гломерулопатии:

- синдром Шарко–Мари–Тута;
- наследственный акроостеоз с нефропатией;
- фибронектиновая гломерулопатия;
- митохондриальные нефропатии.

Наследственный нефротический синдром

Э.К.Петросян

Наследственный нефротический синдром – редкое заболевание, обычно характеризующееся нарушением функции почек различной степени. Вместе с тем у некоторых пациентов заболевание может протекать в виде субнефротической протеинурии. Наследственный нефротический синдром может дебютировать еще внутриутробно, вскоре после рождения (врожденный нефротический синдром) или в более позднем возрасте. В настоящее время изучен широкий спектр генов, ответственных за развитие наследственной формы нефротического синдрома, к которым относятся гены нефрина (NPHS1), подоцина (NPHS2), β -ламинина (LAMB2), опухоли Вильмса (WT1), гена PLCE1 (PLCE1) и многие другие, связанные со структурными или функциональными белками подоцита (табл. 5.1). Как правило, морфологической основой наследственного нефротического синдрома является фокально-сегментарный гломерулосклероз, проявляющийся стероид-резистентной формой.

Врожденный нефротический синдром финского типа

Врожденный нефротический синдром финского типа характеризуется аутомно-рецессивным типом наследования. В 1998 г. M.Kestila и соавт. обна-

Таблица 5.1. Гены, ответственные за развитие наследственного нефротического синдрома

	Тип наследования	Локус	Ген	Белок
<i>С ранним дебютом нефротического синдрома</i>				
Изолированный диффузный мезангиальный склероз	АР	11p13	WT1	WT1
Синдром Дениа–Драша	АД	11p13	WT1	WT1
Синдром Фрайзера	АД	11p13	WT1	WT1
Врожденный НС финского типа	АР	19q13	NPHS1	Нефрин
Рецессивный семейный НС	АР	1q25	NPHS2	Подоцин
Рецессивный НС	АР	10q23-q24	NPHS3/PLCE1	PLCE1
Синдром Пирсона	АР	3p21	LAMβ2	Ламинин β2
Синдром ногтенадколенный	АД	9q34.1	LMX1B	LMX1B
Синдром Галловея–Мовата	АР	15q25.2	WDR73	
Рецессивный НС с нейро-сенсорной тугоухостью	АР	14q24.2	?	
<i>С поздним дебютом нефротического синдрома</i>				
ФСГС1	АД	19q13	ACTN4	α-актинин 4
ФСГС2	АД	11q21-22	TRPC6	TRPC6
ФСГС3 (CD2-ассоциированный)	АД	6p12.3	CD2AP	CD2AP
<i>Митохондриальная цитопатия</i>				
Рецессивный НС	АР	4q21.23	COQ2	COQ10-дефицит
Рецессивный НС	АР	6q21	PDSS2	COQ10-дефицит
Рецессивный НС MELAS-синдром	АР	Митохондриальная	MTTL1	АТР6

Примечание: НС – нефротический синдром.

ружили ген, ответственный за развитие врожденного нефротического синдрома финского типа – NPHS1, расположенный в 19-й хромосоме (19q13.1). Он состоит из 29 экзонов. Среди финской популяции отмечаются две мутации: делеция во 2-м экзоне – Fin-major и нонсенс-мутация в 26-м экзоне – Fin-minor. Обе мутации ведут к нарушению синтеза нефрина. Среди пациентов нефинской популяции описаны более 60 различных мутаций, включая делецию, миссенс- и нонсенс-мутации в других экзонах.

Структурно нефрин представляет собой трансмембранный белок, относящийся к суперсемейству Ig с адгезивными функциями, с молекулярной массой 185 кДа, состоящий из 1241 аминокислотного остатка. Структура нефрина и местоположение его в щелевой диафрагме положили начало гипотезе о том, что гомофильное взаимодействие нефрина связывает два противоположных подоцита, формируя эту диафрагму.

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 появляется 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 демонстрирует отсутствие нефрина в щелевой диафрагме.

Пристальное изучение генетических мутаций NPHS1 позволило обнаружить врожденный нефротический синдром финского типа с более легкими формами течения.

Генетически обусловленное отсутствие синтеза нефрина у больных нефротическим синдромом финского типа формирует другую проблему, связанную с рецидивом нефротического синдрома в трансплантированной почке. Циркулирующие аутоантитела к нефрину играют важную роль в патогенезе рецидива нефротического синдрома после трансплантации.

Аутосомно-рецессивный нефротический синдром

Роль подоцина в формировании нефротического синдрома 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 семейного нефротического синдрома и в 8–20% случаях спорадически возникшего нефротического синдрома.

Описаны более 30 патологических мутаций (миссенс-мутации, нонсенс-мутации, делеции), приводящих к изменениям структуры белка. Мутация гена подоцина также была обнаружена у пациентов с врожденным и инфантильным нефротическим синдромом.

По данным исследовательских групп под руководством R.G.Ruf и S.Weber, у больных со спорадическим нефротическим синдромом гомозиготные и гетерозиготные мутации обнаруживаются в 21 и 6,4% случаев соответственно.

Другой не менее важной проблемой является возможность развития нефротического синдрома в трансплантате. Данные двух крупных исследований указывают, что возникновение нефротического синдрома у пациентов с мутациями NPHS2 редки. R.G.Ruf и соавт. зафиксировали протеину-

рию в посттрансплантационный период только у 2 (8%) из 24 пациентов с мутациями NPHS2. По данным S.Weber и соавт., среди 32 пациентов с двумя NPHS2 мутациями только у одного вновь появилась протеинурия с формированием ФСГС в трансплантате спустя 2 года после проведенной операции.

Синдром Пирсона

В 1963 г. M.Pierson с соавт. описал врожденный нефротический синдром в сочетании с аномалиями глаз в виде микрокории. Генетическая основа данного синдрома была выявлена M.Zenker и соавт., исследовавшими две близкородственные семьи с 11 потомками, имевшими аномалии глаз (микрокорию). С помощью гомозиготного картирования этих семей они смогли выявить кандидатный ген, локализованный в 3p14-p22 хромосоме, ответственный за синтез β_2 -ламинина. В настоящее время обнаружено более 10 мутантных локусов гена, клинически проявляющихся синдромом Пирсона. Морфологически синдром Пирсона характеризуется диффузным мезангиальным склерозом. В ряде случаев в сочетании с полулуниями.

β_2 -ламинин является одной из цепей сложного гетеротримерного пептида, выполняющего в разных тканях различные функции. Гетеротримерный пептид содержит три цепи ламининовых белков: α -, β - и γ -цепи. В 2005 г. была создана номенклатура ламинина, основанная на разновидности и количестве цепей, образующих молекулу; например, ламинин-521 содержит α_5 , β_2 и γ_1 цепи. 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. Генетический анализ у детей с врожденным и инфантильным нефротическим синдромом, среди которых мутация LAMB2 встречалась в 2,5%, продемонстрировал, что дебютом клинической картины синдрома Пирсона может быть изолированный нефротический синдром. Глазные нарушения возникают в более поздний период. Кроме того, микрокория не единственная форма патологии глаз, характерная для синдрома Пирсона. Описаны случаи врожденного нефротического синдрома в сочетании с катарактой и миопией, при которых находили мутации LAMB2. У части детей в возрасте от 1,3 до 4,8 лет с мутацией LAMB2 гена, которым была проведена трансплантация почки, отмечались выраженная мышечная гипотония, нарушение психомоторного развития и развитие слепоты.

Нефротический синдром, обусловленный мутацией гена PLCE1 (NPHS3)

В 2006 г. группа ученых выявила новую мутацию гена NPHS3 (PLCE1-фосфолипазы C эпсилон-1), обуславливающую развитие врожденного

и инфантильного нефротических синдромов, характеризующихся преимущественно диффузным мезангиальным склерозом. Примечательно, что в первом сообщении с описанием семей с нефротическим синдромом на фоне мутаций NPHS3, приводящих к укорочению гена, гистологическая картина характеризовалась диффузным мезангиальным склерозом. Однако в другой семье с миссенс-мутацией при морфологическом обследовании был выявлен ФСГС. Интересным фактом явилось то, что у детей с гомозиготной укороченной мутацией NPHS3 терапия ГКС в сочетании с ингибиторами кальциневрина была эффективна. В последующих исследованиях мутации в PLCE1 были выявлены в 28% всех случаев изолированного диффузного мезангиального склероза. Последние работы продемонстрировали, что нарушение функции PLCE1 является следствием различных мутаций и что у части людей мутация PLCE1 может протекать бессимптомно. Это означает, что еще предстоит выделить гены-модификаторы, взаимодействие которых приводит к развитию либо диффузного мезангиального склероза, либо ФСГС.

PLCE1 является членом семейства фосфолипазных белков, которые катализируют гидролиз полифосфоинозитов, таких как фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат (PtdIns(4,5)P₂), необходимый для производства второго посредника Ins(1,4,5)P₃ и диацилглицерола. Продукты этой реакции инициируют каскад внутриклеточных ответов, которые приводят к росту клеток, дифференцировке и экспрессии генов. 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 подоцина и нефрина уменьшается.

Мутации гена – супрессора опухоли Вильмса (WT1)

Ген WT1, кодирующий транскрипционный фактор, состоит из 10 экзонов. Для полноразмерного белка характерно наличие С-концевого ДНК-связывающего домена, который представлен четырьмя «цинковыми пальцами», и N-концевого домена, обогащенного пролином и глутамином. N-концевой участок кодируется первыми шестью экзонами гена WT1, а экзоны 7–10 относятся к С-концевому участку. 2 альтернативно связанных региона, один из которых соответствует 17 аминокислотным остаткам и кодируется 5-м экзоном, а второй, кодируемый 9-м экзоном, – 3 аминокислотам: лизин–треонин–серин (KTS), – определяют синтез 4 изоформ белка с определенными устойчивыми размерами и функциями.

Выраженная экспрессия WT1 отмечается в период эмбриогенеза и является антагонистом PAX2. В зрелой почке экспрессия WT1 сохраняется в подоцитах и в эпителиальных клетках капсулы Шумлянского–Боумана. В экспериментальной работе на мышах при разрушении гена WT1 отмечалось отсутствие почек и гонад, что подтверждало ключевую роль данного гена в формировании мочеполовой системы.

Синдром Дениса–Драша

Сочетание врожденного нефротического синдрома с мужским псевдогермафродитизмом и нефробластомой носит название синдрома Дениса–Драша (Denys–Drash). Впервые этот синдром был описан в 1967 г. P. Denys и соавт. В 1970 г. A. Drash и соавт. опубликовали аналогичное наблюдение. При синдроме Дениса–Драша обнаруживается миссенс-мутация гена WT1, картированного на хромосоме 11p13. Большинство миссенс-мутаций выявлены в 8-м и 9-м экзонах, кодирующих 2-й и 3-й цинковые «пальцы». Эти мутации изменяют структурную организацию «пальцев», и, следовательно, в результате нарушается их способность к связыванию с ДНК.

У большинства больных отмечается либо отсутствие, либо снижение ядерной экспрессии WT1, с чем связано структурное изменение белка. Нарушенная экспрессия WT1 приводит к повышенной экспрессии его антагониста PAX2, который в норме в поздние стадии развития клубочка не обнаруживается.

В клинической картине чаще наблюдается изолированная протеинурия. Нефротический синдром может формироваться позже и характеризуется стероид-резистентностью. Морфологическая картина ткани почек характеризуется диффузным мезангиальным склерозом. 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 46,XY имеют уrogenитальный синус или женский фенотип и дисгенезию гонад. Нефротический синдром прогрессирует в ХПН в пределах 4 лет.

Синдром Фрайзера

Синдром Фрайзера характеризуется сочетанием мужского псевдогермафродитизма, прогрессивной гломерулопатии и гонадобластомы.

Причиной развития данного синдрома служит мутация в 9-м интроне гена WT1. В результате мутации снижается синтез +KTS изоформы белка. Полуколичественный ПЦР анализ, проведенный у больных, обнаружил снижение количества +KTS изоформ по сравнению со здоровыми. Классический синдром Фрайзера характеризуется гломерулопатией, женским фенотипом и кариотипом 46,XY. Однако в ряде случаев синдром Фрайзера может диагностироваться у женщин с женским кариотипом и гломерулопатией в виде ФСГС.

Дебют заболевания, проявляющийся изолированной протеинурией, приходится на ранний или дошкольный возраст. Следует отметить, что течение заболевания более благоприятное по сравнению с синдромом Дениса–Драша. ХПН наступает спустя 20–30 лет от дебюта болезни. Морфологически гломерулопатия при синдроме Фрайзера характеризуется

как ФСГС. О синдроме Фрайзера следует думать при сочетании нефротического синдрома у женщин с аменореей.

E. Denatur и соавт. описали случай семейного нефротического синдрома у матери и ее ребенка. Матери в возрасте 6 лет диагностировали стероид-резистентный нефротический синдром. У женщины имел место фенотипический и генетический женский тип с нормальными половыми функциями. У ее дочери был диагностирован синдром Дениса–Драша и выявлен кариотип 46,XY. При генетическом исследовании гена WT1 и у матери, и у дочери обнаружена мутация в 9-м интроне. Второе наблюдение касается семьи, в которой мать с персистирующим гормон-резистентным нефротическим синдромом родила двух девочек. У одной из них была диагностирована первичная аменорея, кариотип 46,XY и гонадальный дисгенез в сочетании с гломерулопатией. У ее сестры половое развитие было нормальное и был выявлен женский кариотип. Однако при генетическом исследовании у всех троих была обнаружена мутация гена WT1 в 5-й позиции в 9-м интроне. Таким образом, мутации гена WT1 могут быть причиной развития гломерулопатии с ФСГС у девочек.

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 Галлоуэя–Мовата

Синдром Галлоуэя–Мовата (Galloway–Mowat), характеризующийся сочетанием микроцефалии, врожденного нефротического синдрома и грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, является чрезвычайно редким генетическим заболеванием, которое передается по аутосомно-рецессивному пути.

В 1968 г. W.H. Galloway и A.P. Mowat впервые описали брата и сестру с микроцефалией, грыжей пищеводного отверстия диафрагмы и нефротическим синдромом, которые в возрасте 20 и 28 мес. умерли от ПН. L.R. Shapiro et al. (1976) наблюдали вторую семью без родственных связей между родителями, в которой сын и дочь имели грыжу пищеводного отверстия диафрагмы, проявляющуюся рвотой с рождения, и аномально большие уши. Альбуминурия присутствовала с самого рождения. При аутопсийном исследовании почек этих детей была выявлена микрокистозная дисплазия в сочетании с ФСГС. Более того, у девочки наблюдалось расщепление передних камер обоих глаз. Брат умер в возрасте 14 дней, а сестра – в 3 года. В 1987 г. R. Roos и соавт. опубликовали 12 случаев с аналогичной клинической картиной. В 1994 г. B.Z. Garty и соавт. описали еврейскую близкородственную семью (браки между дядей и племянницей) североафриканского происхождения, в которой из 8 детей 2 мальчика и 1 девочка имели врожденный нефротический синдром, обусловленный диффузным мезангиальным склерозом, микроцефалией и задержкой психомоторного развития. Все 3 детей умерли в возрасте до 3 лет. B.Z. Garty и соавт. зафиксировали 19 случаев

врожденного нефротического синдрома с микроцефалией, в 4 из которых были выявлены гистологические признаки диффузного мезангиального склероза. Наличие врожденного гипотиреоза, обусловленного гипоплазией щитовидных желез, гипоплазия надпочечников может также входить в структуру данного синдрома.

Однако поиск гена, ответственного за развития этого синдрома, до настоящего времени не увенчался успехом. Так, A. Dietrich и соавт. обследовали 18 детей с синдромом Галловея–Мовата и не обнаружили мутации генов β_2 -ламинина (LAMB2), α_5 -ламинина (LAMA5), α_3 -интегрина (ITGA3), β_1 -интегрина (ITGB1) и α -актинина-4 (ACTN4). Отсутствие мутаций в вышеописанных генах исключило роль белков, кодируемых этими генами, в патогенезе синдрома Галловея–Мовата.

Мутация гена α -актинин-4

Гетерозиготная миссенс-мутация гена ACTN4, кодирующего α -актинин-4, приводит к развитию аутосомно-доминантной формы семейного ФГС. Ген ACTN4 локализуется на хромосоме 19q13. Данное заболевание характеризуется поздней манифестацией в виде умеренной протеинурии и медленно прогрессирующей нефропатии.

α -актинин-4 представляет собой белок с молекулярным весом 100 кДа. Экспрессия мРНК α -актинина-4 в почках обнаружена в стенках кровеносных сосудов и подоцитах. Известно, что α -актинин-4 перемещается в ядро под влиянием деполимеризации актина, располагается около белка CD2AP и тесно связан с гуанилат-киназой MAGI-1. Отмечена роль α -актинин-4 в патогенезе протеинурии. В экспериментальных моделях нефротического синдрома отмечалось усиление активности α -актинина-4, которое предшествовало сглаживанию «ножек» подоцита. Более того, одновременное взаимодействие α -актинина-4 с интегринами и β -катенином щелевой диафрагмы определяет его значимость в регуляции структуры подоцита.

Ногтенадколенный синдром (nail-patella syndrome)

Ногтенадколенный синдром (nail-patella синдром), известный также как наследственная онихоosteодисплазия, является редким генетическим заболеванием, которое сопровождается явным поражением костей, суставов, ногтей и вовлечением в патологический процесс почек.

Локус NPS гена был идентифицирован в 1998 г. в качестве гомеодомена LIM – транскрипционного фактора LMX1B. У пациентов с NPS обнаруживалось разнообразие мутаций в LMX1B. Хотя функция гена LMX1B представляется важной для нормального развития конечностей и почек, точные механизмы участия данного гена в развитии почек еще не изучены.

Nail-patella синдром относится к группе заболеваний, обусловленных патологией коллагена III типа, приводящих к нарушению структуры ГБМ.

При световой микроскопии обнаруживают неспецифические образования в виде фокальной гиперплазии мезангиума и огрубение стенок капилляров клубочков, фокальный и сегментарный гломерулосклероз. При иммунофлюоресцентной микроскопии наблюдают неспецифические депозиты IgM и C3 в клубочках. Электронная микроскопия помогает выявить патогномичные повреждения: огрубение базальной мембраны клубочка с участками просветления (мембрана напоминает ткань, изъеденную молью). Аналогичные изменения базальных мембран клубочков наблюдают у всех членов семьи больных, у которых есть изменения в костях даже без поражения почек. В этих просветлениях и в субэндотелиальном пространстве находят также нити коллагена с регулярной периодичностью в 64 нм.

Типичными клиническими признаками являются диспластические и гипопластические ногти пальцев, особенно крупных. Надколенники уменьшены или полностью отсутствуют. Изменения локтевого сустава могут мешать полному разгибанию предплечья. В большинстве случаев позади в области крыльев подвздошной кости видны костные шпоры. Может наблюдаться гетерохромия радужных оболочек. Самым частым проявлением со стороны почек является минимальная протеинурия, часто в сочетании с эритроцитурией. Она возникает у 30–40% больных, и обычно ее обнаруживают в детском или юношеском возрасте. Нефротический синдром и прогрессирующую ПН наблюдают менее чем у 10% детей и у взрослых пациентов. Протеинурия в основном неселективная. Уровень компонента нормальный. Повышение АД (если оно имеет место) обычно умеренное. У многих больных течение заболевания доброкачественное и клиническая картина ограничивается изолированной протеинурией. У лиц со значительной протеинурией, особенно с нефротическим синдромом, может развиваться ПН.

Наследственный нефрит

О.В. Шатохина

Наследственный нефрит – неиммунная генетически детерминированная гломерулопатия, связанная с мутацией генов коллагена IV типа COL4A4/COL4A3. По клиническому течению выделяют 2 формы наследственного нефрита, обусловленные мутациями разных генов: синдром Альпорта и болезнь тонких базальных мембран.

Синдром Альпорта

Синдром Альпорта – неиммунная генетически детерминированная гломерулопатия, связанная с мутацией генов коллагена IV типа COL4A4, проявляющаяся гематурией, протеинурией, прогрессирующим снижением почечных функций, нередко сочетающаяся с патологией слуха и зрения.

Эпидемиология

Частота синдрома Альпорта в популяции составляет 1:5000. В России частота наследственного нефрита среди детской популяции составляла 17:100 000 населения.

Встречается чаще, чем описывается, в связи с различной пенетрантностью и экспрессивностью гена, мутацией которого он обусловлен. Частота различных (аутосомно-доминантного и аутосомно-рецессивного) вариантов синдрома Альпорта неодинакова в различных популяциях. Аутосомно-доминантный тип синдрома Альпорта в нашей стране встречается чаще, чем аутосомно-рецессивный. В европейской популяции, по данным J.P.Jais и соавт. (2000), частота аутосомно-доминантного и аутосомно-рецессивного наследственного нефрита составляет суммарно 10–15% от всех форм. На рисунках 5.1–5.3 представлены схемы различных вариантов наследования синдрома Альпорта.

Этиология

Причина заболевания лежит в мутации одного из генов: COL4A5, COL4A4, COL4A3 (рис. 5.4). При классическом варианте синдрома Альпорта мутация происходит в гене COL4A5, расположенном на длинном плече

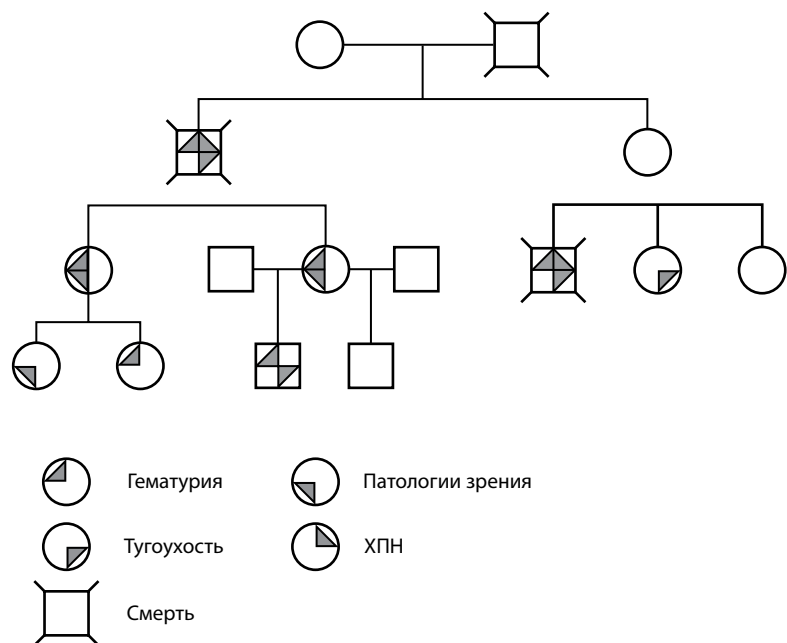


Рис. 5.1. Схема X-сцепленного наследования синдрома Альпорта.

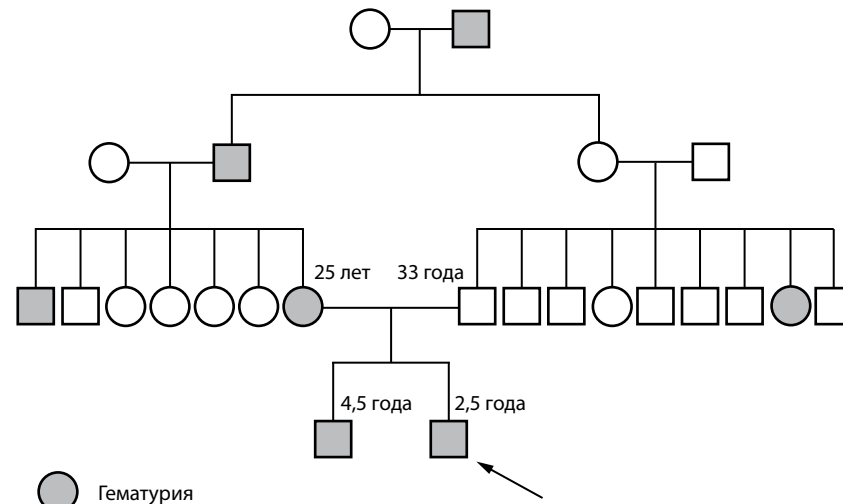


Рис. 5.2. Схема аутосомно-рецессивного наследования синдрома Альпорта.

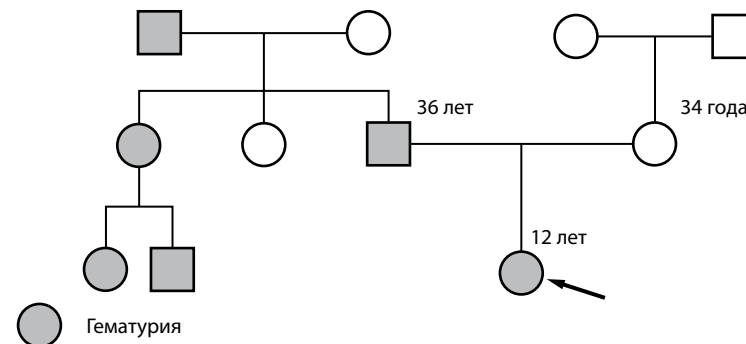


Рис. 5.3. Схема аутосомно-доминантного наследования синдрома Альпорта.

X-хромосомы. При одновременной мутации генов COL4A5 и COL4A6 развивается синдром Альпорта с лейомиозом пищевода. Такие больные, как правило, направляются в гастроэнтерологические клиники. До идентификации синдрома Альпорта пациенты нередко длительно лечатся в ЛОР-клиниках по поводу снижения слуха. При аутосомно-рецессивном варианте наследования мутация затрагивает гены COL4A3 или COL4A4, расположенные на 2-й хромосоме. Аутосомно-доминантный тип синдрома Альпорта, как и аутосомно-рецессивный вариант, связан с геном COL4A4 или COL4A3.

Механизмами мутации могут быть делеция (выпадение большей части гена) или точковая мутация. При делеции значительного участка гена

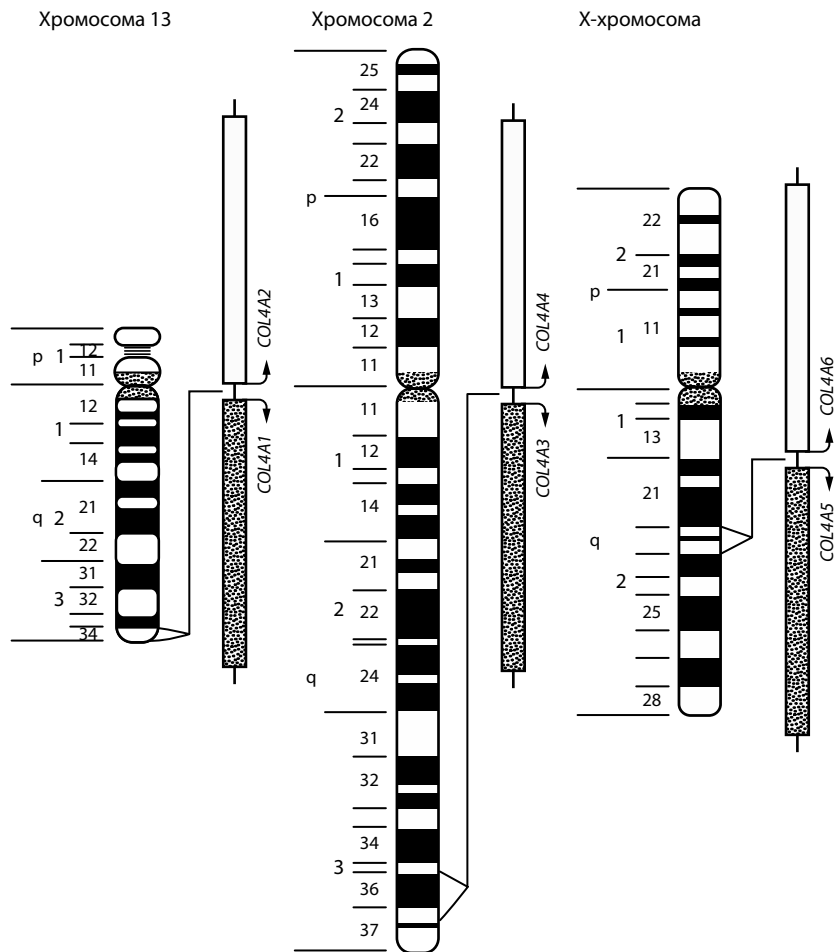


Рис. 5.4. Схематичное изображение локализации генов, отвечающих за развитие синдрома Альпорта.

обычно отмечается тяжелое течение заболевания, с поражением не только почек с ранним развитием ХПН, но и органов слуха и зрения. При точковой однонуклеотидной замене аминокислоты в гене коллагена IV типа заболевание протекает легче, нередко выявляется только гематурия, и болезнь может иметь благоприятное развитие. Однако подобная клиническая картина не исключает возможность тяжелого течения болезни у потомков. В большой мере тяжесть симптоматики зависит от пола: у представителей мужского пола заболевание протекает тяжелее, чем у женщин. При мутации генов COL4A1 или COL4A2, расположенных на 13-й хромосоме,

развивается несовместимое с жизнью заболевание, приводящее к гибели плода.

Патогенез

В связи с мутацией гена, ответственного за структуру коллагена IV типа, отмечаются изменения в базальной мембране клубочковых капилляров. Базальная мембрана состоит из геометрически правильно расположенных молекул коллагена IV типа и полисахаридных компонентов (рис. 5.5). На первых этапах развития наследственного нефрита происходит истончение средней пластинки базальной мембраны – *lamina densa*, одновременно наблюдается расщепление базальной мембраны и появление ее слоистости. Все это является следствием изменения свойств молекул коллагена. При электронной микроскопии одновременно с тонкими участками базальной мембраны выявляются утолщенные участки с просветлениями, напоминающие пчелиные соты. Базальная мембрана теряет свою структуру, внутри нее появляются скопления тонкогранулярного вещества. По мере дальнейшего прогрессирования болезни происходит тяжелая деструкция базальной мембраны с ее дальнейшим утолщением и дистрофией (рис. 5.6).

Изменения касаются не только базальных мембран клубочковых капилляров, но и базальных мембран канальцев, а также мембранных структур внутреннего уха, глаз и кожи. Именно потому, что anomальное строение базальных мембран кожи характерно для наследственного нефрита, в ряде клиник первым диагностическим исследованием является гистохимическое

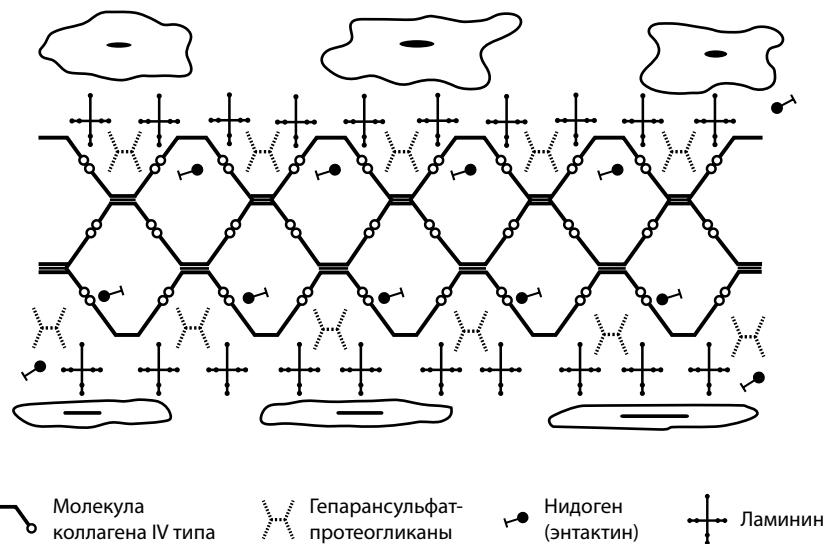


Рис. 5.5. Схема структуры базальной мембраны.

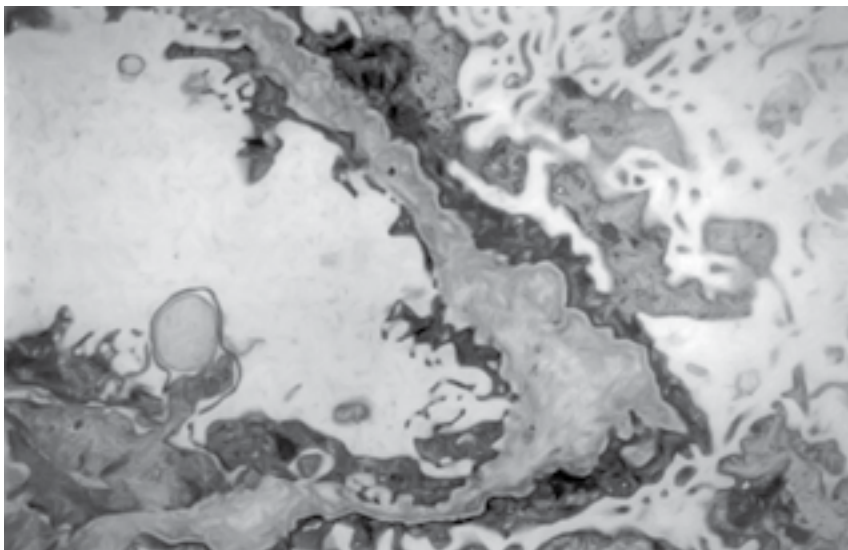


Рис. 5.6. Электронограмма при синдроме Альпорта.

определение состояния кожи больного. К биопсии кожи прибегают потому, что это менее травмирующая процедура, чем почечная биопсия.

Классификация

Классификация синдрома Альпорта представлена в таблице 5.2.

Клиническая картина

Для наследственного нефрита (синдрома Альпорта) характерны жалобы общего характера на быструю утомляемость, бледность кожных покровов, снижение мышечного тонуса. В ряде случаев дети не предъявляют субъективных жалоб, и тогда первым симптомом, который привлекает к себе внимание родителей и врача, является гематурия.

При сборе анамнеза в родословной отмечаются случаи заболеваний почек с гематурией, ХПН, снижением слуха и зрения у родственни-

Таблица 5.2. Классификация синдрома Альпорта

Тип передачи	Мутирующий ген	Локализация гена	Продукт гена
Х-сцепленный (рис. 5.1)	COL4A5	Xq21-22	Цепи коллагена IV типа
Аутосомно-рецессивный (рис. 5.2)	COL4A3	chrom 2	
Аутосомно-доминантный (рис. 5.3)	COL4A4	chrom 2	

ков по одной из линий. При классическом Х-сцепленном наследовании при наличии синдрома Альпорта у отца болезнь может развиваться только у его дочерей, тогда как у больной женщины могут пострадать дети обоего пола. При аутосомно-доминантном и аутосомно-рецессивном вариантах синдрома Альпорта возникновение заболевания у потомков не зависит от пола больного родителя.

Основные клинические и лабораторные симптомы наследственного нефрита:

- гематурия (вплоть до эпизодов макрогематурии);
- протеинурия (обычно появляется при неблагоприятном течении заболевания; в стадии начинающейся ХПН может развиваться нефротический синдром);
- лейкоцитурия, носящая абактериальный характер (как правило, в моче определяются лимфоциты);
- нарушение слуха (аномалия слуха по звукопроводящему типу может обнаруживаться в возрасте 7–8 лет с помощью аудиометрии; клинически выраженная тугоухость обычно развивается к подростковому возрасту);
- нарушение зрения (различные аномалии зрения: катаракта, сферофакция с вторичной миопией, пигментный ретинит; наиболее характерно наличие переднего лентиконуса);
- нередко артериальная гипотония, а на поздних стадиях заболевания – АГ;
- УЗИ почек: на ранних стадиях может быть утолщение почечной паренхимы, на поздних – нарушение дифференцировки паренхимы на корковый и медуллярный слои, обеднение почечного кровотока при цветовом доплеровском картировании;
- снижение почечных функций, вплоть до развития терминальной ХПН (повышение креатинина, мочевины крови, снижение СКФ).

Снижение почечных функций отмечается обычно в пубертатном, а иногда и в предпубертатном периоде развития ребенка. По мере прогрессирования наследственного нефрита и снижения почечных функций сначала изменяются показатели, характеризующие состояние канальцев, вслед за тем снижается и клубочковая фильтрация. Развитие терминальной ХПН свойственно больным, достигшим совершеннолетия, однако у небольшого числа пациентов признаки ХПН выявляются уже в 14–15 лет.

Диагностика

Диагноз синдрома Альпорта устанавливается при наличии у ребенка гематурии, особенностей родословной (наличие у других членов семьи гематурии и/или протеинурии, летальные исходы в семье по причине ХПН, наличие родственников с тугоухостью), по данным лабораторных и инструментальных исследований (исследования слуха и зрения, биопсия почек).

Для диагностики синдрома Альпорта необходимо присутствие 3 из 7 основных признаков:

1. Гематурия или летальный исход от ХПН в семье.
2. Гематурия и/или протеинурия в семье.
3. Специфические изменения базальной мембраны клубочков при электронной микроскопии биоптата.
4. Снижение слуха по данным аудиометрического исследования.
5. Врожденная патология зрения.
6. Наличие лейомиоза пищевода.
7. Изменения IV типа коллагена в эпидермальных базальных мембранах.

Основным диагностическим критерием для постановки диагноза наследственного нефрита является биопсия почек.

Световая микроскопия. Светооптическое исследование биоптата почечной ткани указывает обычно на наличие мезангиальной пролиферации, дистрофии канальцевого эпителия и фибропластических изменений в интерстиции.

Иммунофлуоресцентное исследование. В нефробиоптатах обычно выявляется иммунонегативность клубочковых капилляров или неспецифическое свечение комплемента.

Электронная микроскопия. Типично наличие утолщенных базальных мембран с участками дистрофии и полной их деструкцией (рис. 5.6).

Молекулярно-генетическое исследование необходимо при развитии заболевания *de novo*, особенно у девочек, когда электронная микроскопия биоптата почечной ткани может быть недостаточно убедительной, а также при нетипичном течении заболевания. Наиболее изучены варианты мутации гена COL4A5.

Дифференциальная диагностика

Синдром Альпорта прежде всего дифференцируют с гематурической формой ГН. При ГН в семье обычно нет однотипных заболеваний почек, тугоухости, раннего развития ХПН. При морфологическом исследовании биоптатов почек определяется один из иммунных вариантов ГН с положительными результатами иммунофлуоресценции. При электронной микроскопии типичные признаки синдрома Альпорта отсутствуют.

Дифференциально-диагностическое отличие от IgA-нефропатии – отсутствие свечения IgA в мезангии клубочков при иммунофлуоресцентном исследовании нефробиоптатов, нормальный уровень IgA в сыворотке крови.

Для острого постстрептококкового ГН характерно острое начало, для наследственного нефрита – торпидное течение, а также нормальный уровень антистрептолизина-О и фракций комплемента.

Проводится дифференциальная диагностика с болезнью тонких базальных мембран, для которой характерно аутосомно-доминантное наследование, благоприятное течение заболевания, отсутствие поражений слуха

и зрения, смертей от ХПН в семье. При электронной микроскопии почечных биоптатов выявляется равномерное истончение базальных мембран клубочковых капилляров.

Сложности могут возникнуть при дифференцировании синдрома Альпорта с нефропатией, связанной с гипопластической дисплазией, особенно при аутосомно-доминантном типе наследования последней. Однако при прогрессирующем течении нефропатии, связанной с гипопластической дисплазией, как правило, ХПН развивается раньше, а при гистологическом исследовании почечного биоптата выявляются выраженные признаки структурного дизэмбриогенеза, свойственные этой патологии.

Нередко возникает необходимость проведения дифференциальной диагностики наследственного нефрита с дисметаболической нефропатией, протекающей с оксалатно-кальциевой кристаллурией. Для нее характерны различные заболевания почек в семье, у старших поколений, как правило, выявляется мочекаменная болезнь. В анализах мочи обнаруживаются кристаллы оксалатов, при биохимическом исследовании мочи – гипероксалурия, гиперкальциурия. При нефробиопсии у ребенка определяются тубулоинтерстициальные изменения, а в канальцах – кристаллы оксалатов. При электронной микроскопии типичные признаки синдрома Альпорта отсутствуют.

Для проведения дифференциальной диагностики с геморрагическим циститом проводится цистоскопия.

Для исключения заболеваний свертывающей системы крови, протекающих с синдромом гематурии, исследуют коагулограмму и агрегатограмму, в случаях необходимости рекомендуют консультацию гематолога.

Лечение

Основной задачей лечения является замедление прогрессирования заболевания (отсрочка развития ХПН).

Для этого рекомендуется:

- сбалансированное по основным градиентам питание;
- лечебная физкультура;
- ограничение контактов с инфекционными больными;
- санация очагов инфекции;
- вакцинация по индивидуальному плану;
- энерготропная терапия (L-карнитин, коэнзим Q10);
- ренопротективная, антипротеинурическая, антисклеротическая терапия иАПФ (каптоприл, эналаприл, моноприл и др.).

Многочисленные исследования в различных странах мира показали, что лечение ГКС вызывает ухудшение состояния. При использовании циклоsporина А отмечается снижение протеинурии, но следует помнить, что лечение необходимо проводить под контролем клубочковой фильтрации.

У детей с синдромом Альпорта, принимающих иАПФ, медленнее нарастает протеинурия, СКФ имеет склонность к повышению, а креатинин крови – к снижению, отмечается тенденция к нормализации АД.

Предикторами отсутствия терапевтического действия иАПФ являются:

- отсутствие антипротеинурического эффекта, наличие стабильной протеинурии и ее «нефротический» уровень;
- повышение уровня холестерина >6 ммоль/л;
- увеличение эктогенности паренхимы почек при УЗИ в первые 2 года лечения иАПФ.

Основным методом лечения больных при развитии ХПН является своевременное проведение почечной трансплантации, желательна без длительной диализной терапии. Возможна родственная трансплантация по линии родственников, у которых нет мутации гена синдрома Альпорта.

Профилактика

Обязательно проведение медико-генетического консультирования в семье с наследственным нефритом. Пренатальная диагностика X-сцепленной формы синдрома Альпорта может быть проведена на основании передачи хромосомы X, идентичной хромосоме X матери, с мутацией гена синдрома Альпорта в семье, где вероятна передача заболевания по женской линии.

Прогноз

Возможными предикторами прогрессирования наследственного нефрита служат:

- протеинурия более 40 мг/кг/24 ч, фиксируемая у детей до 12 лет;
- нарастание протеинурии на 50% и более за год у ребенка до 12-летнего возраста;
- макро- или микрогематурия >100 эритроцитов в поле зрения, выявляемая на момент диагностики болезни;
- утолщение почечной паренхимы, определяемой на УЗИ.

Прогноз наследственного нефрита зависит от формы заболевания, пола больного: развитие ХПН чаще отмечается у мужчин, чем у женщин. Синдром Альпорта служит причиной 1% всех случаев ХПН в Европе, 2,3% случаев почечной трансплантации проводится больным с синдромом Альпорта.

Имеет значение своевременность проведения заместительной терапии в виде почечной трансплантации. Рецидива наследственного нефрита в аллотрансплантате не происходит. Однако нередко тяжелое поражение трансплантата в виде развития синдрома Гудпасчера из-за образования аутоантител к коллагену базальных мембран. Профилактика этого заболевания требует точно сбалансированной иммуносупрессивной терапии в посттрансплантационном периоде.

Болезнь тонких базальных мембран

Болезнь тонких базальных мембран – генетически детерминированная неиммунная гломерулопатия, связанная с мутацией генов коллагена IV типа

COL4A4/COL4A3, проявляющаяся гематурией, в большинстве случаев не имеющая тенденции к прогрессированию, поэтому нередко ее называют «семейной доброкачественной гематурией».

Эпидемиология

Изолированная гематурия в популяции встречается на различных территориях мира с частотой 1–10%, т.е. является наиболее распространенным наследственным заболеванием, протекающим с гематурией. В это число входят больные с синдромом Альпорта и IgA-нефропатией.

Этиология

Причиной болезни тонких базальных мембран является мутация генов COL4A3/COL4A5. Однако подобные мутации при болезни тонких базальных мембран обнаруживаются только в 40% случаев. В связи с этим, по мнению ученых, следует искать другие гены, ответственные за развитие болезни.

Патогенез

Патогенез заболевания близок тому, что наблюдается при синдроме Альпорта, поскольку болезнь тонких базальных мембран также имеет этиологическую связь с мутацией генов COL4A5/COL4A3. Однако базальные мембраны при болезни тонких базальных мембран истончены на протяжении более 2/3 их длины. В норме толщина базальных мембран клубочковых капилляров колеблется в пределах 321 ± 56 нм, т.е. в среднем составляет 256 нм. Помимо тонких базальных мембран у больных отмечается дисморфизм эритроцитов, более выраженный, чем при несемейной спонтанной гематурии и болезни Берже. Для прохождения дисморфных эритроцитов через тонкую базальную мембрану достаточна величина пор в пределах 2,25 нм. Деформированный эритроцит «ввинчивается» в поры, проходя также и через эндотелий (рис. 5.7).

Клиническая картина

Основным клиническим признаком болезни тонких базальных мембран является гематурия. Гематурия наблюдается пожизненно, при этом, как правило, не отмечается снижения почечных функций. Правда, динамическое наблюдение за пациентами с болезнью тонких базальных мембран показало, что в некоторых случаях (уже у взрослых) происходит формирование ПН, что заставляет относиться с настороженностью к используемому термину «доброкачественная семейная гематурия» (Carasi C. et al., 2005). Болезнь тонких базальных мембран может быть предрасполагающим фактором к развитию иммунной нефропатии (гломерулонефрита).

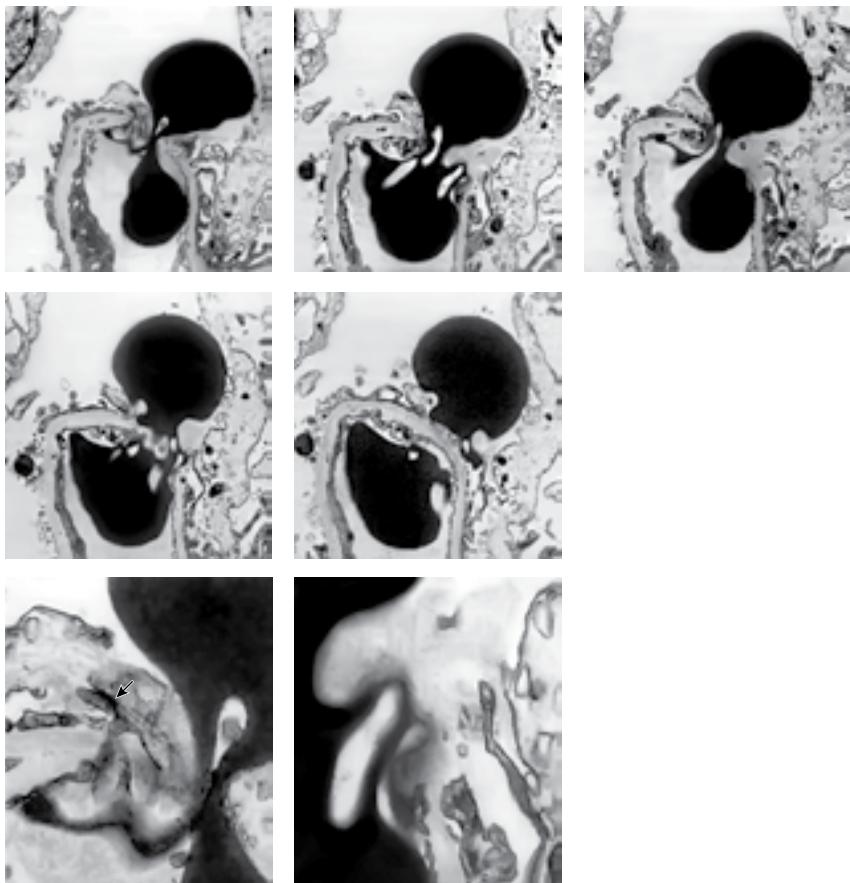


Рис. 5.7. Прохождение гломерулярного барьера деформированными эритроцитами, электронная микроскопия (Collar J.E. et al., 2001).

Диагностика

Диагностические критерии болезни тонких базальных мембран:

- гематурия в семье;
- специфические изменения базальной мембраны клубочков при электронной микроскопии биоптата.

В некоторых случаях может присоединяться протеинурия и АГ (крайне редко).

Основным диагностическим критерием для постановки диагноза наследственного нефрита является биопсия почек:

- **световая микроскопия.** При светооптическом исследовании биоптата почечной ткани может встречаться легкая мезангиальная пролиферация;
- **иммунофлуоресцентное исследование.** В нефробиоптатах выявляется иммунонегативность клубочковых капилляров или неспецифическое свечение комплемента;
- **электронная микроскопия.** Типично выявление истонченных базальных мембран на протяжении более 2/3 их длины (рис. 5.8).

Молекулярно-генетическое исследование дает возможность окончательной верификации заболевания.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика проводится в первую очередь с синдромом Альпорта. Основные отличия выявляются при анализе родословной в случае наличия тугоухости и патологии зрения, а также при электронной микроскопии нефробиоптата при семейной изолированной гематурии. В остальном дифференциальная диагностика идентична таковой при синдроме Альпорта.

Лечение

При решении вопроса о терапевтической тактике у пациента с болезнью тонких базальных мембран целесообразно исследование функционального состояния почек. При нормальных показателях функции необходимо динамическое наблюдение за состоянием ребенка с повторными функциональными пробами.

Рекомендуется:

- сбалансированное по основным градиентам питание;
- лечебная физкультура;

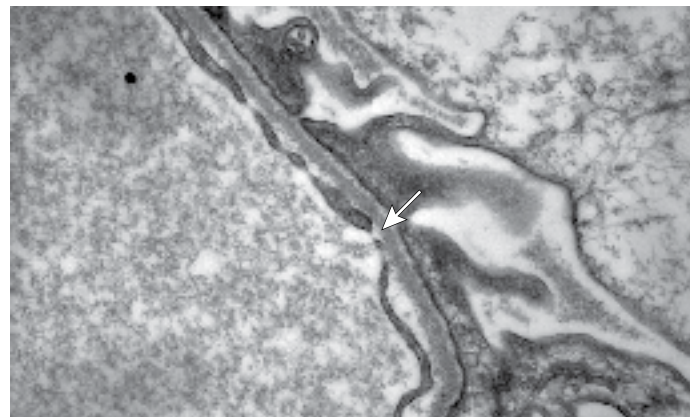


Рис. 5.8. Электронограмма при болезни тонких базальных мембран.

- ограничение контактов с инфекционными больными;
- санация очагов инфекции;
- вакцинация по индивидуальному плану;
- энерготропная терапия (Элькар, Кудесан);
- ренопротективная, антипротеинурическая, антисклеротическая терапия и АПФ (каптоприл, эналаприл, моноприл и др.).

Профилактика

Пренатальной диагностики в настоящее время не существует. Основными мероприятиями, направленными на замедление прогрессирования заболевания, являются профилактика интеркуррентных заболеваний и назначение иАПФ при присоединении протеинурии и АГ.

Прогноз

Прогноз обычно благоприятный. Однако диспансерное наблюдение необходимо, так как, во-первых, в некоторых случаях под маской болезни тонких базальных мембран скрывается синдром Альпорта, во-вторых, возможно присоединение ГН, требующего лечения, и, в-третьих, существуют данные о возможном прогрессировании болезни тонких базальных мембран вплоть до развития ПН у взрослых людей.

Диспансеризация

Диспансерное наблюдение за больными с наследственным нефритом и болезнью тонких базальных мембран проводится на протяжении всей жизни с момента установления диагноза. Несмотря на принятую схему диспансерного наблюдения (табл. 5.3), интенсивность его индивидуальна и зависит от степени снижения функции почек, нарушения слуха и зрения.

Первичные гломерулонефриты

Э.К.Петросян, В.А.Гаврилова

ГН – группа диффузных иммуновоспалительных заболеваний почек с преимущественным поражением клубочков и вовлечением канальцев и межклубочковой (интерстициальной) ткани.

В этиологии ГН большое значение имеют: инфекции (наиболее четко при остром постстрептококковом ГН), токсические вещества (органические растворители, алкоголь, ртуть, свинец и др.), экзогенные антигены, действующие с вовлечением иммунных механизмов, в том числе и в рамках гиперчувствительности немедленного типа (атопии), редко – эндогенные антигены, т.е. ДНК, мочевая кислота, опухолевые. Этиологический фактор удается установить у 80–90% больных ОГН и у 5–10% больных ХГН. У остальных больных причина болезни остается неизвестной.

Таблица 5.3. Схема диспансерного наблюдения и реабилитации детей с наследственным нефритом

Основные направления наблюдения	Мероприятия
Частота осмотра специалистами	<ul style="list-style-type: none"> • педиатр – 1 раз в месяц; • офтальмолог – 2 раза в год; • отоларинголог – 2 раза в год; • стоматолог – 2 раза в год; • сурдолог – по рекомендации отоларинголога
При осмотре обратить внимание	<ul style="list-style-type: none"> • на общее состояние; • остроту слуха, зрения; • очаги хронической инфекции; • АД; • наличие отеков; • мочевого синдрома (выраженность гематурии, протеинурии, лейкоцитурии, показатели относительной плотности мочи)
Дополнительные исследования	<ul style="list-style-type: none"> • анализ мочи клинический и по Нечипоренко – 1 раз в месяц; • анализ крови клинический – 1 раз в 3 месяца; • биохимический анализ крови (протеинограмма, креатинин, мочевины, холестерин, электролиты – калий, кальций, натрий) – 1 раз в год, при снижении функции почек – по необходимости; • клиренс эндогенного креатинина – 1 раз в год, при снижении функции почек – по необходимости; • проба по Зимницкому – 1 раз в 6 месяцев; • аудиограмма – 1–2 раза в год
Основные пути оздоровления	<ul style="list-style-type: none"> • сбалансированное по основным градиентам питание; • лечебная физкультура; • санация очагов хронической инфекции; • мембраностабилизирующая, антиоксидантная терапия; • энерготропная терапия; • ренопротективная терапия иАПФ; • лечение в санаториях местного значения
Длительность наблюдения	Постоянно до передачи во взрослую сеть
Профилактические прививки	Вакцинация по индивидуальному плану

Патогенез. Широкий спектр морфологических изменений при ГН определяется разнообразием иммунопатологических механизмов, лежащих в основе их патогенеза. В подавляющем большинстве случаев ГН развивается при участии иммунных механизмов. При остром постстрептококковом ГН – это образование антител через 10–12 дней после фарингита или ангины, при ХГН – это чаще медленное образование иммунных комплексов,

содержащих антиген и антитела к нему, откладывающихся в клубочках при недостаточности механизмов их удаления, у большинства больных с быстро прогрессирующим ГН – это образование антител к ткани клубочков (базальной мембране капилляров). Иммуные комплексы и антитела к базальной мембране могут быть выявлены и идентифицированы в ткани почек при иммуногистохимическом исследовании. Почечный клубочек отвечает на иммунное повреждение 2 видами патологических реакций: пролиферацией клеток почечного клубочка (мезангиальных, эндотелиальных, эпителиальных) и выработкой этими клетками межклеточного вещества. Оба процесса стимулируются цитокинами (в первую очередь интерлейкином-1, ФНО, тромبوцитарным фактором роста, трансформирующим фактором роста β), которые выделяются как клетками самого клубочка, так и клетками, его инфильтрирующими. Другой механизм иммунопатологических реакций наблюдается при нефротическом синдроме с минимальными изменениями и при ФСГС. В настоящее время активно рассматривается вопрос о ведущей роли Т-лимфоцитов в патогенезе этих морфологических форм. В качестве подтверждения этой гипотезы могут рассматриваться несколько фактов:

1. Высокая концентрация провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α и др.) в период активности заболевания.

2. Эффективность иммуносупрессивных препаратов, таких как ГКС, кальциневриновые ингибиторы, микофенолата мофетил, основное действие которых проявляется в виде ингибирования функции Т-клеток.

3. Возможное развитие нефротического синдрома с минимальными изменениями на фоне лимфопролиферативных заболеваний, таких как болезнь Ходжкина.

Клинические проявления ГН:

- изолированный мочевого синдром (изолированная протеинурия, изолированная гематурия);
- нефритический синдром;
- нефротический синдром (в том числе смешанный: нефритический синдром с гематурией; нефритический синдром с гипертонией; нефритический синдром с гематурией и гипертонией).

Основные клинические типы ГН: острый, подострый или быстро прогрессирующий и хронический. Гломерулонефриты являются самостоятельными нозологическими формами (первичные ГН), но могут встречаться и при многих системных заболеваниях (вторичные ГН): СКВ, геморрагическом васкулите, подостром бактериальном эндокардите и др.

Клинические проявления ОГН:

- изолированный мочевого синдром;
- остонефритический синдром;
- нефротический синдром.

Подострый или быстро прогрессирующий ГН характеризуется быстрым снижением функции почек и формированием ХПН в течение 3 мес.

ГН чаще развивается медленно, имеет незаметное начало. В редких случаях отмечается четкая связь с перенесенным ОГН. В патогенезе основную роль играют иммунные механизмы, однако достаточно быстро включаются неиммунные факторы прогрессирования.

На протяжении десятилетий классификация ГН, основанная на сочетании нечетких гистологических и клинических признаков и обусловленная недостаточным использованием метода биопсии почки, остается неоднозначной и сложной, что отражает недостаточность понимания природы этого заболевания.

Проблема классификации ГН осложняется еще и тем обстоятельством, что похоже этиологические и патогенетические факторы у разных больных могут вызывать совершенно различные гистологические типы ГН. Этот феномен обусловлен главным образом индивидуальной иммунной реакцией на этиологические факторы и, следовательно, разной степенью активности медиаторов, вызывающих повреждение клубочков.

С другой стороны, одинаковые гистологические изменения могут возникать под воздействием разных этиологических и патогенетических факторов. Например, диффузный пролиферативный ГН с полулуниями может развиваться в результате образования антител к базальной мембране клубочков, отложения циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) или под воздействием иных механизмов.

Классификация ГН на основании только клинических проявлений (Винницкая классификация, 1976) малоинформативна и может привести к затруднениям в постановке диагноза, так как один и тот же симптом встречается при разных формах ГН, имеющих различное течение и по-разному отвечающих на лечение. В связи с этим современная классификация ГН должна основываться в первую очередь на гистологических признаках, при этом сохраняя клинические характеристики и по возможности этиологические показатели, с обязательным отражением функционального состояния почек, например: «Острый нефритический синдром (постстрептококковый), диффузный эндокапиллярный пролиферативно-экссудативный иммунокомплексный ГН. Острое повреждение почек (ОПП) 1».

Морфологическая классификация ГН выглядит следующим образом:

1. Прролиферативные формы:

- острый диффузный пролиферативный ГН;
- экстракапиллярный ГН (ГН с «полулуниями» – с иммунными отложениями (анти-ГБМ, иммунокомплексный и малоиммунный));
- мезангиопрролиферативный ГН (IgA-нефропатия);
- мезангиокапиллярный (мембранопрролиферативный) ГН;

2. Непролиферативные формы:

- болезнь минимальных изменений;
- ФСГС;
- мембранозный ГН.

На основании исследования почечного биоптата с помощью световой, иммунофлуоресцентной и электронной микроскопии выделяют несколько

гистологических форм, которые определяются. Морфологическая классификация, приведенная в таблице 5.3, не является идеальной, так как в ней отсутствует однозначная связь между морфологической картиной, клиникой, этиологией и патогенезом ГН: одна и та же гистологическая форма патологии может иметь различную этиологию и клиническую картину.

Для пролиферативных ГН (острый диффузный пролиферативный, экстракапиллярный, мезангиопролиферативный) характерен в первую очередь нефритический синдром.

Непролиферативные ГН – заболевания, при которых поражаются слои клубочкового фильтра – подоциты и базальная мембрана, образующие основной барьер, прежде всего для белков. Поэтому непролиферативные ГН проявляются главным образом нефротическим синдромом.

Мезангиокапиллярный (мембранопролиферативный) ГН представляет собой смешанную форму, объединяя черты пролиферативного и непролиферативного ГН.

Современная классификация ГН основывается не только на результатах исследования морфологии почек с помощью световой микроскопии. Большое значение для характеристики всех образцов почечных биоптатов имеет одновременное исследование биопсийного материала иммуногистологическими методами с целью выявления отложения в клубочках Ig и компонентов комплемента, поскольку эти находки позволяют раскрывать новые патогенетические механизмы развития ГН. В связи с этим последние десятилетия ознаменовались выделением таких нефропатий, как IgA-, IgM-, C3-, C1q-нефропатии и IgG4-ассоциированные нефропатии. С помощью электронной микроскопии также можно получить важную информацию для определения гистологического типа ГН, и в отдельных случаях этот метод незаменим для постановки правильного диагноза.

Следует отметить, что разработанные ранее классификации традиционно включали только первичные формы ГН. Однако изменения в клубочках при системных заболеваниях могут иметь достаточно характерные проявления, указывающие на наличие вторичного ГН, и характер поражения клубочков почек у лиц с системными заболеваниями бывает очень сходен или неотличим от такового при первичном ГН. Так, обнаружение мембранозного и мембранопролиферативного ГН при биопсии почек всегда требует исключения СКВ.

Для определения лечебной тактики больного как при остром, так и при хроническом течении ГН очень важно оценить функциональное состояние почек. Утвержденные в настоящее время KDIGO (*англ.* Kidney Diseases: Improving Global Outcomes – улучшение глобальных результатов лечения заболеваний почек) классификации ОПП и ХБП в полной мере дают возможность определить функцию почек в рамках текущего ГН (табл. 5.4).

Диагностика ГН складывается из совокупности клинических проявлений и лабораторно-инструментальных данных.

Необходимый комплекс лабораторных и инструментальных исследований для больных ГН:

Таблица 5.4. Классификация ГН

По форме	По течению	По клинической форме	По морфологической форме	Иммуногистохимическая характеристика	По стадиям	По состоянию функции почек
- Первичный - Вторичный	Острый Подострый: - быстрое прогрессирующий Хронический: - рецидивирующий - персистирующий - прогрессирующий	- Изолированный мочевой синдром - Нефритический синдром - Нефротический синдром	С острым течением: - диффузный пролиферативный эндокапиллярный ГН - минимальные изменения С подострым течением: - экстракапиллярный (полунный, в том числе анти-ГБМ-нефрит) ГН - некротизирующий ГН С хроническим течением: - минимальные изменения - фокально-сегментарный гломерулосклероз - мезангиопролиферативный ГН - мембранопролиферативный ГН - мембранозная нефропатия - некротизирующий ГН - экстракапиллярный ГН - фибриллярно-иммунотактидный ГН - другие формы хронического ГН	- Иммунокомплексный ГН - IgA-нефропатия - IgM-нефропатия - C3-ГН - C1q-нефропатия - Малоиммунный ГН	Острый: - активная - не полной реконвалесценции - реконвалесценция Подострый: - начальных проявлений - развернутых клинических проявлений - формировавшиеся хронической формы Хронический: - обострения - частичная или полная клинико-лабораторная ремиссия	- ОПП - ХБП

- клинический анализ крови и гематокрит;
- биохимический анализ крови, включающий определение общего белка, альбумина, белковых фракций, креатинина, мочевины, хлоридов, калия, натрия, кальция, фосфора, холестерина и триглицеридов;
- общий анализ мочи;
- проба Зимницкого;
- проба Нечипоренко;
- проба Аддиса–Каковского, Амбурже;
- биохимическое исследование мочи;
- исследование коагулограммы (время свертывания венозной крови, время рекальцификации, количество тромбоцитов, уровень фибриногена, протромбина, фибринолитическая активность, желателно также исследование продуктов деградации фибрина и фибриногена, фибрин-мономеров, тромбинового и парциального тромбопластинового времени);
- иммунологические исследования: IgA, IgM, IgG и IgE, ЦИК, концентрация C3, C4, CH50 компонентов комплемента;
- серологические исследования крови: определение титра антител к ДНК, АНФ, АНЦА, антител к вирусам гепатита В и С, антител к базальной мембране, антистрептолизина-О, антистрептогиалуронидазы, антистрептокиназы;
- проба Реберга – клиренс эндогенного креатинина;
- ЭКГ;
- УЗИ почек;
- реносцинтиграфия;
- консультация окулиста, осмотр глазного дна;
- консультация отоларинголога, аудиограмма;
- биопсия почек (по показаниям).

Код по МКБ-10: N00–N08 Гломерулярные болезни почек.

Острый постстрептококковый гломерулонефрит

Острый постстрептококковый ГН – иммунокомплексное заболевание с циклическим течением, этиологически связанное с β-гемолитическим стрептококком группы А, клинически характеризующееся острым нефритическим синдромом. Острый постстрептококковый ГН чаще диагностируют в возрасте 5–12 лет у подростков и лиц молодого возраста. Мальчики болеют чаще девочек.

Этиология

Заболевание возникает после стрептококковой инфекции: ангины, скарлатины, острой инфекции дыхательных путей. Возможно развитие острого постстрептококкового ГН после отита, остеомиелита или кожных поражений (например, импетиго, рожи). Заболевание вызывают нефритогенные

штаммы β-гемолитического стрептококка группы А (штамм 12), о чем свидетельствует высокий уровень у больных антистрептолизина-О, антистрептогиалуронидазы, антистрептокиназы, титра антител к М-протеину стрептококка. Известно, что штаммы 1, 2, 4, 12, 18, 25, 49, 55, 57 и 60 по М-антигену чаще всего ассоциированы с постстрептококковым ГН.

Патогенез

Большинство форм острого постстрептококкового ГН опосредованы иммунологическими процессами. Оба (как клеточный, так и гуморальный) вида иммунитета играют важную роль в патогенезе этого заболевания. Роль гуморального иммунитета при ОГН заключается в синтезе нефритогенных антистрептококковых антител с образованием ЦИК. Наиболее популярна версия развития постстрептококкового ГН, связанная с перекрестной реакцией антистрептококковых антител с антигенами клубочка, имеющих антигенное сродство с некоторыми антигенами стрептококка. Образованные иммунные комплексы запускают систему комплемента по классическому пути, что приводит к генерации дополнительных медиаторов воспаления и к привлечению провоспалительных клеток.

В настоящее время идентифицированы два основных нефритогенных антигена: предшественник экзотоксина В, также известный как белок, ассоциированный с нефритогенным штаммом (NSAP), и нефритогенный плазминсвязывающий белок (NAP1r). NSAP (молекулярный вес 46 кДа) имеет антигенные, биохимические и структурные сходства с стрептокиназой из группы С стрептококковых организмов и может связываться с плазмином и активатором пламиногена.

N. Yoshizawa и соавт., выделившие NAP1r, выявили 100% присутствие данного белка в клубочках больных острым постстрептококковым ГН. NAP1r – белок массой 43 кДа, аминокислотная последовательность которого гомологична последовательности аминокислот плазминового рецептора (PLR) и глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназе стрептококка группы А. Механизм развития острого постстрептококкового ГН основывается на образовании антител к растворимому NAP1r, которые взаимодействуют с образованным под действием стрептокиназы плазмином из плазминогена. В дальнейшем происходит формирование иммунных комплексов – анти-NAP1r-плазмин, причем с NAP1r, локализованным в базальной мембране. Следующим этапом иммунного воспаления является активация системы комплемента. Описанные ранее механизмы могут привести к прямому разрушению клубочка, а также активировать прокоагулянтную систему и другие матричные металлопротеиназы. NAP1r также может активировать альтернирующий путь системы комплемента, ведущий к накоплению полиморфно-ядерных клеток и макрофагов с развитием местного воспаления. Кроме того, локально сформированные и циркулирующие иммунные комплексы могут легко проходить через измененную ГБМ, накапливаться в субэпителиальном пространстве, как горбы.

Механизм развития острого постстрептококкового ГН, предложенный N.Yoshizawa (2004), показан на рисунке 5.9.

Помимо иммунокомплексного механизма, лежащего в основе патогенеза ОГН, рассматриваются и другие механизмы. Поврежденные эндотелиальные клетки становятся продуцентами многих провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α и др.) и хемокинов (моноцитарного хемотаксического белка-1 – MCP-1 и RANTES, экспрессируемого и секретлируемого нормальными Т-клетками), обуславливающих инфильтрацию гломерулы полиморфно-ядерными лейкоцитами и моноцитами (макрофагами). Инфильтрация макрофагами в клубочках также обусловлена комплемент-индуцированным хемотаксисом. Макрофаги являются эффекторными клетками, вызывающими клеточную пролиферацию.

Более того, стрептококковые М-белки и пирогенные экзотоксины могут выступать в качестве суперантигенов, активизирующих Т-лимфоциты, также экспрессирующие провоспалительные цитокины.

В острый период постстрептококкового ГН отмечается образование ауто-IgG антител с формированием ревматоидного фактора и криоглобулинов, которые наряду со стрептококковыми суперантигенами играют роль в патогенезе постстрептококкового ГН.

Морфология

Чаще всего морфологической основой острого постстрептококкового ГН является диффузный эндокапиллярный пролиферативный ГН. Для эндока-

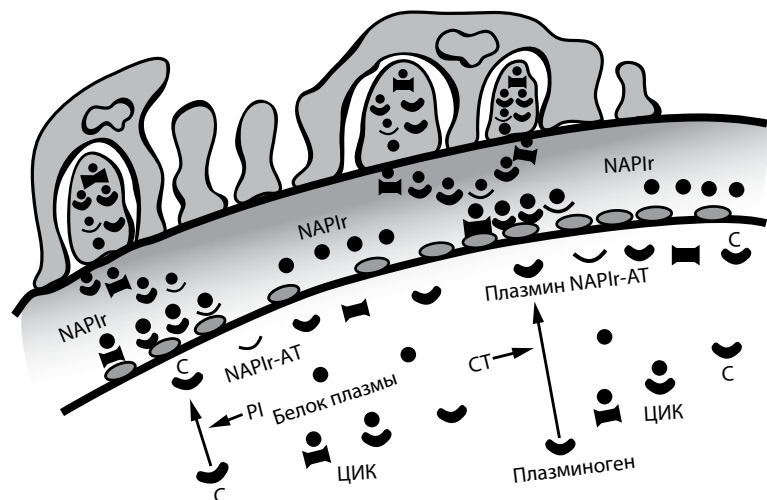


Рис. 5.9. Схематическое изображение предлагаемого механизма острого постстрептококкового ГН: С – активированная система комплемента; PI – пламин; NAPir – нефритогенный пламин-связывающий белок; NAPir-AT – антитела к белку NAPir; СТ – стрептокиназа; ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы.

пиллярного ГН характерно вовлечение всех почечных клубочков, изменения в которых вначале носят экссудативный характер с набуханием эндотелиальных и мезангиальных клеток и инфильтрацией полиморфно-ядерными лейкоцитами, выраженность которой зависит от степени иммунокомплексных отложений. При электронной микроскопии и иммуногистохимическом исследовании выявляются депозиты IgG и, преимущественно, С3 фракции комплемента на эпителиальной стороне ГБМ (субэпителиальные депозиты). Это сопровождается изменением ГБМ, вплоть до ее разрывов (рис. 5.10).

В дальнейшем в патоморфологической картине начинают преобладать процессы пролиферации, особенно мезангиоцитов и эндотелиоцитов, тогда как количество инфильтрирующих клеток постепенно снижается. Иногда при эндокапиллярном ГН могут пролиферировать эпителиальные клетки капсулы, создавая картину полулуний. Также в некоторых клубочках отмечаются синехии между капиллярными петлями и капсулой.

Клубочковые изменения при эндокапиллярном ГН могут довольно длительно сохраняться после клинического выздоровления (несколько месяцев или лет) в виде увеличения мезангиального матрикса, неравномерной плотности и неправильного контура ГБМ, синехий.

При эндокапиллярном ГН всегда имеют место изменения канальцев и интерстиция, но выраженные в меньшей степени, характеризующиеся дистрофией эпителия канальцев и обтурацией их цилиндрами (реже – некроз канальцевого эпителия и разрывы стенок), отеком и инфильтрацией интерстиция, плазматическим пропитыванием стенок артериол и артерий.

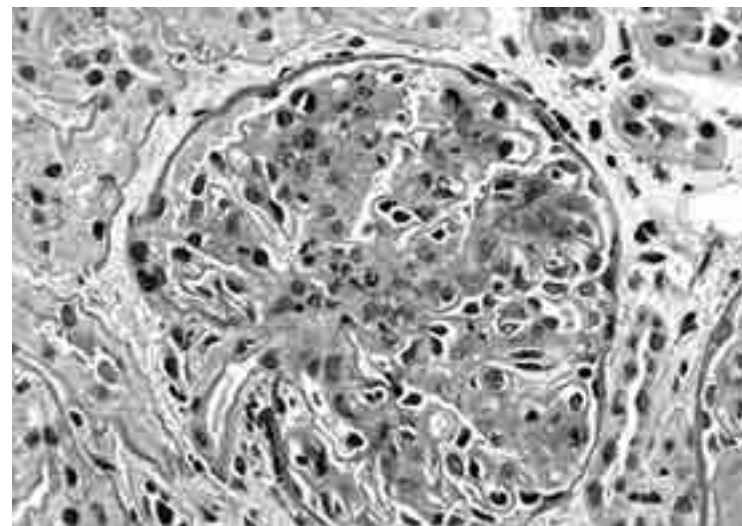


Рис. 5.10. Морфологическая картина при диффузном пролиферативном постинфекционном ГН (световая микроскопия).

Исход при эндокапиллярном ГН благоприятен, в 90% случаев это полное клиническое выздоровление. Незначительные морфологические изменения могут сохраняться довольно длительно. Допускается трансформация эндокапиллярного ГН в другие формы (мезангиопролиферативный, мезангиокапиллярный).

Клиническая картина

В типичных случаях острый постстрептококковый ГН развивается через 1–3 нед. после перенесенной ангины или другой стрептококковой инфекции дыхательных путей либо через 3–6 нед. после импетиго. Возможно 2 варианта течения заболевания: типичное и атипичное.

В типичных случаях ОГН протекает циклически с последовательной сменой трех периодов и проявляется остронефритическим синдромом, включающим экстраренальные (отеки, повышение АД, изменения со стороны сердца и ЦНС) и ренальные (олигурию, гематурию, протеинурию, цилиндрурию) симптомы.

Ребенок становится вялым, жалуется на головную боль, тошноту, иногда рвоту, боли в поясничной области, обусловленные растяжением капсулы почек в связи с отеком почечной паренхимы. Появляется жажда, уменьшается диурез. Больной или его окружающие замечают отеки на лице, более выраженные по утрам, затем отеки распространяются на конечности и туловище. Отеки отмечают у 80–90% больных. У подавляющего большинства детей моча приобретает цвет «мясных помоев», может быть буровой и даже цвета черного кофе. Иногда моча кажется неизменной, но и в этих случаях при ее анализе выявляют значительную эритроцитурию. Почти всегда наблюдается повышение АД (как систолического, так и диастолического). Появляются изменения сосудов глазного дна, возможны геморрагии и отек диска зрительного нерва. Часто обнаруживают тахикардию, реже – брадикардию, приглушенность тонов сердца, ослабление I тона на верхушке сердца, усиление II тона над аортой. Расширяются границы относительной тупости сердца. В первые 3–7 дней наблюдают нарастание или стабильность клинических симптомов и олигурию, что относят к начальному периоду или периоду развернутых проявлений. Обычно заболевание начинается внезапно.

Период обратного развития симптомов: появляется полиурия, пропадают отеки и макрогематурия, нормализуется АД. Состояние больных улучшается, исчезают сонливость, тошнота, головная боль, так как купируются отек ЦНС и спазм сосудов головного мозга.

Примерно через 1,5–2 мес. (иногда позднее) нормализуются показатели мочи. Наступает период полной клинико-лабораторной ремиссии. Однако полное выздоровление с учетом инволюции морфологических изменений в почках наступает значительно позднее – через 1–2 года. Если отдельные клинические симптомы сохраняются более 6 мес., говорят о затяжном течении ОГН; длительность симптоматики более 1 года может свидетельствовать о переходе в хронический нефрит.

Атипичное течение ОГН характеризуется изолированным мочевым синдромом, отсутствием экстраренальных проявлений либо они столь незначительны и кратковременны, что проходят незамеченными.

Осложнения

При бурном и тяжелом течении острого нефрита с развитием ПН в начальный период возможны угрожающие жизни осложнения: почечная эклампсия и острая сердечная недостаточность.

Наиболее частое осложнение – эклампсия (ангиоспастическая энцефалопатия), обусловленная спазмом сосудов головного мозга и его отеком. Эклампсия проявляется тонико-клоническими судорогами, возникающими после короткого периода предвестников: головной боли, тошноты, рвоты, нарушения зрения. Приступ напоминает эпилептический припадок и всегда сопровождается повышением АД. Во время припадков сознание отсутствует, кожные покровы и слизистые оболочки становятся цианотичными, дыхание – неровным, хрипящим, появляется пена изо рта, происходит непроизвольное мочеиспускание. Приступ длится несколько минут, иногда наблюдают серию приступов. При отсутствии своевременной адекватной терапии возможен летальный исход по причине кровоизлияния в головной мозг.

Острая сердечно-сосудистая недостаточность у детей возникает редко. Она характеризуется резким увеличением размеров печени, нарастанием периферических отеков и клинической картиной отека легких (обычно он и становится причиной смерти больного).

Диагностика

Отеки или пастозность тканей, гематурия и АГ составляют триаду клинических симптомов, служащую основным критерием диагностики ОГН. При лабораторном исследовании мочи выявляют протеинурию (до 1–2 г/сут., иногда больше), гематурию (от микро- до макрогематурии), цилиндрурию (гиалиновые, зернистые и эритроцитарные цилиндры); в первые дни заболевания можно обнаружить лейкоцитурию, представленную в основном сегментоядерными нейтрофилами, эозинофилами и лимфоцитами и отражающую иммунный воспалительный процесс в клубочках.

В общем анализе крови выявляют нейтрофильный лейкоцитоз, возможны эозинофилия, увеличение СОЭ, анемия. Наблюдается снижение клубочковой фильтрации, небольшое увеличение содержания азотистых шлаков, диспротеинемия (увеличение доли α - и β -глобулинов), гипокомплекментемия, ацидоз. При серологическом исследовании крови у большинства больных обнаруживают повышенные титры антистрептолизина-О, антистрептогиалуронидазы, антистрептокиназы. На первой неделе болезни выявляют ЦИК и снижение концентрации С3 фракции комплемента. В сыворотке крови повышается концентрация IgG, IgM, редко IgA.

Нарушения в системе свертывания крови отражают следующие параметры: сокращение протромбинового времени, повышение протромбинового

индекса, снижение содержания антитромбина III, угнетение фибринолитической активности, появление продуктов деградации фибрина и фибриногена в сыворотке крови и моче.

Трудности в распознавании заболевания возникают при атипичном или стертом течении, когда у ребенка выявляют только незначительную протеинурию и/или микрогематурию (изолированный мочевои синдром). В этих случаях поставить диагноз помогают данные анамнеза (предшествующие заболевания), а также наблюдение за динамикой процесса и результаты дополнительных исследований, включающих определение титра антистрептококковых антител и концентрации компонентов комплемента в сыворотке крови.

Дифференциальная диагностика

ОГН следует дифференцировать с обострением хронического нефрита, с дебютом быстро прогрессирующего нефрита, наследственного нефрита, острого пиелонефрита, туберкулеза почек, нефролитиаза (исключить последний помогает рентгеноконтрастное исследование). Чтобы обострение хронического нефрита не принять за острый нефрит, необходимо тщательно собрать анамнез, выяснив, не было ли ранее у ребенка отеков, изменений в моче, повышенного АД. В пользу обострения хронического нефрита говорят также снижение концентрационной способности почек, изменения глазного дна. Иногда вопрос дифференциальной диагностики решают путем длительного наблюдения за ребенком, а в некоторых случаях основанием для постановки диагноза служит морфологическое исследование биоптата почки.

Лечение

Лечение больных с острым диффузным ГН проводят в стационаре. В острый период необходимы постельный режим, покой, тепло, способствующие улучшению кровообращения в почках, снижению АД, уменьшению протеинурии и гематурии. Расширение режима проводят по мере купирования экстраренальных симптомов (исчезновение отеков, снижение АД). Рекомендуют специальную диету и дозированный прием жидкости. В первые дни болезни при олигурии и АГ назначают бессолевой стол. При нормализации АД и исчезновении отеков в пищу постепенно добавляют соль, начиная с 0,5–1 г/сут. Объем жидкости рассчитывают по диурезу предыдущего дня. Ограничение соли и воды снижает объем внеклеточной жидкости, что способствует снижению АД. При олигурии и снижении клубочковой фильтрации белок ограничивают до 0,5 г/кг/сут. Значительно ограничивают животный белок больным детям с выраженной АГ и распространенными отеками. Противопоказаны острые блюда и продукты, содержащие экстрактивные вещества и аллергены. При олигурии следует избегать продуктов, богатых калием. Общая энергетическая ценность пищи должна соответствовать потребностям ребенка в основном за счет углеводов и жиров.

На 10–14 дней назначают антибактериальную терапию. Предпочтение отдают антибиотикам пенициллинового ряда. При наличии хронического тонзиллита и/или аденоидита к концу 2-го месяца болезни рекомендуют оперативное лечение на фоне антибиотиков.

Целесообразно назначение гепарина в суточной дозе 75–150 ЕД/кг подкожно в течение 2–4 нед. для предотвращения внутрисосудистого свертывания. Применяют антиагреганты (например, дипиридамоп по 5 мг/кг).

Гипотензивная терапия необходима при выраженной АГ. Используют иАПФ (каптоприл, эналаприл), внутривенно назначают 2,4% раствор амифиллина (Эуфиллина) в 10–20% растворе глюкозы с последующей инфузией фуросемида (1–4 мг/кг). Можно использовать клонидин (Клофелин) или метилдопу.

При выраженных отеках, признаках сердечной недостаточности, АГ и угрозе эклампсии назначают диуретики, обычно фуросемид из расчета 1–4 мг/кг/сут.

Профилактика

Для предупреждения ОГН нужны своевременная диагностика и адекватная терапия стрептококковых заболеваний, санация очагов хронической инфекции, рациональное проведение профилактических прививок. Диспансерное наблюдение за детьми, перенесшими острый постстрептококковый ГН, проводят в течение 5 лет после выписки из стационара.

Прогноз

В среднем 85–90% детей выздоравливают, у остальных длительно сохраняются остаточные изменения мочи, не позволяющие считать ребенка полностью излеченным. У небольшой части детей нефрит переходит в хроническую или подострую форму. Летальный исход регистрируют редко. Неблагоприятными признаками с большой вероятностью перехода в ХГН следует считать нефротический синдром и затяжное течение нефрита.

Диспансеризация

Схема диспансерного наблюдения детей, перенесших ОГН, представлена в таблице 5.5.

Болезнь минимальных изменений

Болезнь минимальных изменений – наиболее распространенная морфологическая форма ГН среди детей, встречающаяся в зависимости от расовой принадлежности в 35–80% случаев. Характеризуется развитием нефротического синдрома. Болезнь минимальных изменений у детей отличается гормоночувствительностью и благоприятным прогнозом. Однако около 10% больных имеют стероид-резистентную форму патологии.

Таблица 5.5. Примерная схема диспансерного наблюдения детей с ОГН (по М.В.Эрману, 1997)

Частота осмотров специалистами	Дополнительные методы обследования	Основные пути оздоровления	Критерии эффективности диспансеризации
<ul style="list-style-type: none"> • Педиатр: 1-й год – в первые 3 месяца – 2 р./мес., с 3 до 12 мес. – 1 р./мес., затем 1 раз в 2–3 мес. • Нефролог: 1-й год: 1 раз в 3 мес., затем 1–2 раза в год • Стоматолог: 1 раз в 6 мес. • Отоларинголог: 1–2 раза в год 	<ul style="list-style-type: none"> • Общий анализ мочи первые 6 месяцев – 1 раз в 10–14 дней, затем 1 раз в месяц • Количественные анализы мочи (Амбурже или Нечипоренко) – 1 раз в 3–6 мес. • Суточная моча на белок – 1 раз в год • Проба Зимницкого – 1 раз в 6 мес. • Посев мочи – 1–2 раза в год • Анализ крови клинический – 1 раз в год • Функциональная диагностика (проба Реберга) – мочевины сыворотки – 1 раз в год 	<ul style="list-style-type: none"> • Режим • Диета • Реабилитация в местном нефрологическом санатории • При интеркуррентных заболеваниях симптоматическая терапия • Анализы мочи во время заболевания и при выздоровлении через 2–3 мес. • Медицинский отвод от прививок на год 	Снятие с учета через 5 лет полной ремиссии после обследования в нефрологическом стационаре, стационаре одного дня, диагностическом центре

Патогенез

В 1974 г. R.J.Shalhoub предположил, что протеинурия при болезни минимальных изменений связана с циркулирующим фактором, секретируемым Т-клетками. В экспериментальной работе G.Lagrie и соавт. продемонстрировали наличие протеинурии у крыс, получивших инфузию супернатанта Т-лимфоцитов от больных болезнью минимальных изменений. Эти данные позволили сделать предположение о наличии циркулирующего фактора, продуцируемого периферическими иммунными клетками, который приводит к нарушению фильтрационного барьера клубочка. Данная гипотеза поддерживается наблюдениями за развитием нефротического синдрома после вирусных инфекций или эпизода атопии, ассоциации с HLA-антигенами и лимфомой Ходжкина, а также эффективностью ГКС и циклоспорина А. Возникновение длительных ремиссий после кори, которая подавляет клеточно-опосредованный иммунитет, укрепляет предположение R.J.Shalhoub о роли Т-клеток в развитии нефротического синдрома. Связь болезни минимальных изменений с дисбалансом подтипов Т-клеток или их функций неоднократно подтверждалась в публикациях разных авторов. При болезни минимальных изменений обнаружена активация Т-лимфоцитов посредством взаимодействия через поверхностные клеточные рецепторы Т-лимфоцитов и дендритных клеток в ответ на иммунную стимуляцию различными анти-

генами и увеличение пула CD4+ и CD8+ клеток. Выявлено, что при рецидивах заболевания отмечалось повышение концентрации CD4+/CD25, т.е. Т-клеток, экспрессирующих рецептор к ИЛ-2. Рецептор ИЛ-2 состоит из 3 отдельных связанных с мембраной субъединиц. α -субъединица представляет собой цепь в 55 кДа и определяется как рецептор CD25+. Когда рецептор ИЛ-2 экспрессируется на стимулированном Т-лимфоците, часть α -субъединиц могут отколоться или полностью высвободиться в кровотоке. Данная частица, обнаруживаемая в периферической крови, рассматривается как растворимый компонент рецептора к ИЛ-2. Повышение концентрации уровня сывороточного растворимого рецептора ИЛ-2 и выраженность эскреции с мочой рецептора к ИЛ-2 отмечены при рецидивах болезни минимальных изменений, что, по мнению S.A.Hulton, является всего лишь причиной активации и дифференцировки Т-лимфоцитов.

Активированные Т-лимфоциты, а именно хелперная фракция (CD4+), дифференцируются в 2 взаимоисключающие субпопуляции Th1 и Th2 под влиянием экспрессирующих цитокинов. Так, ИЛ-12 и ФНО α обуславливают созревание Th1, в то время как экспрессия ИЛ-4 влияет на дифференцировку Th2. В свою очередь, каждая из этих субпопуляций экспрессирует определенные цитокины, обладающие аутокринными и паракринными механизмами. Для Th1 характерна экспрессия ИЛ-12, ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-8. ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 продуцируются Th2. Определение рецептора ИЛ-12 на Т-клетках у больных при болезни минимальных изменений выявило снижение β_2 -субъединицы рецептора и нормальную концентрацию β_1 -субъединиц. V.Stefanovic и соавт. установили, что у лиц с болезнью минимальных изменений отмечается высокий уровень Th2. Более того, продуцируемый Th2 так называемый c-maf-фактор, в свою очередь, также регулирует дифференцировку Т-клеточных субпопуляций в сторону Th2 с одновременным подавлением дифференцировки Th1. Высокая концентрация Th2 определяет гиперпродукцию ИЛ-4 и ИЛ-13, обнаруженную у лиц, страдающих болезнью минимальных изменений. Известно, что ИЛ-13 регулирует концентрацию IgE, высокий уровень которого часто определяют при болезни минимальных изменений. Кроме того, обнаруженные рецепторы к этим цитокинам на подоцитах и их выраженная экспрессия при болезни минимальных изменений подтверждают роль последних в патогенезе данного заболевания.

Е.Н.Garin и соавт. указывают на повышенную при болезни минимальных изменений концентрацию ИЛ-8, также играющего важную роль в патогенезе нарушения селективности гломерулярного фильтра. Долгое время считалось, что фактор проницаемости, обнаруженный у лиц, страдающих болезнью минимальных изменений, есть не что иное, как ИЛ-8.

В настоящее время в развитии болезни минимальных изменений широко обсуждается роль транскрипционного фактора NF- κ B активированных CD4+ клеток. Активация NF- κ B происходит под влиянием широкого спектра патогенетических сигналов, таких как бактериальные агенты, Т- и В-клеточные митогены, цитокины и оксидативный стресс. J.Das

и соавт. выявили активацию транскрипционного фактора под влиянием ИЛ-13. В свою очередь, активированный NF-κB увеличивает концентрацию протеасом. Следует отметить, что антагонистом NF-κB является I-κB. Известно, что под действием глюкокортикоидов происходит увеличение концентрации последнего. Однако, несмотря на то что болезнь минимальных изменений характеризуется высокой чувствительностью к стероидной терапии, у некоторых пациентов активность NF-κB сохраняется на фоне приема глюкокортикоидов. Предполагают, что дополнительные факторы влияют на изменения транскрипционных факторов, обуславливая в дальнейшем стероидную резистентность.

Болезнь минимальных изменений и CD80. Одной из гипотез развития протеинурии при болезни минимальных изменений является повреждение щелевой диафрагмы, регулируемое экспрессией CD80 (B7-1) на подоцитах – трансмембранного протеина, экспрессирующегося на антиген-презентирующих клетках, натуральных киллерах и В-лимфоцитах. CD80 определяет костимулирующий сигнал для Т-лимфоцитов, связываясь с последними посредством соединения с их рецепторами CD28. Данный механизм отмечается при представлении антигена антиген-презентирующими клетками Т-клеткам с последующей их активацией. Однако связывание CD28 на Т-лимфоцитах с CTLA-4 – протеином, экспрессируемым на Foxp3+ регуляторных Т-клетках (Treg), – ингибирует активацию последних. Мутация в гене Foxp3 у больных болезнью минимальных изменений приводит к снижению активации Treg клеток, тем самым способствуя развитию протеинурии.

J.Reiser и соавт. продемонстрировали экспрессию CD80 на подоцитах под действием липополисахаридов. *In vivo* экспрессия CD80 на подоцитах происходит не только под влиянием липополисахаридов, но и других токсинов, например аминонуклеозида. Важным является то, что экспрессия CD80 на подоцитах приводит к нарушению структуры последнего и развитию протеинурии. С.С.Yu и соавт. обнаружили, что CD80 положительные подоциты теряют возможность присоединяться к базальной мембране посредством β₁-интегринов. По одной из гипотез, именно ИЛ-13 стимулирует экспрессию CD80 на подоцитах. По другой версии, активация CD80 на подоцитах регулируется Toll-like рецепторами (TLR): TLR-3 и TLR-4, поскольку липополисахариды активизируют иммунные клетки посредством TLR-лигандов. В своей экспериментальной работе T.Ishimoto и соавт. обнаружили развитие протеинурии у крыс после инъекции TLR-3. Это исследование подтвердило, что экспрессия CD80 может быть определена как Т-клеточными цитокинами, так и TLR-лигандами.

Генетические формы нефротического синдрома и болезни минимальных изменений

Подоциты являются хорошо дифференцированными клетками внешнего слоя клубочка. Они составляют окончательный барьер в потере белка

с мочой посредством взаимодействия ножек подоцита и щелевой диафрагмы. Базолатеральная часть ножек подоцита осуществляет центральную функцию подоцитов и содержит три мембранных домена: апикальную мембрану, комплекс белков щелевой диафрагмы и домен опорной пластины (т.е. базальную мембрану). Ножки подоцита содержат динамичный сократительный аппарат, состоящий из актина, миозина II, α-актинин-4, талина, винкулина и синаптоподина. Ножки крепятся к клубочковой базальной мембране посредством α₃β₁-интегрина и дистрогликана. Было выявлено, что α₃β₁-интегрин сцеплен высокоаффинной связью с α₅-цепью ламинина-11 и низкоаффинной – с компонентами базальной мембраны. Экспрессия α₃β₁-интегринов остается сохранной, как и при болезни минимальных изменений.

Дистрогликановые комплексы состоят из утрофина и α- и β-дистрогликанов и входят в состав мышечных и некоторых неммышечных клеток. По данным ряда исследователей, отмечается либо снижение, либо отсутствие экспрессии дистрогликанов, коррелирующее с активностью процесса при минимальных изменениях. Тогда как при ФСГС дистрогликаны в ткани почки сохранены. Высокое сродство дистрогликановых комплексов к ламинину и агрину базальной мембраны обеспечивает целостность трехслойной структуры гломерулярного аппарата. Интересно, что мутация гена, кодирующего синтез дистрогликана, приводит к летальному исходу уже внутриутробно.

Соединение ножек соседних подоцитов происходит с помощью щелевой диафрагмы, такое строение обеспечивает селективный проницаемый барьер в почках. Следует отметить, что наши знания структуры и функции щелевой диафрагмы появились в результате изучения генетических форм семейного нефротического синдрома и выявления нескольких белков (подоцин, нефрин, α-актинин-4 и TRP6), мутация которых и определяет развитие последних. Интересным оказалось, что среди пациентов с генетически детерминированными формами стероид-резистентного нефротического синдрома по данным гистологического исследования не более четверти (от 10 до 25%) имели морфологическую форму болезни минимальных изменений. Несмотря на то что в целом болезнь минимальных изменений не связана с мутациями известных генов, в ряде работ продемонстрирована ассоциация стероидчувствительного нефротического синдрома с гетерозиготными мутациями генов подоцина, нефрина и TRP6. Более того, наличие семейных форм болезни минимальных изменений предполагает определенную роль генов, среди которых может быть и ген эпителиального мембранного протеина-2, ответственный за развитие нефротического синдрома в детской популяции.

Морфология

Световая микроскопия. У пациентов с болезнью минимальных изменений клубочек выглядит неповрежденным, иногда может присутствовать мини-

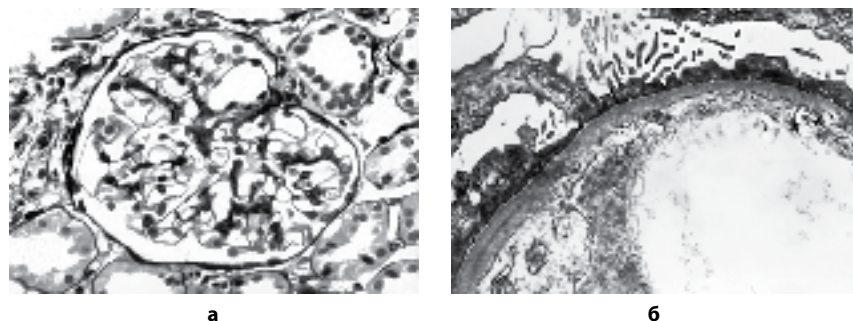


Рис. 5.11. Световая (а) и электронная (б) микроскопия ткани почек пациента с болезнью минимальных изменений.

мальная мезангиальная пролиферация (до 3 клеток), что создает трудности в дифференциации с минимальными изменениями при мезангиопролиферативном гломерулонефрите.

Клетки канальцев инфильтрированы белками и липидами из-за увеличенной реабсорбции. Наличие атрофии и фиброза канальцев должно вызвать подозрение на наличие ФСГС.

Иммуногистохимия. При иммуногистохимическом исследовании отмечается отсутствие отложения Ig и компонентов комплемента.

Электронная микроскопия. Диффузное «сглаживание» ножек подоцитов является гистологическим маркером нефротического синдрома с минимальными изменениями при сочетании с вышеизложенной световой микроскопией и иммуногистохимическим исследованием (рис. 5.11).

Клиническая картина

Клинически болезнь минимальных изменений проявляется нефротическим синдромом с внезапным началом. Чаще заболевают дети раннего и дошкольного возраста. В отличие от других форм ГН у детей с болезнью минимальных изменений часто имеет место отягощенный аллергологический анамнез и аллергические проявления (30–70% случаев). Триггерными факторами могут быть острые респираторные вирусные инфекции, детские инфекции, атопические реакции. Одним из первых заметных для окружающих симптомов заболевания является отек, который часто трактуется как отек Квинке. В последующем появляется олигурия, что диктует необходимость в проведении анализа мочи.

Гипертензионный синдром наблюдается крайне редко и характеризуется кратковременностью. Повышение АД при болезни минимальных изменений связано с компенсаторным механизмом, срабатывающим в ответ на выраженную гиповолемию. При резкой гиповолемии возможно развитие нефротического криза с болями в животе, кожной эритемой и сердечно-сосудистым шоком с циркуляторной недостаточностью.

Течение болезни минимальных изменений бывает острым с исходом в стойкую ремиссию (20–30%), рецидивирующим и часто рецидивирующим. По отношению к стероидной терапии выделяют следующие формы заболевания: стероидчувствительная, стероидзависимая и стероид-резистентная.

Диагностика

Основными диагностическими маркерами болезни минимальных изменений является лабораторная тетрада нефротического синдрома: гипопротейнемия, гипоальбуминемия, гиперлипидемия и протеинурия (выше 1 г/м²/сут.). СОЭ резко повышена. Возможна незначительная анемия, тромбоцитоз. Во время обострений отмечается повышение титра IgE или IgM. Уровень С3 комплемента всегда в норме. В коагулограмме – признаки гиперкоагуляции: повышение уровня фибриногена, протромбинового индекса.

Как показал опыт многих нефрологических школ, диагноз болезни минимальных изменений детям 1–14 лет выставляют, не прибегая к биопсии, в типичных случаях по характерным клинико-лабораторным, функциональным данным, быстрому положительному ответу на стероидную терапию.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику болезни минимальных изменений проводят с другими формами ГН, которые проявляются клинической картиной нефротического синдрома. Очень важным дифференциально-диагностическим критерием болезни минимальных изменений у детей является быстрая реакция на лечение глюкокортикоидами, отмечаемая в 90–95% случаев.

Лечение

Терапевтические мероприятия дебюта болезни минимальных изменений включают в себя режим, диету, патогенетическую и симптоматическую терапию.

Режим. В активной стадии заболевания длительность постельного режима определяется выраженностью экстраренальных проявлений. Резкое ограничение движений может привести к развитию таких осложнений, как отечный синдром и формирование тромботических осложнений. При улучшении общего состояния больного режим должен расширяться с присоединением лечебной физкультуры для профилактики стероидного остеопороза.

Диета. Диета при болезни минимальных изменений варьирует в зависимости от периода заболевания и должна быть прежде всего гипоаллергенной. На первых этапах при выраженных отеках необходимо ограничить потребление соли (не более 2 г/сут.). Ограничение питьевого режима может

быть рекомендовано только при развитии ПН. Более того, при гиповолемии ограничение употребления жидкости, особенно при активной диуретической терапии, противопоказано, так как может способствовать усугублению реологических расстройств. Белок назначают в соответствии с возрастной нормой. Белковая нагрузка возможна только после нормализации анализов мочи, при стероидной терапии.

Патогенетическая терапия болезни минимальных изменений складывается из применения иммуносупрессивных препаратов, антикоагулянтов, антиагрегантов. В качестве иммуносупрессивного препарата используют преднизолон в начальной дозе 2 мг/кг/сут. или 60 мг/м²/сут. (не более 60 мг/сут.) длительностью 6–8 нед., затем (при нормализации анализов мочи) переходят на альтернирующий прием преднизолона в дозе 40 мг/м²/48 ч (или 1,5 мг/кг/48 ч) длительностью еще 4–6 нед. с последующим снижением дозы на 0,5 мг/кг каждые 4 недели, вплоть до полной отмены. Общая длительность терапии дебюта болезни минимальных изменений составляет 6 мес.

Учитывая выраженную гиперкоагуляцию при болезни минимальных изменений, одновременно с глюкокортикоидной терапией следует назначить антикоагулянты – гепарин в суточной дозе 200–300 ЕД/кг/сут. подкожно в 4 приема. Антикоагулянтная терапия проводится под контролем коагулограммы. При стабилизации дозу гепарина снижают (начинают со снижения дозы, а затем уменьшают кратность введения). В качестве антиагрегантной терапии используют дипиридамол (Курантил) в дозе 5–8 мг/кг/сут. или тиклопидин (Тиклид) 8 мг/кг/сут., у подростков возможно использование клопидогрела (Плавикса) в дозе 75 мг 1 раз в сутки.

Симптоматическая терапия включает лечение отечного синдрома, профилактику гиповолемического криза, антибактериальную терапию при наслоении инфекции, коррекцию АГ в случае ее возникновения, а также симптоматическую терапию побочных эффектов глюкокортикоидной терапии.

Лечение отеков (см. гл. III, раздел «Отечный синдром»).

Коррекция гиповолемии. Для болезни минимальных изменений характерно развитие гиповолемии, поэтому для восстановления объема циркулирующей жидкости в сосудистом русле и для улучшения реологических свойств крови следует проводить инфузию Реополиглюкином с глюкозой или Реоглюманом в дозе 10–15 мл/кг. Выраженный диуретический эффект на введение Реополиглюкина возможен и при отсутствии введения Лазикса за счет повышения ОЦК, увеличения активности натрийуретического гормона и повышения клубочковой фильтрации.

Антибактериальная терапия при НСМИ должна назначаться при выраженном гиповолемическом состоянии, сопровождающемся болями в животе, для профилактики перитонита, а также при наслоении любой инфекции. Обычно используют полусинтетические пенициллины в возрастной дозе.

Гипотензивная терапия при НСМИ проводится крайне редко, поскольку быстрая редукция основных симптомов на фоне глюкокортикоидной терапии приводит к восстановлению ОЦК.

Следует отметить, что одним из наиболее неприятных осложнений глюкокортикоидной терапии при ее длительном использовании является развитие гипокалиемии и остеопороза. Исходя из этого, параллельно с глюкокортикоидами следует назначать препараты калия (Аспаркам, Панангин), кальция (20 мг/кг/сут.) и витамин D (преимущественно активные метаболиты – α-кальцидол, рокальтрол, α-D3-тева – 0,25 мкг/сут.). В случае появления клинических симптомов поражения верхних отделов ЖКТ в виде гастродуоденита или язвенной болезни как одного из побочных проявлений глюкокортикоидной терапии необходимо присоединение к терапии либо антацидов (Маалокс, Фосфалюгель), либо ингибиторов протонной помпы (омепразол, рабепразол [Париег]).

Лечение рецидива (см. гл. III, раздел «Нефротический синдром»).

Прогноз

Несмотря на рецидивирующий характер течения, прогноз болезни минимальных изменений у детей в большинстве случаев благоприятный. Развитие ХПН может наблюдаться у детей со стероид-резистентной формой с частотой 0,2%.

Фокально-сегментарный гломерулосклероз

Среди причин развития нефротического синдрома в детском возрасте ФСГС занимает второе место. ФСГС клинически характеризуется протеинурией, как правило, неселективной, часто в сочетании с АГ и гематурией, и быстрым исходом в ПН.

Впервые ФСГС был описан в 1957 г. A.R.Rich. С тех пор были опубликованы сотни случаев с клинической и гистологической характеристикой ФСГС, преследовавшие цель раскрыть патогенетические механизмы. Однако, несмотря на накопленный опыт, эти механизмы до сих пор не установлены. ФСГС у детей и подростков является признаком большого числа первичных и вторичных заболеваний почек. В последнее время отмечается увеличение частоты встречаемости данной патологии, вероятно, это связано с появлением новых этиологических и экологических факторов.

Известно, что большинство случаев ФСГС спорадические, однако выявлены и семейные формы заболевания. Причиной развития семейного ФСГС является мутация генов, кодирующих компоненты подоцита. Среди наиболее изученных следует отметить гены нефрина и подоцина. К генетически детерминированным заболеваниям также относятся синдромы Дениса–Драша и Фрайзера, при которых отмечается мутация транскрипционного фактора WT1. Вторичные формы ФСГС отмечаются на фоне метаболических нарушений, уменьшения почечной массы, инфекций.

Патогенез

Патогенез ФСГС так же сложен, как и причины, вызывающие его. Ведущую роль в патогенезе идиопатического ФСГС играют Т-лимфоциты. У пациентов с данным заболеванием обнаружено повышение концентрации многих цитокинов. Но самым значимым фактором в патогенезе ФСГС, вероятно, является фактор проницаемости, по всей видимости, продуцируемый Т-клетками. Фактор проницаемости представляет собой группу белков, которые могут изменять проницаемость клубочка. Предположение о причастности фактора проницаемости к развитию ФСГС подтвердилось многими наблюдениями: было продемонстрировано частое повторное развитие ФСГС в трансплантированной почке у больных с наличием фактора проницаемости в сыворотке, получен эффект от применения плазмафереза, наблюдалось уменьшение протеинурии после использования иммуносорбционных белков. Кроме того, обсуждаются гуморальный аспект метаболизма фактора проницаемости (зафиксирован факт исчезновения протеинурии через год после трансплантации почки с ФСГС реципиентам, не имеющим в сыворотке фактора проницаемости), а также передача фактора проницаемости от матери к ребенку.

Изменение структуры подоцита и его функции – явный фактор в развитии ФСГС. Подоциты – высокоспециализированные клетки, функция которых заключается в синтезе некоторых белков базальной мембраны, регуляции растяжимости клубочкового капилляра, ограничении прохождения отрицательно заряженных белков. При гломерулярных заболеваниях с высокой протеинурией отмечаются выраженные структурные изменения подоцитов в виде диффузного «сглаживания» их ножек и смещения щелевой диафрагмы к апикальной части клеток и отделение подоцитов от базальной мембраны. Все эти находки позволяют рассматривать нарушения в подоцитах как этиологический фактор в возникновении ФСГС. Нарушение структуры подоцитов приводит к нарушению их функции и активации процессов апоптоза. Во многих экспериментальных исследованиях отмечалось увеличение соотношения «проапоптотические (Bax)/противоапоптотические (Bcl) молекулы». И наконец, мутации митохондриальной ДНК, обнаруженные в подоцитах у пациентов с ФСГС, могут привести к нарушению окислительных процессов в клетках или первичной митохондриальной дисфункции.

При ФСГС различают несколько гистологических вариантов склероза: периферический (tip lesions) с адгезией париетальных эпителиальных листков, так называемый прикорневой (perihilar) склероз – гиалиноз васкулярного полюса, коллапсный гломерулосклероз и клеточный вариант, характеризующийся сегментарной пролиферацией эпителиальных клеток, ранним склерозом и эндокапиллярной гиперклеточностью. Как указывают авторы, периферический склероз чаще встречается у детей и подростков и более чувствителен к иммуносупрессивной терапии.

Классификация

Выделяют:

- I. Первичный или идиопатический ФСГС:
 - коллапсная гломерулопатия;
 - клеточный вариант;
 - гломерулярный тип изменений.
- II. Вторичный:
 1. На фоне потери почечной массы:
 - рефлюкс-нефропатия;
 - дисплазия;
 - односторонняя агенезия;
 - олигомеганефрония.
 2. Инфекции:
 - ВИЧ;
 - парвовирус В19;
 - другие вирусные агенты.
 3. Токсические препараты:
 - бисфосфонаты;
 - α-интерферон;
 - НПВС;
 - литий.
 4. Метаболические нарушения:
 - гипергликемия;
 - гиперлипидемия.
 5. Генетические факторы:
 - мутация гена NPHS1;
 - мутация гена NPHS2;
 - мутация гена WT1;
 - мутация гена α-актинин-4;
 - мутация гена TRPC6.
 6. Исход других гломерулярных заболеваний.

Морфология

Световая микроскопия. Для ФСГС характерен фокальный и сегментарный склероз, как правило, с адгезией париетальных эпителиальных листков, иногда – гиалиноз васкулярного полюса. В поврежденных клубочках отмечается расширение мезангиального матрикса (рис. 5.12).

Иммуногистохимия. При ФСГС часто выявляются грубые зернистые отложения IgM и C3.

Электронная микроскопия. Наблюдается диффузное сглаживание ножек подоцита, главным образом в склеротических сегментах, но иногда и в неповрежденной области. У пациентов с ВИЧ-ассоциированным ФСГС при электронной микроскопии обнаруживаются тубулоретикулярные вклю-

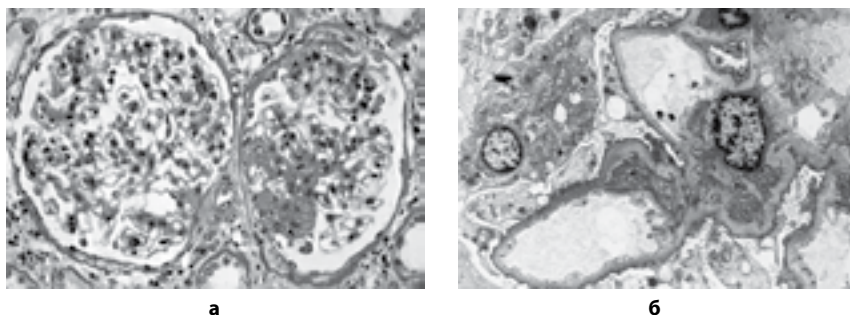


Рис. 5.12. Световая (а) и электронная (б) микроскопия ткани почек пациента с ФСГС. Изменения в эндотелиальных и мезангиальных клетках, что является косвенным маркером вирусного заболевания.

Клиническая картина

Заболевание нередко может начинаться с изолированной протеинурии и/или гематурии, которые длительно персистируют и впоследствии могут привести к развитию полного нефротического синдрома, как правило, резистентного к иммуносупрессивной терапии. По данным различных авторов, АГ при ФСГС встречается в 25–50% случаев, гематурия – в 25–80%. Для ФСГС, как правило, характерна стероид-резистентность. Однако положительный ответ на лечение ГКС наблюдается у детей с периферическим вариантом склероза (tip lesion) в отличие от hilar-склероза и смешанного поражения гломерул. Нередко в дебюте заболевания у ребенка на фоне приема преднизолона отмечается быстрая ремиссия нефрита, однако спустя некоторое время возникает рецидив заболевания, плохо корригирующийся глюкокортикоидами – формируется стероид-резистентность. Считается, что самая высокая протеинурия наблюдается при коллапсном варианте ФСГС, умеренная – при tip lesion. Perihilar вариант характеризуется меньшей потерей белка. ФСГС имеет персистирующее, рецидивирующее и прогрессирующее течение, часто с исходом в ХПН. Прогноз заболевания более благоприятный у больных с изолированной протеинурией.

Диагностика ФСГС основывается на морфологическом исследовании нефробиоптата. Если ФСГС проявляется в виде нефротического синдрома, то вопрос о проведении нефробиопсии встает при развитии стероидзависимой и стероид-резистентной формы нефротического синдрома, поэтому зачастую дети, имеющие данную морфологическую форму, трактуются как больные с болезнью минимальных изменений в силу быстрой эффективности стероидной терапии в дебюте заболевания. Однако появление таких симптомов, как АГ и гематурия, в дебюте нефротического синдрома должно настораживать врача. Диагностическую сложность вызывает такая клиническая форма, как изолированная протеинурия. Отсутствие патогномичных для нефрита лабораторных маркеров исключают предположение о наличии

ФСГС. Тем не менее при длительно персистирующей протеинурии (более 6 мес.) с диагностической целью необходимо провести нефробиопсию.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику ФСГС проводят с другими формами ХГН. Диагностическую сложность вызывает изолированная протеинурия, которую дифференцируют с другими заболеваниями, протекающими также с изолированной протеинурией (врожденная аномалия почек, кистозные и бескистозные дисплазии, рефлюкс-нефропатия и др.).

Лечение

Больные ФСГС без нефротического синдрома с латентным течением, как правило, имеют благоприятный прогноз. Этим больным не проводят иммуносупрессивную терапию. С антипротеинурической целью назначают иАПФ. Иммуносупрессивная терапия используется при развитии нефротического синдрома, длительность и специфичность этого вида лечения определяется формой нефротического синдрома. Однако, как правило, при ФСГС отмечается стероид-резистентная форма нефротического синдрома, тем самым определяя использование цитостатических препаратов. При ФСГС наиболее приемлема схема терапии, предложенная S.A.Mendoza, позволяющая получить до 50–60% ремиссий у больных с этой патологией (табл. 5.6).

Для лечения ФСГС также можно использовать сравнительно недавно предложенную схему терапии F.B.Waldo, применяемую у детей с хорошим эффектом (табл. 5.7). При отсутствии эффекта циклоспорина А возможна

Таблица 5.6. Схема терапии ФСГС (по S.A.Mendoza)

Неделя	Метилпреднизолон 30 мг/кг в/в	Преднизолон 2 мг/кг через день	Циклофосфамид 2 мг/кг
1–2	Через день (+6)	–	–
3–10	1 раз в неделю	+	–
11–18	1 раз в 2 недели	+	+
19–52	1 раз в месяц	+	–
53–78	1 раз в 2 месяца	+	–

Таблица 5.7. Схема терапии ФСГС (по F.B.Waldo)

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

замена его на такролимус в дозе 0,1–0,2 мг/кг/сут. Однако следует помнить, что эффективность ингибиторов кальциневрина зависит от их концентраций в крови. Так, для циклоспорина А концентрация 1000–1200 нг/мл может обеспечить хороший лечебный эффект без выраженных проявлений нефротоксичности. Для такролимуса концентрация в крови может колебаться от 5 до 8 нг/мл.

В ряде случаев ремиссия не наступает даже после агрессивной иммуносупрессивной терапии, тогда лечение ФСГС складывается из симптоматической терапии: больной получает иАПФ, при тяжелых формах АГ возможно присоединение других гипотензивных препаратов (антагонисты кальция, БРА II), антилипидемические препараты (симвастатин, ловастатин).

Прогноз

Прогноз при ФСГС обычно неблагоприятный. Его ухудшают следующие факторы:

- наличие нефротического синдрома;
- гематурия;
- АГ;
- тяжелая гиперхолестеринемия;
- отсутствие ответа на терапию.

Мезангиопролиферативный гломерулонефрит

Мезангиопролиферативный ГН – наиболее частый морфологический тип среди всех форм первичного ГН. Однако в детской практике по частоте встречаемости он занимает третье место после болезни минимальных изменений и ФСГС. Основной характеристикой ГН является пролиферация мезангиальных клеток, расширение мезангия, отложение иммунных комплексов (содержащих IgA, IgG и/или IgM); изолированное отложение С3 компонента комплемента в мезангии и под эндотелием или картина полного отсутствия отложений Ig и компонентов комплемента. Таким образом, выявляемая посредством световой микроскопии картина мезангиопролиферативного ГН соответствует чрезвычайно разнообразным видам заболеваний почек как в отношении лежащего в их основе патогенеза, так и этиологии.

Отдельными вариантами данного заболевания является мезангиопролиферативный ГН с отложением в клубочках IgA – IgA-нефрит (IgA-нефропатия, болезнь Берже) и мезангиопролиферативный ГН с IgM – IgM-нефрит (IgM-нефропатия).

IgA-нефропатия

Впервые описана в 1968 г. J.Berger и N.Hinglais. Патоморфологическим признаком IgA-нефропатии является сочетание отложения IgA с мезангиальной пролиферацией разной степени выраженности. Клубочковые изме-

нения при этом могут варьировать от минимальных (не выявляемых при светооптической микроскопии) до выраженной пролиферации и склероза (рис. 5.13).

Гистологическая классификация IgA-нефропатии включает:

- I. Минимальные изменения (отсутствие гиперклеточности и склероза).
- II. Фокальный и сегментарный гранулярный склероз без активной клеточной пролиферации.
- III. Фокальный пролиферативный ГН.
- IV. Диффузный пролиферативный ГН.
- V. Сочетание глобального гломерулярного склероза более 40% с атрофией канальцев более 40%.

Следует отметить, что морфологическая картина IgA-нефропатии характерна для многих патологических состояний, при которых отмечается гиперпродукция IgA. В связи с этим в настоящее время сформирована клиническая классификация IgA-нефропатии:

1. Первичная:
 - IgA-нефропатия;
 - болезнь Шенлейна–Геноха.
2. Вторичная:
 - при заболеваниях печени: алкогольный цирроз, первичный билиарный цирроз, гепатит В, хронический шистосомоз;
 - при заболеваниях кишечника: целиакия, хронический неспецифический колит, болезнь Крона;
 - при заболеваниях бронхолегочной системы: идиопатический гемосидероз, муковисцидоз, саркоидоз;
 - при заболеваниях кожи: герпетиформный дерматит, псориаз;
 - при неоплазиях: карциномы легких, гортани, поджелудочной железы;
 - при инфекциях: ВИЧ-инфекция, лепра;
 - при системных заболеваниях: СКВ, криоглобулинемия, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, синдром Шегрена, наследствен-

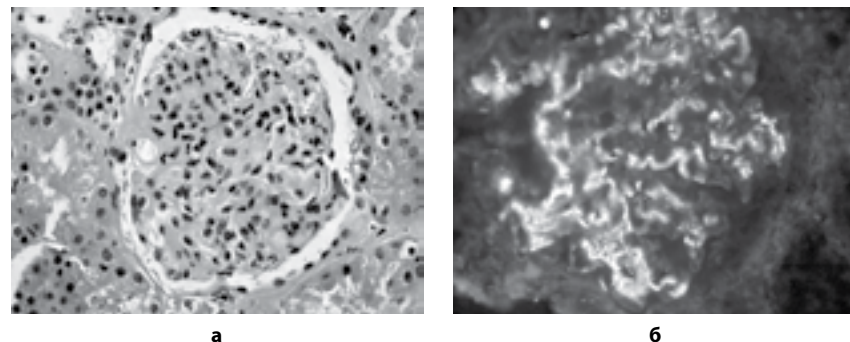


Рис. 5.13. Световая (а) и иммунофлуоресцентная (б) микроскопия ткани почек пациента с IgA-нефропатией.

ная иммунная тромбоцитопатия, васкулит, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов.

Патогенез

Причина развития болезни Берже до сих пор не ясна. Часто отмечается макрогематурия на фоне инфекции респираторного или желудочно-кишечного тракта, при которых наблюдается гиперпродукция IgA. Среди обследуемых больных у 50% пациентов отмечалось повышение IgA и ЦИК, содержащих IgA. В настоящее время известно, что при первичной IgA-нефропатии в мезангиальном матриксе откладывается изотип IgA – IgA1 с нарушенным гликолизированием. Считается, что измененное гликолизирование IgA предохраняет содержащие его ЦИК от их клиренса ретикулоэндотелиальной системой, что, в свою очередь, способствует отложению этих комплексов в мезангиальном матриксе клубочка с последующим развитием нефрита.

Клиническая картина

Клинически характеризуется гематурией, протеинурией, в части случаев отмечаются нефротический синдром, гипертония. Течение относительно благоприятное.

Ведущий клинический симптом – гематурия. Заболевание может развиваться в любом возрасте, но чаще наблюдается у подростков и молодых людей. Среди заболевших преобладают мальчики. У 50% больных наблюдается рецидивирующая макрогематурия, возникающая при лихорадочных респираторных заболеваниях в первые дни или даже часы болезни («синфарингитная макрогематурия»). Нередко макрогематурия сопровождается неинтенсивными тупыми болями в пояснице, транзиторной гипертонией. У других больных IgA-нефрит протекает латентно, с микрогематурией, часто с небольшой протеинурией. У 10–20% больных на поздних стадиях может присоединиться нефротический синдром, у 30–35% – АГ. В сыворотке крови у многих больных повышено содержание IgA.

Диагностика

Диагноз IgA-нефропатии основывается на данных морфологического и иммунофлуоресцентного исследования. Всем больным с гематурической формой нефрита в активную стадию необходимо провести иммунологическое исследование на определение концентрации IgA. В 35–50% случаев у детей отмечается повышение уровня IgA. Содержание C3 и C4 компонентов комплемента обычно в пределах нормы, однако субклиническую активацию системы комплемента можно выявить по концентрации C3d компонента комплемента.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику гематурической формы IgA-нефропатии проводят с наследственным нефритом. При развитии нефротического синдрома – с другими вариантами хронических форм ГН.

Лечение

Выбор терапевтической тактики при IgA-нефропатии различен и зависит от клинического варианта заболевания (табл. 5.8). Достоверно известно,

Таблица 5.8. Рекомендованное лечение IgA-нефропатии

Клиническая картина	Рекомендуемое лечение
Рецидивирующая макрогематурия, сменяющаяся микрогематурией	Нет специфической терапии
Протеинурия <0,5 г/1,73 м ² /сут. ± микрогематурия	Нет специфической терапии
Протеинурия между 0,5 и 1 г/1,73 м ² /сут. ± микрогематурия	иАПФ и БРА II
Протеинурия между 1 и 3 г/1,73 м ² /сут. ± микрогематурия	Вначале иАПФ и БРА II. При отсутствии эффекта провести 3 курса пульс-терапии метилпреднизолоном (10 мг/кг) 3 дня подряд с интервалом в 3 мес.
Протеинурия >3,5 г/1,73 м ² /сут.	Преднизолон <i>per os</i> 2 мг/кг с дальнейшим снижением дозы (общая длительность терапии до 2 лет); или 3 курса пульс-терапии метилпреднизолоном (10 мг/кг) 3 дня подряд с интервалом в 3 мес.
Нефротический синдром	Пероральный прием преднизолона в дозе 2 мг/кг/сут. до 8 нед. с дальнейшим снижением дозы в сочетании с приемом микофенолата мофетила в дозе 1000 мг/м ² /сут. или микофеноловой кислоты в дозе 720 мг/м ² /сут. (общая длительность до 2 лет). В случае наличия ФГС в рамках IgA-нефропатии следует назначать ингибиторы кальциневрина (см. выше раздел «Фокально-сегментарный гломерулосклероз»)
ОПН	Поддерживающая терапия ОПН
Тубулярный некроз	Симптоматическая терапия
Полулуный нефрит	Преднизолон 2 мг/кг/сут., но не более 60 мг/сут. + пульс-терапия метилпреднизолоном 3 раза (10–15 мг/кг), индукция (8 нед.), затем преднизолон 1 мг/кг/сут. в сочетании с циклофосфамидом 2 мг/кг/сут. (2 мес.), или азатиоприном 2,5 мг/кг/сут. (2 мес.), или микофенолата мофетилем 1000 мг/м ² /сут., или микофеноловой кислотой 720 мг/м ² /сут.

что при гематурической форме нефрита, протекающей с персистирующей макрогематурией, используется выжидательная тактика. Как правило, активно лечат сопутствующее заболевание, которое может быть триггером болезни. При развившемся нефротическом синдроме используют глюкокортикоидную терапию, которая не всегда бывает эффективной. В последнее время активно используются длительный курс терапии омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами. Эффективность данной терапии неоднозначна.

С целью профилактики прогрессирования заболевания используются иАПФ, которые снижают уровень протеинурии и внутривенной гипертензии.

Прогноз

Течение IgA-нефропатии относительно благоприятное, особенно у больных с макрогематурией. За последние годы в мире отмечено учащение IgA-нефрита, в некоторых странах, например в Японии, он стал преобладающим типом нефрита. Наряду с этим обращает на себя внимание ухудшение прогноза. Нарушение функции почек наблюдается через 5–20 лет от дебюта заболевания и составляет 20–40% от общего числа больных. Основными факторами прогрессирования являются: возраст, пол (мужской), гипертония, персистирующая протеинурия, нарушение функции почек в дебюте заболевания, отсутствие макрогематурии и наличие фиброза интерстиция и сегментарного склероза при морфологическом исследовании.

IgM-нефропатия

Другой клинической формой мезангиопролиферативного ГН является IgM-нефропатия.

В 1978 г. две независимые исследовательские группы описали новый морфологический вариант ГН – IgM-нефропатию. Гранулярные и диффузные депозиты IgM в мезангии отличают данное заболевание от других форм мезангиопролиферативного нефрита. Нередко отмечается сочетание отложения IgM с C3 компонентом комплемента.

Морфология

При световой микроскопии обычно выявляют диффузную пролиферацию мезангиальных клеток и экстрацеллюлярного матрикса (рис. 5.14, а). Морфологическая картина при электронной микроскопии может резко различаться от наличия диффузного и локального сглаживания ножек подоцитов до отсутствия изменений в подоцитах (рис. 5.14, б). Выраженное сходство морфологической картины с болезнью минимальных изменений рядом исследователей трактуется в пользу того, что IgM-нефропатия является переходной стадией между последней и ФСГС.

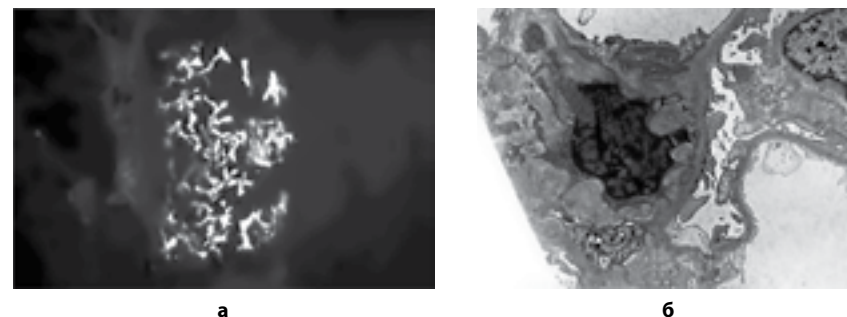


Рис. 5.14. Иммунофлуоресцентная (а) и электронная (б) микроскопия ткани почек пациента с IgM-нефропатией.

Клиническая картина

Клиническая картина данного нефрита столь же вариабельна, как и морфологическая. Она может проявляться асимптоматической микрогематурией, протеинурией, нефротическим синдромом и в ряде случаев дебютировать макрогематурией. В клинике заболевания отмечаются половые различия: если нефротический синдром и асимптоматическая макрогематурия являются прерогативой мужского пола, то микрогематурия чаще наблюдается у девочек. Особенностью нефротического синдрома является обязательное наличие гематурии, что отличает его от нефротического синдрома при болезни минимальных изменений. АГ отмечается в 30–50% случаев и, как правило, является маркером склеротических изменений в ткани почек. Изначально полагали, что для данной формы характерна абсолютная стероидная резистентность. Однако данные ретроспективных анализов течения IgM-нефропатии выявили различную чувствительность к стероидной терапии. Часто у больных обнаруживают полную чувствительность к глюкокортикоидам с формированием стероидзависимой формы нефротического синдрома. При отсутствии чувствительности к ГКС отмечается положительный терапевтический эффект при применении циклоспорина А. Приблизительно 30% больных остаются резистентными к любой иммуносупрессивной терапии. Предиктором резистентности является выраженная гематурия и наличие фиброза в интерстиции. По данным J.Mullumaki, больные с IgM-нефропатией, с нефротическим синдромом и асимптоматической протеинурией по истечении некоторого времени в 50% случаев переходят в группу ФСГС, у остальных пациентов сохраняется стабильная морфологическая картина.

Диагностика

Диагноз IgM-нефропатии ставится на основании морфологического исследования биоптата почек с проведением иммунофлуоресцентного и электронного исследования. Мочевой синдром характеризуется различными прояв-

лениями (от микрогематурии до признаков нефротического синдрома). При развитии нефротического синдрома наблюдаются его типичные клинико-лабораторные признаки, однако в мочевоом синдроме обязательна гематурия.

Дифференциальная диагностика

Полиморфность клинической картины IgM-нефропатии требует проведения дифференциальной диагностики с болезнью минимальных изменений, ФСГС и IgA-нефропатией. Окончательный диагноз устанавливается только после проведения биопсии почек.

Лечение

Так же как и при IgA-нефропатии, в случае гематурического варианта заболевания тактика выжидательная. Проводится санация очагов инфекции, при развитии нефротического синдрома – адекватная терапия, согласно его клиническим формам (табл. 5.9).

Прогноз

Прогноз заболевания зависит от клинической и морфологической формы. При гематурической форме – благоприятный. Скорость нарушения почечной функции коррелирует с морфологической картиной IgM-нефропатии и чувствительностью к иммуносупрессивной терапии. В среднем ПН регистрируется в пределах 5–15 лет от дебюта заболевания.

Мембранопротиферативный гломерулонефрит

Мембранопротиферативный, или мезангиокапиллярный, ГН – оба термина применяются различными авторами для обозначения одной и той же морфологической формы.

Таблица 5.9. Рекомендованное лечение IgM-нефропатии

Клиническая картина	Рекомендуемое лечение
Рецидивирующая макрогематурия, сменяющаяся микрогематурией	Нет специфической терапии/санация очагов инфекции
Протеинурия между 0,5 и 1 г/1,73 м ² /сут. ± микроскопическая гематурия	иАПФ и БРА II
Нефротический синдром	Пероральный прием преднизолона до 8 нед. с дальнейшим снижением дозы в сочетании с приемом циклоспорина А в дозе 3–5 мг/кг/сут., или микофенолата мофетилла в дозе 1000 мг/м ² /сут., или микофеноловой кислоты в 720 мг/м ² /сут. (общая длительность до 2 лет) (см. БМИ и ФСГС)

Этиология

Выделяют первичные (идиопатический) и вторичные (ассоциированные с аутоиммунными заболеваниями, инфекциями, хроническими тромботическими микроангиопатиями, новообразованиями, парапротеинемиями и т.д.) формы мембранопротиферативного ГН.

Эпидемиология

Мембранопротиферативный ГН обычно диагностируется у детей школьного возраста, с одинаковой частотой у мальчиков и девочек, и составляет около 4% всех первичных причин нефротического синдрома у детей.

Классификация

Морфологической особенностью мембранопротиферативного ГН при световой микроскопии является мезангиальная гиперцеллюлярность, эндокапиллярная пролиферация и ремоделирование капиллярной стенки, что приводит к развитию лобулярности клубочка. Эти изменения являются результатом осаждения Ig, компонентов комплемента, или обоих компонентов в мезангиальном матриксе и вдоль капиллярной стенки. На основании результатов электронной микроскопии мембранопротиферативный ГН традиционно классифицируется следующим образом:

- **Тип I** – субэндотелиальные депозиты.
- **Тип II** – плотные депозиты в гломерулярной базальной мембране.
- **Тип III** – субэпителиальные и субэндотелиальные депозиты.

Мембранопротиферативный ГН I типа, наиболее распространенная форма, характеризуется субэндотелиальными депозитами. При мембранопротиферативном ГН III типа депозиты располагаются субэпителиально и субэндотелиально. II тип характеризуется отложением плотных депозитов в ГБМ («болезнь плотных депозитов»).

Вторичный мембранопротиферативный ГН был описан H.G.Rennke, самой частой его причиной является гепатит С и другие инфекции.

Клиническая классификация мембранопротиферативного ГН включает:

1. Мембранопротиферативный ГН I типа:

1.1 Первичный/идиопатический:

- семейный.

1.2 Вторичный:

- злокачественные новообразования:
 - В-клеточная лимфома;
 - хроническая лимфатическая лейкемия;
 - неходжкинская лимфома;
- иммунные:
 - криоглобулинемия;
 - синдром Шегрена;
 - гипокплементарный васкулит;

- СКВ;
 - инфекции:
 - гепатит С;
 - гепатит В;
 - шистосомоз;
 - ВИЧ;
 - малярия;
 - другие:
 - парциальная липодистрофия;
 - злоупотребление героином.
2. Мембранопролиферативный ГН II типа, или болезнь плотных депозитов:
- 2.1 Первичный/идиопатический:
- семейный.
- 2.2 Дефицит комплемента:
- парциальная липодистрофия.
3. Мембранопролиферативный ГН III типа:
- 3.1 Первичный/идиопатический:
- семейный.

Патогенез

Отличительной особенностью мембранопролиферативного ГН I, II и III типов является гипокомплементемия, чаще всего обусловленная наличием аутоантител к эпитопам компонентов системы комплемента, названных нефритическим фактором.

Мембранопролиферативный ГН I типа. ЦИК присутствуют примерно у 33% пациентов с мембранопролиферативным ГН I типа. У всех пациентов с I типом иммунные комплексы располагаются в мезангии и субэндотелиальном пространстве. Они вызывают активацию системы комплемента и высвобождение цитокинов и хемокинов. Высвобождение медиаторов воспаления вызывает приток воспалительных клеток и приводит к мезангиальной и эндотелиальной клеточной пролиферации. Однако у большинства пациентов с ЦИК не развивается мембранопролиферативный ГН, так как для развития заболевания необходимо наличие дополнительных патогенных факторов, таких как специфическая природа антигена, размер комплексов, тип и заряд на антителах, местные факторы клубочков.

Более того, в образовании иммунных комплексов *in situ* особую роль играет ГБМ. Экспериментальные данные демонстрируют, что иммунные комплексы могут образовываться локально – в качестве антигена выступают белки ГБМ, которые, связываясь с антителами, образуют иммунные комплексы. Образование подобных иммунных комплексов запускает описанный выше каскад иммунного ответа.

Активация системы комплемента и гипокомплементемия приводят к нарушению клиренса иммунных комплексов. Нефритический фактор

классического пути (т.е. NFc или C4NeF) обнаруживается примерно у 15% пациентов. Этот нефритический фактор стабилизирует C3 конвертазу классического пути – C4b, 2a – и усиливает активацию и потребление C3 (рис. 5.15). Роль данного нефритического фактора в патогенезе I типа мембранопролиферативного ГН не совсем ясна.

Мембранопролиферативный ГН II типа (или болезнь плотных депозитов) – это отдельное заболевание, которое условно было отнесено в группу мембранопролиферативных ГН ввиду сходства картины, полученной при световой микроскопии. Патогенез мембранопролиферативного ГН II типа не известен.

Это заболевание является системным, о чем свидетельствуют отложение плотных депозитов в почках, в синусах селезенки, в мембране Бруха сетчатки, а также ее связь с приобретенной частичной липодистрофией. Мембранопролиферативный ГН II типа также имеет высокую частоту рецидива в аллотрансплантате почек. Химический состав и происхождение плотных депозитов неизвестно, хотя яркое окрашивание тиофлавина-Т и агглютинина зародышей пшеницы предполагает наличие N-ацетилглюкозамина. При мембранопролиферативном ГН II типа отсутствуют ЦИК.

Болезнь плотных депозитов ассоциирована с нарушениями в системе комплемента, в том числе со стойким снижением уровня C3. Одна из гипотез патогенеза заболевания основана на предположении об активации системы комплемента отложенными депозитами C3-компонента комплемента в клубочке вдоль базальной мембраны в виде «трамвайных путей».

Нефритический фактор NFa стабилизирует конвертазу альтернативного пути, в результате чего наблюдается активация системы комплемента и хроническое потребление C3 (рис. 5.15). При мембранопролиферативном ГН II типа также описаны дефицит фактора H, функционально дефектный фактор H, связывание C3 мутантным фактором H, наличие ингибирующих или блокирующих антител фактора H – все эти нарушения способствуют накоплению конвертазы альтернативного пути и хроническому потреблению C3-компонента комплемента. NFa присутствует у 80% пациентов с болезнью плотных депозитов.

Частичная липоидная дистрофия обычно ассоциируется с мембранопролиферативным ГН II типа и с наличием NFa. Адипоциты производят адипсин, который идентичен фактору D системы комплемента и отвечает за активацию преконвертазы C3b, Bb. NFa вызывает лизис адипоцитов, секретирующих адипсин. Атрофия жировой оболочки при частичной липоидной дистрофии с выбросом адипсина является одной из причин активации системы комплемента. По аналогии NFa может привести к повреждению гломерулярных клеток, которые продуцируют комплемент.

Мембранопролиферативный ГН III типа. Отложение C3, C5 и пропердина в клубочках указывает на активацию альтернативного пути комплемента. Отсутствие ЦИК (наряду с признаками минимальной активации классического пути) исключает их роль в генезисе этого варианта ГН.

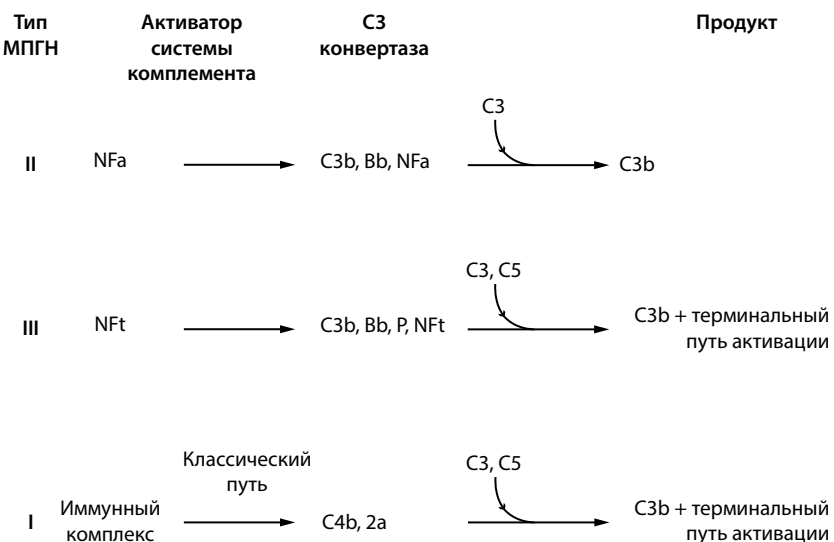


Рис. 5.15. Схематическое изображение патогенеза 3 типов мембранопролиферативного ГН.

Активация системы комплемента при III типе мембранопролиферативного ГН считается обусловленной медленнодействующим нефритическим фактором, называемым терминальным нефритическим фактором (NFt). NFt стабилизирует пропердинзависимую C5-конвертазу (C3b, Bb2, P), активируя ее конечный путь (рис. 5.15). Данная гипотеза подтверждается отложением депозитов C3Bb2, Vb-конвертазы вдоль базальной мембраны. Депозиты конвертазы и мембраноатакующего комплекса приводят к лизису базальной мембраны и стимулируют образование новой мембраны. NFt присутствует у 60–80% пациентов с III типом мембранопролиферативного ГН.

Семейная форма III типа мембранопролиферативного ГН с аутосомнодоминантным типом наследования обусловлена мутацией гена, расположенного в 1q31-32 хромосоме. Гены этой области 1-й хромосомы кодируют белки, регулирующие деятельность C3 конвертазы.

Морфология

К основным характеристикам мембранопролиферативного ГН относятся:

1. Прлиферация мезангиальных и эндотелиальных клеток и расширение мезангиальной матрицы.
2. Утолщение стенок периферийных капилляров субэндотелиальными иммунными депозитами и/или интрамембранозными плотными депозитами.
3. Интерпозиция мезангия в капиллярную стенку, что приводит к образованию двойного контура, или «трамвайных путей» (видны при световой микроскопии).

На основании результатов электронной микроскопии мембранопролиферативный ГН разделяется на 3 типа:

- тип I – субэндотелиальные депозиты;
- тип II – плотные депозиты в ГБМ;
- тип III – субэпителиальные и субэндотелиальные депозиты.

При световой микроскопии эти три типа в целом мало различимы между собой (рис. 5.16, 5.17).

Клиническая картина

Данный ГН характеризуется чаще нефротическим синдромом с гематурией и/или АГ или нефритическим синдромом. Его клиническая картина отличается выраженной вариабельностью. Нередко у детей единственным клиническим симптомом в дебюте заболевания является макрогематурия. В части случаев характерно бессимптомное начало, когда диагноз устанавливается после выявления протеинурии и/или микрогематурии при отсутствии какой-либо клинической симптоматики. В начале заболевания

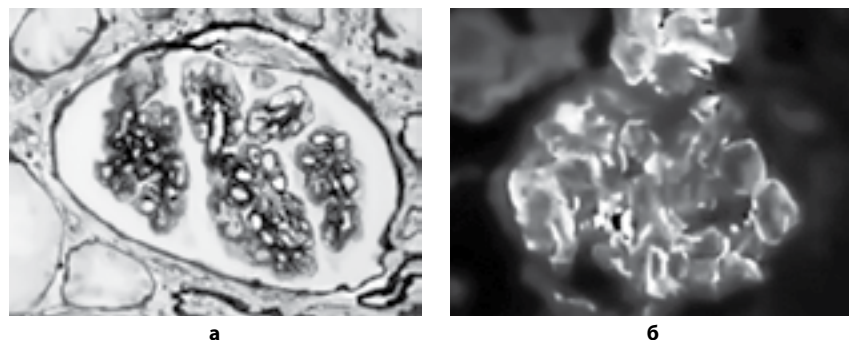


Рис. 5.16. Световая (а) и иммунофлуоресцентная (б) микроскопия ткани почек при мембранопролиферативном ГН I типа.

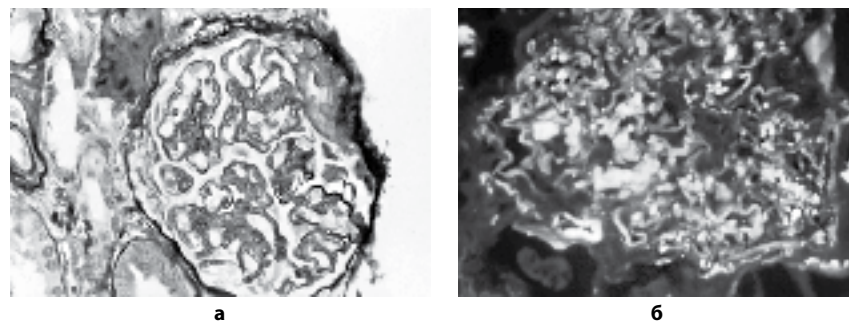


Рис. 5.17. Световая (а) и иммунофлуоресцентная (б) микроскопия ткани почек при мембранопролиферативном ГН II типа.

протеинурия у многих пациентов отсутствует. В 40% случаев мембранопролиферативный ГН начинается с отеочного синдрома, часто сочетающегося с макрогематурией и/или гипертензией. В последующем могут сформироваться либо нефритический, либо нефротический синдромы.

Мембранопролиферативный ГН может иметь различное течение. Хроническое течение приобретает рецидивирующий, персистирующий или прогрессирующий характер. Персистирование симптомов данного типа ГН наблюдается при резистентности к проводимой терапии. Для прогрессирующего течения характерен более быстрый исход в ХПН (в течение 3–5 лет), что обусловлено, как правило, наличием экстракапиллярного и тубулоинтерстициального компонента.

Диагностика

Диагностика мембранопролиферативного ГН складывается из общего комплекса клинических и лабораторных исследований. При иммунологическом исследовании отмечается снижение титра С3 компонента комплемента. Пациентам необходимо выполнять полное вирусологическое исследование и серологическое обследование (учитывая возможность наличия вторичного мембранопролиферативного ГН). Окончательный диагноз устанавливается на основании морфологического исследования с использованием иммунофлуоресцентного метода диагностики.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика проводится с другими формами ГН. Всем детям с морфологическим диагнозом мембранопролиферативного ГН необходимо проводить серологические тесты, использующиеся для диагностики СКВ (антитела к ДНК, АНФ, волчаночный антикоагулянт), так как последняя характеризуется как снижением компонентов комплемента, так и довольно частым развитием мембранопролиферативного ГН.

Лечение

Лечение мембранопролиферативного ГН вызывает определенные трудности, поскольку может кардинально отличаться в зависимости от морфологической формы заболевания. Более того, при вторичных формах мембранопролиферативного ГН, ассоциированных с вирусами, лечение может включать только противовирусные препараты – интерфероны. Терапевтические подходы в зависимости от формы мембранопролиферативного ГН представлены в таблице 5.10.

Прогноз

Мембранопролиферативный ГН имеет неблагоприятное течение. Показатель 5-летней выживаемости больных с подобным ГН составляет 51%,

Таблица 5.10. Рекомендованное лечение мембранопролиферативного ГН

Первичный мембранопролиферативный ГН I типа	
Глюкокортикоиды	Прием преднизолона 2 мг/кг или 60 мг/м ² через день в течение 1 года, далее снижение дозы до 10–15 мг/48 ч в течение 10 лет
Иммуносупрессоры	Циклофосфамид 2–4 мг/кг Ингибиторы кальциневрина (циклоспорин А 3–5 мг/кг или такролимус 0,1–0,2 мг/кг/сут.) Микофенолата мофетил 1000 мг/м ² /сут. или микофеноловая кислота 720 мг/м ² /сут.
Антиагреганты/антикоагулянты	Аспирин, Курантил, гепарин
Плазмаферез	500–1500 мл каждые 2 недели №10
Первичный мембранопролиферативный ГН II типа	
Дефицит фактора комплемента	Инфузия свежзамороженной плазмы (10–20 мл/кг) каждые 1–2 недели Плазмаферез 500–1500 мл каждые 2 недели №10 Антитела к С5 компоненту комплемента (экулизумаб)
Функциональный дефект фактора комплемента	Инфузия свежзамороженной плазмы (10–20 мл/кг) каждые 1–2 недели Плазмаферез 500–1500 мл каждые 2 недели №10 Антитела к С5 компоненту комплемента (экулизумаб)
Антитела к фактору комплемента	Плазмаферез Преднизолон (0,5–2,0 мг/кг) В/в Ig (400–500 мг/кг) в комбинации с преднизолоном

10-летней – 32%. Мембранопролиферативный ГН часто рецидивирует в трансплантате.

Мембранозная нефропатия

Мембранозная нефропатия – наиболее редкая форма ГН, развивающаяся в детском возрасте, которая, как правило, проявляется у взрослых нефротическим синдромом. Однако эта нефропатия была описана и у новорожденных. Заболевание характеризуется наличием иммунных депозитов в субэпителиальном пространстве с последующим уплотнением и расширением ГБМ.

Эпидемиология

Мембранозная нефропатия является довольно частой причиной нефротического синдрома у пожилых людей, но достаточно редким состоянием у детей. У взрослых заболевание протекает в основном в виде идиопатической формы, и только около 20% случаев связаны со злокачественными и аутоиммунными заболеваниями, инфекциями, употреблением наркотиков. В детстве мембранозная нефропатия чаще наблюдается в виде вторич-

ных форм, при СКВ, гепатите, на фоне приема лекарственных препаратов и отравлений токсинами. Более того, идиопатическая мембранозная нефропатия является редкой причиной нефротического синдрома у детей и составляет от 1,5 до 7% случаев. В отличие от взрослых у детей нет половых и возрастных различий в частоте проявления данной патологии. Она может наблюдаться в неонатальном периоде и у детей подросткового возраста.

Этиология

У детей мембранозная нефропатия чаще наблюдается в виде вторичных форм на фоне инфекций, опухолей, метаболических нарушений. Причинами мембранозной нефропатии могут быть:

1. Аутоиммунные заболевания: СКВ, диабет, пемфигус, язвенный колит, дерматомиозит, болезнь Грависа, тиреодит Хашимото, смешанный синдром, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, системный склероз.

2. Инфекции: гепатит В, гепатит С, малярия, шистосома, врожденный сифилис, инфекционный эндокардит, филярия, лепра.

3. Лекарства и тяжелые металлы: пеницилламин, препараты золота, каптоприл, НПВС.

4. Опухоли: нейробластома, опухоль яичников, опухоль Вильмса, гонадобластома.

5. Другие состояния: трансплантированная почка (*de novo*), синдром Фанкони, идиопатическая тромбоцитопения, ювенильный цирроз, трансплантация костного мозга, серповидно-клеточная анемия.

Патогенез

Мембранозная нефропатия является иммунологически опосредованным заболеванием, при котором депозиты располагаются в субэпителиальном пространстве. Иммунные отложения состоят из IgG (преимущественно IgG4), компонентов комплемента (C3, C5b-9) и, предположительно, антигена, который в большинстве случаев неизвестен. В одном исследовании у больных с мембранозной нефропатией было выявлено значительное увеличение концентрации IgG4 в присутствии ИЛ-4. Эти результаты демонстрируют роль Th2 в патогенезе данного заболевания, синтезирующих ряд цитокинов, влияющих на образование IgG4 В-клетками в ответ на эти цитокины.

Субэпителиальное пространство отделено от циркуляции слоем эндотелиальных клеток и ГБМ, и это обеспечивает эффективный барьер для предварительно сформированных ЦИК. Через данный барьер могут пройти только иммунные комплексы с низкой авидностью (рис. 5.18, а). Однако предполагается, что образование иммунных комплексов при мембранозной нефропатии происходит непосредственно в субэпителиальном пространстве, и в качестве антигена могут выступать либо белки подоцита, либо инфекционные или токсические агенты и др. Так, в экспериментальных моделях мембранозная нефропатия была воспроизведена при иммунизации

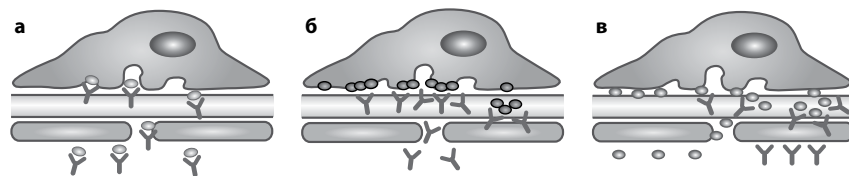


Рис. 5.18. Схема патогенеза мембранозной нефропатии: а – низкоавидные иммунные комплексы; б – аутоиммунный механизм образования иммунных комплексов; в – локальное формирование иммунных комплексов с катионными антигенами.

антигенами почек. Инъекция антигенами стимулировала выработку аутоантител к компоненту проксимальных канальцев. Антигеном для антител являлся поверхностный гликопротеин массой 330 кДа, который в высокой концентрации экспрессируется на эпителии проксимальных канальцев и в меньшей степени на подоцитах. Антитела проходят сквозь ГБМ и, связываясь с данным гликопротеином, образуют иммунные комплексы (субэпителиально) (рис. 5.18, б). У человека гликопротеин также представлен на эпителии канальцев, но отсутствует на подоцитах. Возможно, у человека существует другой антиген, к которому формируются аутоантитела. Исследования показали, что развитие мембранозной нефропатии в интранатальный период происходит за счет связывания материнских аутоантител к нейтральной эндопептидазе, экспрессирующейся на поверхности подоцитов. Более того, было выявлено, что мутация гена металлоэндопептидазы у матери приводит к выработке аутоантител в период беременности и уменьшению количества нефронов у новорожденного, у которого в дальнейшем в подростковом возрасте может сформироваться идиопатическая ПН. Недостаточность нейтральной эндопептидазы, в свою очередь, может быть причиной развития мембранозной нефропатии *de novo* в трансплантированной почке. Рецептор М-типа фосфолипазы А2 (PLA2R) также может выступать в качестве основного целевого антигена при идиопатической мембранозной нефропатии у взрослых. Аутоантитела против PLA2R были выявлены у 70–80% пациентов с идиопатической мембранозной нефропатией. Однако эти антитела отсутствуют у пациентов с вторичной мембранозной нефропатией.

В одном из исследований у пациентов с идиопатической мембранозной нефропатией, среди которых были и дети, было выявлено наличие высоких уровней циркулирующего сывороточного альбумина и антител к нему. Бычий сывороточный альбумин был также определен в составе иммунокомплексных депозитов у больных с мембранозной нефропатией. Этот белок присутствует в молоке и в говядине и может преодолевать кишечный барьер, вызывая образование антител. Его катионная природа позволяет связываться с анионным зарядом клубочка, образуя иммунные комплексы *in situ*. Т.е. употребление данного белка может способствовать развитию мембранозной нефропатии у детей, и его исключение из рациона, возможно, улучшит состояние больного (рис. 5.18, в).

Однако до сих пор неясным остается вопрос о патогенезе развития вторичных форм мембранозной нефропатии, особенно на фоне гепатитов В и С. Известно, что у многих детей, живущих в эндемичных районах по гепатиту, при обнаружении МН выявляют ранний антиген гепатита В – HbeAg, также как и антигены щитовидной железы у пациентов с тиреоидитом.

Следует отметить, что существенную роль в повреждении подоцита играет система комплемента, активизирующаяся при любом иммунокомплексном воспалении. Образованные иммунные комплексы стимулируют активность системы комплемента с формированием конечного продукта (C5b-9) – мембраноатакующего комплекса, под действием которого изменяется прежде всего структура подоцита. Активированный подоцит продуцирует перекисные радикалы, протеазы, повреждающие базальную мембрану, и как исход такого повреждения появляется протеинурия. Кроме того, поврежденная мембрана теряет свою способность регулировать фибринолитическую активность, в результате чего происходит стабилизация ингибитора активатора плазминогена с активацией системы коагуляции (рис. 5.19).

Морфология

При мембранозной нефропатии выделяют несколько стадий морфологических изменений (рис. 5.20, 5.21):

- появление субэпителиальных депозитов (I стадия);
- образование отростков ГБМ (II стадия);
- включение иммунных депозитов внутрь ГБМ и ее утолщение (III стадия);
- исчезновение депозитов, репарация с остаточным утолщением ГБМ (IV стадия).

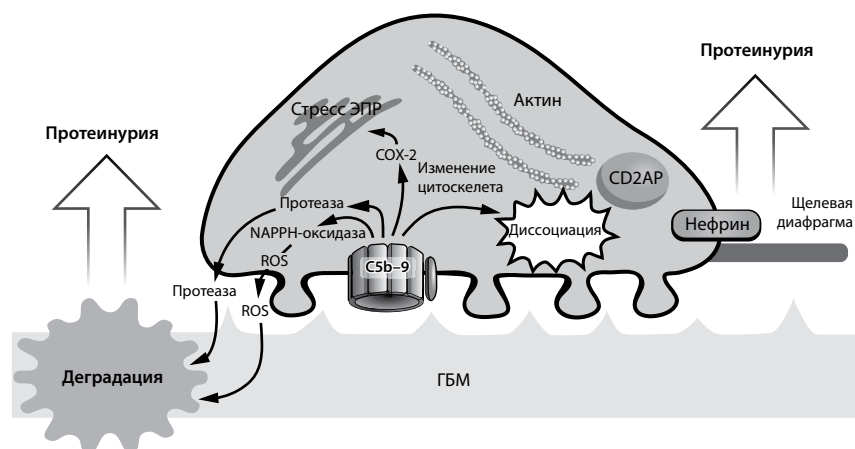


Рис. 5.19. Схематическое изображение влияния мембраноатакующего комплекса на структуру подоцита. ЭПР – эндоплазматический ретикулум.

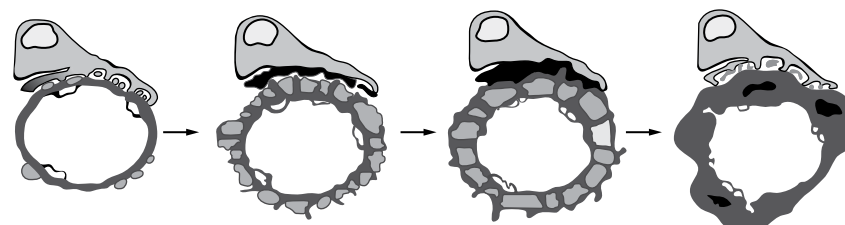


Рис. 5.20. Схематическое изображение морфогенеза мембранозной нефропатии.

Клиническая картина

В большинстве случаев мембранозная нефропатия диагностируется при проведении нефробиопсии по поводу стероид-резистентной формы нефротического синдрома. Для нефротического синдрома при мембранозной нефропатии характерно присоединение микрогематурии и гипертонии. Однако нередко заболевание может проявляться изолированной протеинурией, реже – изолированной макрогематурией. Протеинурия может персистировать несколько недель и даже месяцев, со значительным колебанием в течение суток. В ряде наблюдений отмечалось спонтанное исчезновение протеинурии, в результате чего в настоящее время лечебная стратегия при изолированной протеинурии у пациентов с мембранозной нефропатией предусматривает выжидательную тактику без назначения терапии.

Гипертония при мембранозной нефропатии может развиваться у 25% больных. Следует подчеркнуть, что у детей чаще наблюдаются вторичные формы. Нередко в дебюте заболевания отмечается стероидная чувствительность, реже наблюдаются осложнения в виде тромбозов. К прогностически неблагоприятным факторам относятся развитие гипертонии, наличие высокой протеинурии, гематурии, III стадии поражения клубочков.

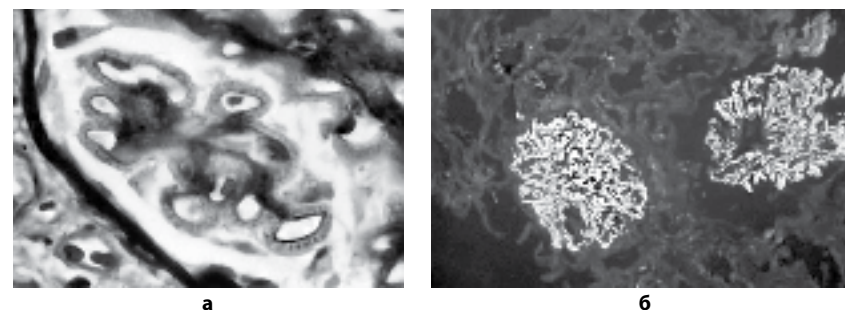


Рис. 5.21. Световая (а) и иммунофлуоресцентная (б) микроскопия ткани почек при мембранозной нефропатии II-III стадии.

Диагностика

Типичных для мембранозной нефропатии клинических или лабораторных признаков нет. При исследовании серологических маркеров, связанных с гепатитом, обнаруживают повышение HBeAg и HBsAg. Необходимо также проводить полный комплекс серологических исследований для исключения вторичных форм на фоне системных заболеваний (антитела к ДНК, АНФ). Для мембранозной нефропатии характерно снижение С3 компонента комплемента в дебюте заболевания, в дальнейшем уровень его нормализуется. Поэтому всем детям с диагностической целью необходимо исследовать систему комплемента в динамике.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика мембранозной нефропатии проводится с другими формами ХГН, особенно ФСГС. Более того, персистирующая протеинурия при мембранозной нефропатии предполагает проведение дифференциальной диагностики с врожденными дисплазиями почек, при которых нередко также наблюдается протеинурия.

Лечение

Учитывая тот факт, что мембранозная нефропатия является достаточно редкой патологией в детском возрасте, в настоящее время не выработан однозначный протокол ее лечения. Считается, что при наличии персистирующей протеинурии необходимо придерживаться выжидательной тактики, так как она нередко купируется самостоятельно.

Иммуносупрессивная терапия используется только при первичной мембранозной нефропатии, проявляющейся нефротическим синдромом. Существует несколько схем лечения мембранозной нефропатии:

1. Провести 3 курса пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 600 мг/м², затем перейти на пероральный прием преднизолона в дозе 0,5–1 мг/кг/сут. в сочетании с альтернирующим приемом хлорамбуцила в дозе 0,15–0,2 мг/кг длительно до 1 мес. Общий курс лечения – 6 мес.

2. Возможна замена хлорамбуцила на циклофосфамид в дозе 2,5 мг/кг/сут. (по той же схеме).

3. Использование циклоспорина А в дозе 3,5 мг/кг в течение года на фоне приема преднизолона в дозе 2 мг/кг/сут. со снижением дозы с 3-го месяца до ее отмены после 6 мес. лечения.

При вторичных формах мембранозной нефропатии на фоне гепатита используют рекомбинантные интерфероны и противовирусные препараты, например, ламивудин.

Также применяют симптоматическую терапию, включающую в себя низкосолевую и низкобелковую диету, гипотензивные препараты – иАПФ и БРА II, ингибиторы 3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы – симвастатин, ловастатин.

Прогноз

Мембранозная нефропатия у детей характеризуется благоприятным прогнозом. Нередко наблюдается спонтанная ремиссия, высока частота эффективности иммуносупрессивной терапии. Рецидивы в почечном трансплантате встречаются в 9% случаев.

Экстракапиллярный гломерулонефрит

Экстракапиллярный, или быстро прогрессирующий, ГН (злокачественный, подострый) – наиболее тяжелая форма диффузного ГН, характеризующаяся наличием более чем 50% полулуний в боумановском пространстве и быстрым развитием ПН.

Эпидемиология

Экстракапиллярный ГН составляет около 5% случаев всех биопсий, проведенных у детей. По данным NAPRTCS (North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies – Североамериканская группа по изучению почечной патологии у детей) 2006 г., идиопатический экстракапиллярный ГН возникал после пересадки почки в 1,8% случаев. Эта цифра несколько занижена, поскольку с экстракапиллярным ГН часто сочетаются другие заболевания, приводящие к потере почечной функции: мембрано-пролиферативный ГН (2,7%), СКВ (1,6%), гранулематоз Вегенера (0,5%), ХГН (3,4%), IgA-нефропатия, пурпура Шенлейна–Геноха (2,5%) и другие системные заболевания (0,4%).

Этиология и патогенез

Различают первичный идиопатический быстро прогрессирующий ГН и ГН при системных заболеваниях: СКВ, узелковом периартериите, гранулематозе Вегенера, МПА, геморрагическом васкулите, синдроме Гудпасчера, подостром инфекционном эндокардите, эссенциальной смешанной криоглобулинемии.

Выделяют несколько типов быстро прогрессирующего ГН в зависимости от наличия иммунных депозитов в клубочках почек и их характера при иммунофлуоресцентном исследовании.

Экстракапиллярный ГН, обусловленный образованием АТ к ГБМ, проявляющийся линейным свечением при иммунофлуоресценции. К этому типу относят «классический» идиопатический подострый ГН с «полулуниями» и синдром Гудпасчера – почечно-легочный синдром, характеризующийся наряду с быстро прогрессирующим ГН легочными кровотечениями из-за перекрестного реагирования антител к ГБМ с базальными мембранами альвеол.

Экстракапиллярный иммунокомплексный ГН с выявлением гранулярных депозитов при иммунофлуоресценции. К этому типу относят пост-

стрептококковый быстро прогрессирующий ГН, быстро прогрессирующий ГН при СКВ, геморрагическом васкулите (пурпуре Шенлейна–Геноха), смешанной криоглобулинемии (чаще в ассоциации с инфицированием вирусом гепатита С), подостром инфекционном эндокардите. Существует и идиопатический экстракапиллярный ГН данного типа.

Экстракапиллярный малоиммунный (пауцииммунный) ГН, при котором иммунные депозиты в клубочках почек не выявляют. У 80% больных с этим типом определяют циркулирующие в крови антитела к компонентам цитоплазмы нейтрофилов – протеиназе-3, миелопероксидазе и др. Пауцииммунный быстро прогрессирующий ГН возникает при некротизирующем васкулитах (гранулематозе Вегенера, МПА). При быстро прогрессирующем ГН возможно одновременное присутствие в крови антител к ГБМ и компонентам цитоплазмы нейтрофилов.

При экстракапиллярном ГН спонтанного разрешения воспалительной реакции обычно не происходит – развиваются фиброзные изменения. Эти процессы опосредованы цитокинами, которые синтезируются клетками клубочков, канальцев и мигрировавшими иммунными клетками воспаления, и стимулируют образование внеклеточного матрикса.

Классификация

Современная классификация быстро прогрессирующего ГН сформирована в связи с различными механизмами его развития:

- тип I (анти-ГБМ-нефрит) – синдром Гудпасчера;
- тип II (иммунные комплексы) – идиопатический, постинфекционный ГН, люпус-нефрит, пурпура Шенлейна–Геноха (IgA-нефропатия), другие;
- тип III (малоиммунный) – АНЦА-ассоциированный, идиопатический, гранулематоз Вегенера, МПА.

Морфология

Быстро прогрессирующий ГН приводит к тяжелому диффузному поражению клубочков с экстракапиллярной пролиферацией (полулуниями) в 60–90% гломерул. Наблюдаются также фибриноидный некроз сосудистых петель клубочков и тяжелая дистрофия эпителия извитых канальцев. Характерный признак антительного быстро прогрессирующего ГН – линейное отложение IgA и C3 фракции вдоль ГБМ.

Клиническая картина

Вначале заболевание напоминает ОГН и проявляется остонефритическим синдромом в виде эритроцитурии, протеинурии обычно менее 1 г/м²/сут. (ниже нефротического порога) и АГ; в части случаев формируется нефротический синдром. Нефротический синдром в сочетании с высокой постоянной АГ характерен для поражения почек при различных васкулитах,

волчаночного, постстрептококкового быстро прогрессирующего ГН, а также для мезангиокапиллярного и быстро прогрессирующего ГН при смешанной криоглобулинемии. В анамнезе могут быть указания на острое гриппоподобное заболевание за несколько недель до появления симптомов ПН. Другие почечные симптомы быстро прогрессирующего ГН переменны.

Идиопатическому быстро прогрессирующему ГН, а также быстро прогрессирующему ГН при синдроме Гудпасчера и подостром инфекционном эндокардите нефротический синдром и гипертензия не свойственны. Характерен выраженный мочевого синдром: протеинурия (2–3 г/л), выраженная гематурия, цилиндрурия. При быстро прогрессирующем ГН на фоне узелкового периартериита наблюдается тяжелая, часто злокачественная гипертензия в сочетании с массивной протеинурией и микрогематурией, нефротический синдром встречается крайне редко. Поражение почек может маскироваться неспецифическими проявлениями (лихорадка, артралгия, похудание). Для всех форм быстро прогрессирующего ГН характерно неуклонно прогрессирующее течение. Если не проводится активная терапия, больные умирают от уремии через 6–18 мес. от начала заболевания.

Диагностика

Диагноз быстро прогрессирующего ГН может быть установлен лишь после исключения других заболеваний, сопровождающихся быстро прогрессирующей ПН, при которых требуется принципиально иная терапия. Сходную клиническую картину имеют истинная склеродермическая почка, острый ТИН, апостематозный нефрит, острый канальцевый и билатеральный кортикальный некроз, тромбоз почечных вен, гемолитико-уремический синдром, злокачественная гипертоническая болезнь.

Общий анализ крови при быстро прогрессирующем ГН имеет более высокую диагностическую значимость, чем при ОГН. Характерны анемия, выраженный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ.

При биохимическом анализе крови отмечается повышение содержания креатинина, мочевины в сыворотке крови и биохимические проявления нефротического синдрома: гипопроteinемия, диспротеинемия, гиперлипидемия.

Проба Реберга позволяет выявить снижение клубочковой фильтрации.

Мочевого синдром характеризуется протеинурией, гематурией, лейкоцитурией, цилиндрурией (эритроцитарные, лейкоцитарные, зернистые и восковидные). Относительная плотность мочи снижена. На начальных стадиях заболевания протеинурия носит субнефротический характер (не более 1 г/м²/сут.), но затем может сформироваться классический нефротический синдром.

Следующим этапом диагностики является разграничение идиопатического быстро прогрессирующего ГН с быстро прогрессирующим ГН при системных заболеваниях и установление, по возможности, нозологиче-

ского диагноза. Сочетание быстро прогрессирующего ГН с поражением легких (кровохарканье, инфильтрация) свойственно синдрому Гудпасчера, гранулематозу Вегенера. Кожная эритема, полисерозиты, поражение ЦНС и мелких суставов свидетельствуют в пользу волчаночной этиологии ГН. При быстро прогрессирующем ГН со злокачественной гипертензией, периферическими полиневритами, кахексией вероятен диагноз узелкового периартериита. Важное значение в дифференциальной диагностике имеют иммунологические тесты: обнаружение LE-клеток и гипокомплементемии (при СКВ), криоглобулинов (при эссенциальной криоглобулинемии), выявление циркулирующих антител к ГБМ (при синдроме Гудпасчера), к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) при некротизирующих васкулитах, к стрептококковым антигенам (при ОГН). Высокоинформативна биопсия почки, однако ее выполнение при быстро прогрессирующем ГН связано с высоким риском развития осложнений.

Также для заболевания характерно сочетание быстро нарастающей ПН с нормальными размерами почек. При прогрессировании склеротических изменений размеры почек уменьшаются.

Дифференциальная диагностика

Быстро прогрессирующий ГН имеет четкие клинично-морфологические критерии. Дифференциальную диагностику проводят внутри группы быстро прогрессирующего ГН. В каждом случае следует проанализировать возможность вторичного ГН на фоне диффузных заболеваний соединительной ткани, системных васкулитов, бактериальной или вирусной инфекции.

Лечение

Цели лечения при быстро прогрессирующем ГН следующие:

I. Патогенетическое лечение:

- подавление иммуновоспалительных реакций;
- снижение свертывающей активности крови;
- элиминация из крови ЦИК и продуктов азотистого обмена с помощью плазмафереза.

II. Симптоматическое лечение:

- уменьшение отеков;
- антигипертензивная терапия.

Активное лечение быстро прогрессирующего ГН необходимо начинать как можно раньше, до наступления выраженной олигурии (анурии), с назначения ГКС – преднизолона или метилпреднизолона в высоких дозах – по 30 мг/кг внутривенно (еженедельно в течение 3 дней) с переходом на прием преднизолона внутрь (1,5–2 мг/кг) в сочетании с циклофосфамидом (Циклофосфан) в дозе 2–2,5 мг/кг (рис. 5.22).

При антительном или иммунокомплексном быстро прогрессирующем ГН (в том числе при смешанной криоглобулинемии) эффективен плазмаферез (2–3 раза в неделю), который обычно сочетают со стероидной пульс-

Индукция
<p>Метилпреднизолон (пульс-терапия) 15–20 мг/кг (максимум 1 г) – 6 инфузий</p> <p>Преднизолон 1,5–2 мг/кг/сут. внутрь 4 нед., затем снижение дозы по 0,5 мг/кг каждый второй день приема в течение 3 мес.; 0,5–1 мг/кг через день в течение 3 мес.</p> <p>Циклофосфамид (пульс-терапия) 750–1000 мг/м² каждые 3–4 недели, всего 6 инфузий</p> <p>Плазмаферез (двойной объем) через день в течение 2 нед.</p>
Основная
<p>Азатиоприн 1,5–2 мг/кг/сут. в течение 12–18 мес.</p> <p>Альтернирующий прием преднизолона в низких дозах (10–15 мг)</p> <p>Микофенолата мофетил или микофеноловая кислота (СеллСепт 1000–1200 мг/м²/сут. или Майфортик 720 мг/м²/сут.), или циклоспорин А (2,5–3,0 мг/кг/сут.) при отсутствии эффективности азатиоприна</p>
Терапия при рефрактерности заболевания
<p>Внутривенно иммуноглобулин, антитела к ФНОα (инфликсимаб), антитела к CD20 (ритуксимаб)</p>

Рис. 5.22. Лечение быстро прогрессирующего ГН.

терапией. При отсутствии улучшения к этой комбинации присоединяют Циклофосфан (15 мг/кг). Однако при сочетании плазмафереза с Циклофосфаном увеличивается риск развития инфекционных (септических) осложнений.

Плазмаферез. Плазмаферез проводят с целью удаления прежде всего циркулирующих аутоантител. Его считают важным методом лечения быстро прогрессирующего ГН, обусловленного образованием антител к ГБМ (в дополнение к иммуносупрессивной терапии). Необходим интенсивный ежедневный плазмаферез с обменом 1–3 л плазмы (всего проводят 10–14 сеансов) в течение 2 нед. В настоящее время его рекомендуют и для лечения других типов быстро прогрессирующего ГН, в частности пауцииммунного с быстро нарастающей ПН. При криоглобулинемии желателен криоферез.

Антиагреганты и антикоагулянты. Из антиагрегантов назначают дипиридабол в дозе 8 мг/кг/сут., из антикоагулянтов – гепарин по 200–300 ЕД/кг/сут. подкожно 4 раза в день с переходом на варфарин.

Антигипертензивная терапия – обязательный компонент лечения. Помимо ограничения поваренной соли в диете до 3–5 г/сут. необходима лекарственная терапия. Препараты выбора – иАПФ, однако при выражен-

Таблица 5.11. Примерная схема диспансеризации детей с ХГН

Частота осмотров специалистов	Дополнительные методы обследования	Основные пути оздоровления	Критерии эффективности диспансеризации
<ul style="list-style-type: none"> • Педиатр: 1–2 года – 1 раз в месяц, затем 1 раз в 2–3 мес. При снижении функции почек – ежемесячно • Нефролог: 1 раз в 2–3 мес. • Окулист: 1 раз в 6 мес. • Стоматолог: 1 раз в 6 мес. • Отоларинголог: 1 раз в 6 мес. 	<ul style="list-style-type: none"> • Анализ мочи: активность – 1 раз в 10–14 дней, ремиссия – 1 раз в месяц • Пробы Амбурже или Нечипоренко 1 раз в 3–6 мес. • Суточная моча на белок при активности 1–2 раза в неделю, при ремиссии – 1 раз в месяц и при всех интеркуррентных заболеваниях – в период разгара и через 10–14 дней • Проба Зимницкого 1 раз в 6 мес. • Посев мочи 1–2 раза в год • Анализ крови 1 раз в 6–12 мес. • Проба Реберга, мочевины сыворотки 1–2 раза в год • Биохимический анализ крови 1 раз в 6–12 мес. 	<ul style="list-style-type: none"> • Режим: не разрешаются физические занятия, рекомендуется лечебная физкультура • Диета: уменьшение солевой и белковой нагрузки 	Ребенок наблюдается постоянно до перехода во взрослую сеть

ной ПН их не используют. ИАПФ применяют в сочетании с петлевыми диуретиками, а также изолированно. Блокаторы кальциевых каналов назначают как в сочетании с диуретиками, так и без них. При злокачественной АГ показана комбинация иАПФ и/или антагонистов кальция, диуретиков и β -адреноблокаторов. Следует помнить о гипертензивном влиянии одновременно применяемых глюкокортикоидов.

Гемодиализ. Гемодиализ показан в терминальной стадии заболевания (при развитии ХПН), а также в разгар осложнений процесса.

Трансплантация почки. В случае развития необратимой терминальной уремии, что наблюдается у половины больных с быстро прогрессирующим ГН, может быть проведена трансплантация почки. Однако ее результаты неодинаковы при разных формах данной патологии. Так, при синдроме Гудпасчера в 30% случаев наблюдается рецидив быстро прогрессирующего ГН в трансплантате почки.

Прогноз

Прогноз при быстро прогрессирующем ГН серьезный. Больные с ГН, обусловленным образованием антител к ГБМ, без лечения умирают в течение полугода. При лечении иммунодепрессантами годовичная выживаемость этих

больных составляет 70–90%, однако только 40% из них через год не нуждаются в гемодиализе. Выживаемость особенно низка (10%) у больных с уровнем креатинина в сыворотке крови перед началом лечения более 600 мкмоль/л (6 мг/дл).

Прогноз при быстро прогрессирующем ГН в рамках васкулитов, ассоциированных с образованием АНЦА, улучшился после внедрения в практику активных патогенетических методов терапии – ремиссии достигают у 75% больных, причем у 43% из них она сохраняется дольше 4 лет. Содержание сывороточного креатинина перед началом лечения при этом типе быстро прогрессирующего ГН – основной фактор, определяющий прогноз; однако у части больных с выраженной ПН в начале заболевания и находящихся на гемодиализе удается добиться положительного ответа на лечение и улучшения почечных функций.

Диспансеризация детей с ХГН проводится по схеме, представленной в таблице 5.11.

ГЛАВА VI. ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Системная красная волчанка

Э.К.Петросян

СКВ – полисистемное аутоиммунное заболевание с широким спектром клинических проявлений. СКВ характеризуется распространенным воспалением кровеносных сосудов, соединительной ткани, кожи, суставов, сердца, легких, почек и нервной системы. Нефрит при СКВ (люпус-нефрит) в детском возрасте наблюдается более чем в 80% случаев.

Код по МКБ-10: N08.5* Гломерулярные поражения при системных болезнях соединительной ткани.

Эпидемиология

Распространенность СКВ, согласно литературным данным, составляет 0,28 случая на 100 000 детей. Чаще всего СКВ появляется в подростковом возрасте, причем риск ее развития по мере роста ребенка увеличивается с 12 до 51 случая (у взрослых) на 100 000 населения. Наиболее тяжелые случаи СКВ встречаются в Китае, Гонконге и на Тайване и в 3 раза чаще среди детей афро-карибского региона, чем в Европе. Заболевание преимущественно наблюдается у девочек на фоне гормональной перестройки в пубертатном возрасте.

Этиология

Этиология СКВ неизвестна, однако, вероятно, определенную роль в развитии этого заболевания играет взаимодействие вирусного инфицирования, генетических факторов и нарушения иммунного ответа.

Влияние генетического фактора на развитие СКВ подтверждается эпидемиологическими исследованиями, демонстрирующими увеличение частоты СКВ в семьях больных этим заболеванием. Более того, при обследовании асимптомных родственников больных СКВ выявляются антинуклеарные антитела и ложноположительные тесты на сифилис. Основным механизмом повреждения тканей при СКВ, по-видимому, является отложение ЦИК, хотя определенную роль могут играть и другие механизмы, включая анти-тканевые антитела и образование иммунных комплексов непосредственно

в ткани. Показано, что при СКВ чаще, чем в популяции, встречаются HLA-B8, DR2, DR3, а также селективные В-клеточные аллоантигены. Частота встречаемости различных антигенов варьирует в зависимости от групп больных СКВ, проживающих в разных регионах. Такие различия объясняются значительным изменением популяционных связей, характеризующих различные европейские этносы.

Значение гормонального фактора в развитии СКВ привлекало внимание уже с самого начала изучения этого заболевания хотя бы потому, что девочки болеют гораздо чаще, чем мальчики. Повышенная эстрогенная активность у женщин при волчанке и снижение содержания тестостерона у мужчин, а также сравнительно более высокая частота развития СКВ у больных с синдромом Клайнфельтера (наследственный гипогонадизм) подтверждает положение о протективной роли андрогенов в отношении СКВ.

Из факторов окружающей среды, способствующих возникновению СКВ, следует отметить ультрафиолетовое облучение, воздействие бактериальной, вирусной инфекций, различных лекарственных препаратов.

Таким образом, несмотря на активное изучение СКВ в течение последних десятилетий, не выявлено определенного агента, вызывающего это заболевание, и основной концепцией остается полиэтиологическая, когда любой из факторов под влиянием неблагоприятных условий способен стать причиной развития данной патологии (рис. 6.1).



Рис. 6.1. Схема причинно-следственной связи развития СКВ.

Патогенез

Многочисленными исследованиями установлено, что СКВ – это в основном иммунокомплексное заболевание, для которого характерна неконтролируемая продукция аутоантител. Образованные иммунные комплексы откладываются в различных органах и системах, вызывая патологические процессы с различными клиническими признаками болезни.

Образованные иммунные комплексы активируют систему комплемента и эффекторные клетки, продуцирующие провоспалительные цитокины. Следует отметить, что иммунные сдвиги у больных СКВ могут наблюдаться задолго до клинических проявлений. У 88% пациентов с СКВ повышение титра антител к ДНК, АНФ отмечались за 9,4 года до клинической манифестации заболевания. Более того, несмотря на широкий спектр аутоантител к различным аутоантигенам при СКВ, особенно люпус-нефрите, ведущим в иммунопатологических изменениях является образование антител к двуспиральной ДНК с формированием иммунных комплексов. Отложенные иммунные комплексы в стенках гломерулы вызывают в дальнейшем локальное иммунное воспаление с различной морфологической и клинической картиной нефрита.

Клиническая картина

Клиническая картина СКВ у детей характеризуется широкой вариабельностью неспецифических симптомов, таких как: вялость, быстрая утомляемость, периодический необоснованный подъем температуры, анорексия, – и присоединением в более поздний период заболевания сыпи на коже лица в форме бабочки. Дебют заболевания у детей может наблюдаться в разном возрасте. Чаще всего заболевание диагностируется в подростковом возрасте, однако, по данным канадских ученых, около 3% обследованных ими детей заболели СКВ в возрасте до 6 лет, 20% пациентов – в возрасте от 6 до 10 лет, на долю детей с 11 до 13 лет и с 14 до 18 лет приходилось 31 и 46% соответственно. При этом девочек было около 80%.

Развитие люпус-нефрита у больных СКВ наблюдается в 60–80% случаев. Следует отметить, что клиническая картина люпус-нефрита, как в детском возрасте, так и у взрослых, весьма вариабельна и характеризуется различными признаками: от минимальных проявлений мочевого синдрома в виде микрогематурии до развития нефротического синдрома. Спектр клинической картины люпус-нефрита у 208 наблюдаемых детей, по данным J.S.Camegon (1994), представлен в таблице 6.1.

Такое разнообразие клинических проявлений нефрита, безусловно, определяется морфологическими изменениями, обнаруживаемыми у пациентов с СКВ. Морфологическая классификация люпус-нефрита впервые была представлена в 1975 г. Всемирной организацией здравоохранения. В дальнейшем (в 1982, 1995 гг.) проводилась коррекция этой классификации, а в 2002 г. рабочая группа Интернационального общества нефрологов и Общества, изучающего патологию почек, создала новую универсальную

Таблица 6.1. Клинические проявления люпус-нефрита у детей

Клинический симптом	Количество детей, %
Нефротический синдром	55
Протеинурия (<1 г/м ² /сут.)	43
Макрогематурия	1,4
Микрогематурия	79
Гипертония	40
Снижение клубочковой фильтрации (<80 мл/мин/1,73 м ²)	50
ОПН	1,4

модифицированную классификацию (табл. 6.2), которая была одобрена к применению морфологами во всем мире.

Одним из частых проявлений СКВ является эритема в области лица в форме бабочки (рис. 6.2, см. цв. вкл.), а также фотосенсибилизация. Нередко на коже больных СКВ можно увидеть крупнопятнистую или уртикарную сыпь, а также сетчатое и ветвистое ливедо. Дискоидный гиперкератоз и алопеция встречаются в половине случаев СКВ.

Для поражения нервной системы характерно развитие нейропсихических симптомов, включающих в себя головную боль, припадки, изменение настроения. Нарушения психики варьируют от утомляемости и депрессии до тяжелых психических симптомов с развитием галлюцинаций.

Среди ревматологических симптомов заболевания чаще наблюдаются артралгии, артропатии и мышечные боли, возможно развитие тяжелых форм артритов.

Вовлечение других органов и систем проявляется в виде гепатоспленомегалии, лимфаденопатии, волчаночного плеврита, люпус-пневмонита, перикардита, миокардита.

Антифосфолипидный синдром с повышением титров антител к кардиолипину (волчаночный антикоагулянт) выявляется в 65% случаев у пациентов с СКВ. Антифосфолипидный синдром является независимым фактором риска для развития микроангиопатий в почках – ситуации, требующей специфического лечения.

Диагностика

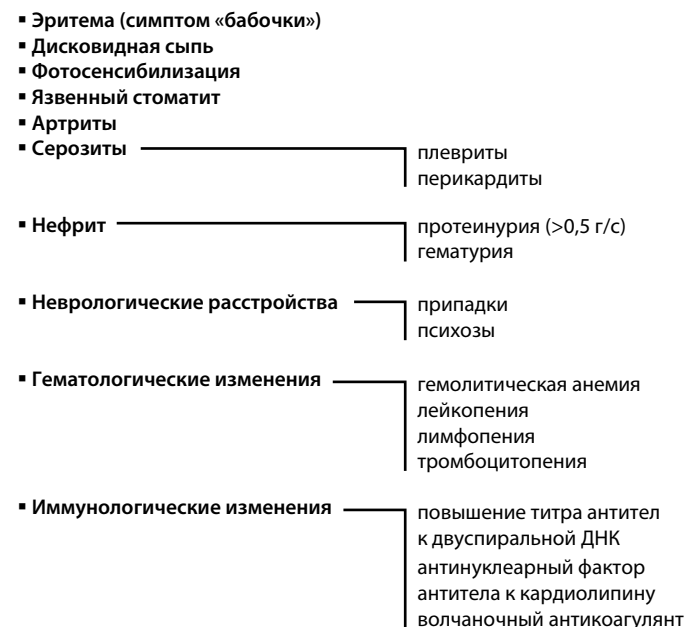
Диагноз СКВ основан на клинических проявлениях заболевания в сочетании с серологическими маркерами болезни. При классической клинической картине заболевания, наличии антител к ДНК, АНФ в диагностическом титре диагноз СКВ не вызывает сомнения, однако нередко дебют болезни смазан и вызывает трудности в постановке диагноза. Гематологические признаки заболевания характеризуются гемолитической анемией, лейкопенией и тромбоцитопенией в сочетании с повышенной СОЭ, обнаружением LE-клеток. Также отмечается повышение концентрации неспецифических маркеров воспаления: СРБ, диспротеинемия с гипергаммаглобулинемией.

Таблица 6.2. Морфологическая классификация люпус-нефрита

Морфологический тип люпус-нефрита	Характерные особенности
I. Минимальные изменения	При световой микроскопии клубочек не изменен, при ИФИ ткани отмечается отложение ИК
II. Мезангиопролиферативный ГН	Мезангиальная пролиферация разной степени выраженности, экспансия мезангиального матрикса, с отложением ИК, фокальное субэндотелиальное и субэпителиальное отложение ИК на ИФИ
III. Фокальный люпус-нефрит	Активный и неактивный фокальный (с вовлечением <50% клубочков) сегментарный, или глобальный эндо-, или экстракапиллярный ГН с фокальными или субэндотелиальными иммунными депозитами, с мезангиальной альтерацией или без нее
III (A)	Активный фокально-пролиферативный ГН
III (A/C)	Активный фокально-склеротический ГН
III (C)	Неактивный фокально-склеротический ГН
IV. Диффузный сегментарный или глобальный ГН	Активный и неактивный (с вовлечением >50% клубочков) сегментарный, глобальный эндо- или экстракапиллярный ГН с диффузными субэндотелиальными иммунными депозитами, с мезангиальной альтерацией или без нее
IV (A)	Активный диффузный сегментарный или глобальный ГН
IV (A/C)	Диффузный сегментарный, или глобальный пролиферативный, или склеротический ГН
IV (C)	Диффузный сегментарный или глобальный склеротический ГН
V. Мембранозный люпус-нефрит	Глобальное субэпителиальное отложение иммунных комплексов с мезангиальной альтерацией или без нее. Может сочетаться с III и IV типами люпус-нефрита
VI. Тотальный склеротический люпус-нефрит	≥90% гломерул склерозированы

Примечание: ГН – гломерулонефрит, ИК – иммунные комплексы, ИФИ – иммунофлуоресцентное исследование.

Для иммунологических сдвигов характерны повышение титров антител к двуспиральной ДНК, антинуклеарного фактора, гипокомплементемия (С3 и С4), антитела к кардиолипину и волчаночный антикоагулянт. В ряде случаев наряду с антителами к ДНК повышается титр АНЦА, что в последующем может затруднять диагностику СКВ. С целью оптимизации диагностики СКВ американское ревматологическое общество определило ведущие клинические и лабораторные диагностические критерии этого заболевания (рис. 6.3). Для постановки диагноза СКВ необходимо наличие минимум 4 критериев.

**Рис. 6.3.** Диагностические критерии СКВ.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика люпус-нефрита проводится прежде всего с первично-хроническим ГН, поскольку нередко случаи, когда единственным проявлением СКВ является люпус-нефрит. Девочкам при диагностике ГН необходимо проводить иммунологическое обследование. Наличие АНЦА требует проведения дифференциальной диагностики с нефритами при гранулематозе Вегенера, МПА. Окончательный диагноз может быть поставлен после гистологического и иммунофлуоресцентного исследования нефробиоптата.

Лечение

Поражение почек является одним из самых частых тяжелых проявлений СКВ и показанием для назначения активного лечения. При выборе метода терапии руководствуются тремя основными критериями:

- клинической формой ГН;
- гистологической картиной почек;
- серологическими признаками волчанки.

Терапия СКВ складывается из индукционной и поддерживающей (табл. 6.3, 6.4).

Таблица 6.3. Индукционная терапия люпус-нефрита

Препарат	Режим дозирования
Метилпреднизолон (внутривенно) пульс №3	600–1000 мг/м ² (максимум 1 г)
Преднизолон (<i>per os</i>)	1–2 мг/кг/сут. (максимум 60–80 мг/сут.)
Циклофосфамид (внутривенно)*	Предпочтительно в виде пульс-терапии в течение 6 мес. 500–1000 мг/м ²
При очень тяжелых формах ГН с потерей функции почек	
Плазмаферез	Ежедневно 5–10 дней
Ритуксимаб	Протокол см. в тексте

* При менее тяжелых формах возможно использование азатиоприна или микофенолата мофетила.

Таблица 6.4. Поддерживающая терапия люпус-нефрита

Препарат	Режим дозирования
Преднизолон (<i>per os</i>)	10–15 мг по альтернирующей схеме либо ежедневно
Азатиоприн (<i>per os</i>)	2,0–2,5 мг/кг ежедневно
Микофенолата мофетил или микофеноловая кислота*	Стартовая доза 500 мг/сут. (360 мг/сут.), максимум 30 мг/кг/сут. (2 г максимумно – 1,44 г/сут.)
Циклоспорин А	2,5–3,0 мг/кг/сут.

* Дозировки микофеноловой кислоты приведены в скобках.

Основным терапевтическим компонентом в лечении СКВ является стероидная терапия. В ряде случаев при легком течении нефрита, хорошем и быстром ответе на проводимое лечение стероидной терапии оказывается достаточно. Однако чаще при лечении СКВ используется сочетанная терапия ГКС и цитостатиками. Из имеющихся в настоящее время препаратов наиболее эффективным считается использование циклофосфамида, который может быть назначен как в виде инфузионной терапии, так и в виде перорального приема. При тяжелых формах люпус-нефрита с ПН используют плазмаферез. Однако терапевтическая ценность этого метода окончательно не подтверждена в контролируемых исследованиях. В последние годы в лечении СКВ активно применяются антитела к CD20 – препарат ритуксимаб. Ритуксимаб вводят внутривенно в дозе 750 мг/м² (максимальная доза 1 г) с 1-го по 15-й день лечения. Перед введением ритуксимаба рекомендуется выполнить внутривенную инъекцию 100 мг метилпреднизолона. Лечение ритуксимабом возможно сочетать с назначением циклофосфамида, чередуя внутривенное введение двух препаратов через день, при этом доза циклофосфамида снижается до 375 мг/м². Использование микофенолата мофетила (или микофеноловой кислоты) или азатиоприна в индукционной терапии возможно при менее тяжелых формах ГН.

Поддерживающая терапия (табл. 6.4) заключается в продолжении приема ГКС в более низких дозах ежедневно или по альтернирующей схеме либо в ежедневном приеме азатиоприна в дозе 2,0–2,5 мг/кг. Азатиоприн можно заменить микофенолатами в стартовой дозе 500 мг/сут. (360 мг/сут.) с максимальной дозой 30 мг/кг/сут.

Геморрагический васкулит

Э.К.Петросян

Геморрагический васкулит, или IgA-васкулит, или пурпура Шенлейна–Геноха, впервые описан В.Геберденом в 1801 г., а сочетание пурпуры и артрита – И.Л.Шенлейном в 1837 г. Э.Х.Генох в 1874 г. исследовал гастроинтестинальные и почечные проявления при пурпуре.

Геморрагический васкулит – самый распространенный васкулит в детском возрасте. Частота его встречаемости колеблется от 3,5 до 18,0 на 100 000 детей.

Этиология

Геморрагический васкулит – полиэтиологическое заболевание, которое развивается на почве бактериальных и вирусных инфекций. Установлена ассоциация заболевания с вирусным гепатитом В и С, цитомегаловирусной инфекцией, парвовирусом В19, ВИЧ-инфекцией, коксаки-вирусом В1, сальмонеллезом, микоплазмой, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, туберкулезом.

Вместе с тем вопрос о стрептококковой этиологии геморрагического васкулита остается спорным. Частота высева стрептококка у больных геморрагическим васкулитом, а также наличие антител к стрептококку в крови больных и нарастание их титра в динамике предполагают его непосредственное участие в качестве антигена в образовании ЦИК. Однако поиски специфического антигена не привели к положительным результатам, несмотря на то что некоторые исследователи получили из крови и элементов пурпуры больных чистые культуры различных микробов: стрептококка, стафилококка, пневмококка и др.

Несомненна связь геморрагического васкулита с лекарственной, пищевой и холодовой аллергией, укусами насекомых. Физическая и психическая травма, переохлаждение, инсоляция рассматриваются как неспецифические воздействия, способствующие возникновению болезни.

Патогенез

В настоящее время доказана иммунокомплексная природа заболевания – в микрососудах развивается «асептическое воспаление» с деструкцией стенок, тромбированием и появлением пурпуры различной локализации вследствие повреждающего действия ЦИК и активированных компонентов

системы комплемента. Об этом свидетельствует наличие в стенках сосудов отложений, содержащих IgA, в меньшей степени IgM и IgG, а также C3. Природа и роль IgA при болезни Шенлейна–Геноха до сих пор обсуждается. В настоящее время известно, что при IgA-нефропатии в мезангиальном матриксе откладывается изотип IgA – IgA1 с нарушенным гликолизированием. Считается, что измененное гликолизирование IgA предохраняет содержащие его ЦИК от их клиренса ретикулоэндотелиальной системой, что способствует отложению последних на стенках сосудов.

Высказывалось мнение, что IgA может выступить как антиген, но эта гипотеза не подтвердилась. Частота мукозальной инфекции в начале и при рецидивах болезни предполагала роль секреторного IgA в патогенезе геморрагического васкулита, но его присутствие в пораженных участках не выявлено. IgA в качестве антитела встречается в различных комплексах. В литературе описаны случаи обнаружения IgA-антифосфолипидных и антикардиолипидных антител у больных геморрагическим васкулитом. В последние годы большое внимание уделяется также роли АНЦА, относящихся к классу IgA, в повреждении эндотелиальных клеток, так как считается, что их уровень коррелирует с активностью и тяжестью васкулита. Вместе с тем некоторые авторы полагают, что АНЦА не являются важным серологическим маркером болезни Шенлейна–Геноха. В результате взаимодействия иммунных комплексов с В-лимфоцитами через C3 рецепторы уменьшается количество В-клеток в крови. Выраженное снижение Т-лимфоцитов отмечается при тяжелых формах геморрагического васкулита.

Выявление гиперпродукции IgA, IgA-содержащих ЦИК с последующим их отложением в стенке сосудов при болезни Шенлейна–Геноха, также как у больных с IgA-нефропатией, предполагает единый иммунопатологический механизм в основе данных заболеваний. Доказательством этому могут служить описанные в литературе случаи возникновения геморрагического васкулита и/или IgA-нефропатии у одного больного или у родственников.

Классификация

В настоящее время болезнь Шенлейна–Геноха относится к микроваскулитам, характеризующимся образованием ЦИК, содержащих IgA. Эта особенность обеспечила заболеванию особое место в ряду гиперчувствительных микроваскулитов в классификации системных васкулитов.

Клиническая картина

Кожный синдром. Для кожного синдрома характерно наличие геморрагий на конечностях (особенно на ногах), ягодицах; они почти всегда симметричны, нередко сопровождаются зудом и парестезиями. Типы кожных поражений весьма разнообразны: от небольшой пурпуры в виде кровоизлияний, не исчезающих при надавливании, располагающихся на эритематозно-макулезном фоне, иногда в сочетании с уртикарными волдырями,

буллами, ангионевротическим отеком, до диффузной эритемы с язвенно-некротическими изменениями (рис. 6.4, см. цв. вкл.).

Суставной синдром. Поражение суставов является вторым по частоте встречаемости симптомом, характерным для геморрагического васкулита, после кожных изменений. Поражение суставов клинически проявляется болями в них, периартикулярным отеком, болезненностью при пальпации. Чаще всего поражаются голеностопные суставы, реже – коленные, локтевые, суставы кисти и пальцев. У больных геморрагическим васкулитом изменяются сразу несколько суставов, иногда без определенной системы и последовательности. В ряде случаев суставное поражение характеризуется стойкостью и упорством и напоминает ревматоидный полиартрит.

Абдоминальный синдром. У 2/3 больных отмечается абдоминальный синдром: коликообразные боли в животе, которые могут быть очень сильными, сопровождаться рвотой, иногда с примесью крови; нередко отмечается мелена или алая кровь в стуле («малиновое желе»). Однако чаще всего проявления абдоминального синдрома ограничиваются функциональными нарушениями: диареей или запорами. Иногда абдоминальный синдром предшествует кожным изменениям.

Почечный синдром. Одним из важных проявлений геморрагического васкулита, определяющим его тяжесть и прогноз, является поражение почек. Частота поражения почек, по данным разных авторов, составляет 20–80%. Почечный синдром обычно развивается через 1–4 нед. от начала заболевания, иногда в более поздние сроки. В ряде случаев он может быть первым проявлением геморрагического васкулита. На сегодняшний день почечный синдром расценивается как ГН, протекающий остро или хронически с микро- или макрогематурией, протеинурией, вплоть до развития нефротического синдрома. Нефрит, развивающийся при геморрагическом васкулите, называется капилляротоксическим. При иммуногистохимическом исследовании отмечается отложение иммунных комплексов, содержащих IgA, таким образом, ГН при геморрагическом васкулите относится к IgA-нефропатиям. Характер клинических проявлений зависит от выраженности морфологических изменений в ткани почек. Так, при минимальных гистологических изменениях в клинической картине отмечается альбуминурия в сочетании с микрогематурией. Нефротический синдром может встречаться при выраженной мезангиальной пролиферации, с образованием полудуний (табл. 6.5).

Диагностика

Диагностика нефрита при болезни Шенлейна–Геноха не вызывает трудностей при классическом его развитии. Однако в случаях, когда ГН является первым клиническим симптомом заболевания, рассматривать поражение почек в рамках системного заболевания сложно. Специфическим иммунологическим маркером IgA-нефропатии является повышение титра ЦИК, содержащих IgA, однако чувствительность данного маркера, по данным

Таблица 6.5. Морфологическая классификация нефрита Шенлейна–Геноха

Класс	Морфологическая картина
I	Минимальные изменения
II	Выраженная мезангиальная пролиферация без полулуний
III	Мезангиопролиферативный ГН с полулуниями <50%: • IIIa – фокально; • IIIb – диффузно
IV	Мезангиопролиферативный ГН с полулуниями 50–75%: • IVa – фокально; • IVb – диффузно
V	Мезангиопролиферативный ГН с полулуниями >75%: • Va – фокально; • Vb – диффузно
VI	Мембранопролиферативный (мезангиокапиллярный) ГН

литературы, составляет всего 50–60%. У некоторых пациентов могут повышаться титры антинейтрофильных антител, содержащих IgA. При выраженной активности заболевания отмечается умеренная анемия, тромбоцитопения, возможен лейкоцитоз и увеличение СОЭ.

Дифференциальная диагностика

При наличии типичных клинических признаков диагностика не вызывает затруднений. Дифференциальную диагностику проводят с СКВ, периаортитом, инфекционным эндокардитом, постинфекционным ГН и эссенциальной криоиммуноглобулинемией.

Лечение

Тактика ведения больного капилляротоксическим нефритом определяется клинико-морфологическими маркерами заболевания. В ряде случаев, когда ГН проявляется минимальным мочевым синдромом в виде микропротеинурии и микрогематурии, лечение может быть только симптоматическим. При развитии более тяжелых изменений используется иммуносупрессивная терапия в сочетании с антикоагулянтной и антиагрегантной терапией. Использование плазмафереза при капилляротоксическом нефрите оправданно при тяжелых формах нефрита, а именно – при быстро прогрессирующем течении.

Схемы лечения ГН в зависимости от морфологической формы представлены в таблице 6.6.

Таблица 6.6. Лечение нефрита при геморрагическом васкулите

Морфологическая/клиническая картина нефрита	Лечение
I и II	Антиагреганты
IIIa	Стероиды + антиагреганты + антикоагулянты
IIIb	Метилпреднизолон + урокиназа (пульс-терапия) + стероиды + антиагреганты + антикоагулянты (МУС)
IVa, IVb	МУС + циклофосфамид (МУЦС)
Va, Vb	МУЦС
VI	МУЦС
Быстро прогрессирующий нефритический синдром	МУЦС с плазмаферезом
Нефротический синдром	МУС или МУЦС в зависимости от морфологической картины (см. IgA-нефропатию)

Гранулематозный полиангиит

Э.К.Петросян

Гранулематозный полиангиит (ГПА) (гранулематоз Вегенера) – гигантоклеточный гранулематозно-некротический системный васкулит, дебютирующий с избирательного поражения верхних и нижних дыхательных путей и легких, с последующим вовлечением почек.

Впервые ГПА был описан в 1931 г. Н.Klinger. F.Wegener (1936, 1939 гг.) выделил заболевание как самостоятельный синдром, а в 1954 г. G.Godman и J.Churg сформулировали современные клинико-морфологические критерии диагноза с характерной триадой признаков: 1) некротизирующий гранулематозный васкулит верхних дыхательных путей; 2) ГН; 3) системный некротизирующий васкулит с поражением артерий мелкого калибра и венозного русла.

Код по МКБ-10: N08.5*–M31.3 Гломерулярные поражения при системных болезнях соединительной ткани.

Этиология

Этиология ГПА, также как и других васкулитов, находится в стадии изучения. Однако среди экзогенных факторов, способных вызвать ГПА, могут рассматриваться как стафилококк, так и тяжелые металлы.

Эпидемиология

В детском возрасте ГПА наблюдается достаточно редко. Так, за последнее десятилетие в США выявлено всего 40 детей с ХПН, развившейся на фоне

ГПА. По данным одного эпидемиологического исследования, максимальная встречаемость данного заболевания отмечена в Северной Европе. По другим данным, в Новой Зеландии выявляемость ГПА – 152 человека на 1 млн населения, что эквивалентно распространенности патологии в Северной Европе.

Патогенез

ГПА – одна из форм системных васкулитов, ассоциированных с АНЦА (АНЦА-ассоциированный васкулит). Это мультифакториальное заболевание, характеризующееся наличием специфических АНЦА к протеинкиназе-3 (PR3). Иммунологическая составляющая патогенеза ГПА включает образование антител к активным нейтрофилам, которые экспрессируют на своей поверхности протеинкиназу-3. Это взаимодействие происходит под контролем Fc-γ-рецепторов Па интегринов на поверхности эндотелиальных клеток. АНЦА способствуют фиксации циркулирующих нейтрофилов на поверхности эндотелия. Нейтрофилы и моноциты, активированные АНЦА, экспрессируют провоспалительные цитокины, такие как ФНОα и ИЛ-8.

Клиническая картина

Данное заболевание весьма редко наблюдается в детском возрасте, однако отдельные случаи дебюта ГПА у детей раннего возраста все же встречаются. Общие проявления данного заболевания: лихорадка, общая слабость, похудание, артралгии и/или миалгии, реже артриты.

Поражение верхних дыхательных путей наблюдается у 90% больных и характеризуется ринитом с язвенно-некротическими изменениями слизистой оболочки придаточных пазух, гортани, трахеи (упорный насморк с серозно-сукровичными выделениями, боли в области придаточных пазух носа, носовые кровотечения, возможна перфорация носовой перегородки, деформация носа по типу седловидной, серозно-гнойный средний отит).

Вовлечение легких наблюдается более чем у 80% больных (кашель с гнойно-сукровичной мокротой, кровохарканье, пневмонии со склонностью к распаду и образованию полостей в легких). У 1/3 больных рентгенологические признаки поражения легких могут выявляться в отсутствие клинических проявлений легочной патологии (рис. 6.5).

Поражение почек в детском возрасте, по разным оценкам, наблюдается в 10–100% случаев. У 2/3 больных ГН при ГПА приобретает быстропрогрессирующее течение со значительной протеинурией, гематурией, ПН с уремией и гипертензией.

Язвенно-некротические поражения кожи выявляются у 15–25% больных детей. Сыпь носит полиморфный характер, может быть нодулярной, везикулярной или папулезной.

Полиартралгии и миалгии наблюдаются у большинства детей, особенно в разгар заболевания. Артриты выявляются реже.



Рис. 6.5. Рентгенограмма 11-летней девочки с гранулематозом Вегенера.

Глаза поражаются в 15% случаев, развивается эписклерит, периорбитальная гранулема с экзофтальмом и потерей зрения вследствие ишемии зрительного нерва. У 15% пациентов в патологический процесс вовлекается периферическая нервная система (с развитием асимметричной полинейропатии), у 5% – сердце (перикардит). Поражение миокарда или коронарных артерий, а также ЖКТ для ГПА не характерно.

Выделяют 2 формы ГПА – локализованную и генерализованную. При локализованной форме поражаются преимущественно верхние дыхательные пути (или глаза), при обследовании выявляют затрудненное носовое дыхание, упорный насморк с неприятным запахом, скопление кровянистых корок в носу, носовые кровотечения, осиплость голоса. Перечисленные симптомы то затухают, то обостряются. При генерализованной форме имеют место лихорадка различной выраженности, ознобы и поты, полиморфные сыпи и геморрагии, надсадный приступообразный кашель с гнойно-крово-

нистой мокротой, картина пневмонии с склонностью к абсцедированию и появлению выпота, нарастание легочно-сердечной недостаточности, симптомы поражения почек (протеинурия, гематурия, ПН), возможны артриты, артралгии и миалгии, анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, ускорение СОЭ.

У ряда больных поражение верхних дыхательных путей, легких, периферической нервной системы развивается в отсутствие ГН. Такие случаи относят к ограниченному варианту ГПА. Следует подчеркнуть, что выделение клинических вариантов ГПА условно, так как преимущественное поражение того или иного органа может быть лишь стадией прогрессирования болезни.

В течении болезни выделяют 4 стадии:

I. Риногенный гранулематоз (гнойно-некротический, язвенно-некротический риносинусит, назофарингит и ларингит с деструкцией костной и хрящевой перегородки, глазницы).

II. Легочная стадия – распространение процесса на легочную ткань.

III. Генерализованное поражение – изменения дыхательных путей, легких, почек, сердечно-сосудистой системы, ЖКТ (афтозный стоматит, глосит, диспептические расстройства).

IV. Терминальная стадия – почечная и сердечно-легочная недостаточность, приводящая к летальному исходу в течение года от начала болезни.

Диагностика

Примерно у 25% пациентов в начальной стадии признаки поражения почек или легких отсутствуют; у 50% больных ГПА диагностируется в первые 3–6 месяцев от начала болезни, а у 7% заболевание не диагностируется даже в течение 5–16 лет с момента появления первых клинических симптомов.

Классификационные критерии ГПА представлены в таблице 6.7. При выявлении 2 и более критериев их специфичность в постановке диагноза ГПА составляет 92%, чувствительность – 88%. Решающее значение имеет биопсия. В случаях, когда проведение биопсии невозможно или затруднено, а также при неинформативности полученных данных вводится

Таблица 6.7. Классификационные критерии диагноза ГПА (Leavitt R.Y. et al., 1990)

Критерий диагноза	Определение
1. Воспаление носа и полости рта	Язвы в полости рта, гнойные или кровянистые выделения из носа
2. Изменения при рентгенологическом исследовании легких	Узелки, инфильтраты или полости
3. Изменения мочи	Микрогематурия (>5 эритроцитов в поле зрения) или скопления эритроцитов в осадке мочи
4. Биопсия	Гранулематозное воспаление в стенке артерии или в периваскулярном или экстравазальном пространстве

дополнительный критерий – кровохарканье (чувствительность 87%, специфичность 93%).

Основными лабораторными признаками болезни являются:

- нормохромная анемия, тромбоцитоз, нейтрофильный лейкоцитоз;
- ускорение СОЭ, повышение уровня С-реактивного белка, коррелирующие с активностью заболевания. В 50% случаев может быть обнаружен ревматоидный фактор (неспецифический маркер активности ГПА);
- уровень сывороточных Ig в пределах нормы (повышение содержания ЦИК, гипокомплементемия; появление антител к мембране клубочков не характерно);
- АНЦА – у 40–99% больных (специфичность антител к протеиназе (с-АНЦА) для диагностики ГПА достигает 98%, однако чувствительность колеблется в пределах 33–99%. АНЦА обнаруживаются у 30–40% больных с ограниченными или генерализованными формами ГПА в период ремиссии, у 70–80% больных в период активности и у 80–99% с активным генерализованным ГПА. Имеются данные, что повышение титров АНЦА может предшествовать появлению клинических признаков обострения).

Важное диагностическое значение имеет открытая биопсия инфильтративных или полостных образований легких (биопсия придаточных пазух малоинформативна). Биопсия почек позволяет определить степень их поражения, что крайне важно для раннего выявления почечной патологии. Характерен фокальный некротизирующий нефрит с полулуниями. При иммуногистохимическом исследовании свечения Ig нет, в связи с чем нефрит при ГПА называют малоиммунным (пауцииммунным) (рис. 6.6).

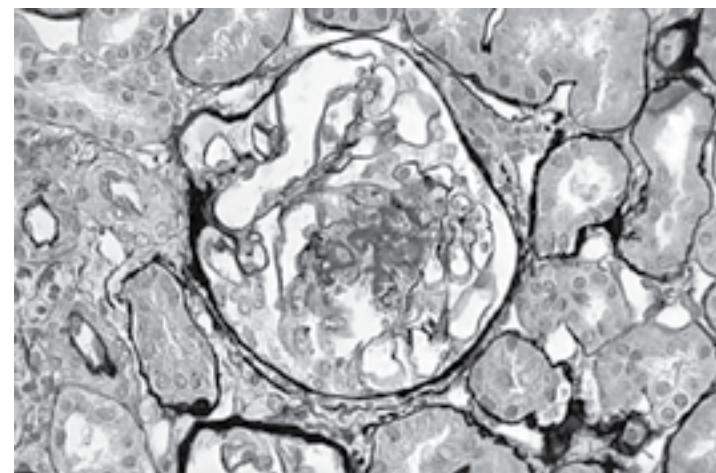


Рис. 6.6. Световая микроскопия ткани почек при некротизирующем нефрите.

Дифференциальная диагностика

Генерализованный вариант ГПА дифференцируют с заболеваниями, проявляющимися легочно-почечным синдромом: узелковым периартериитом (исключается по данным биопсии кожных высыпаний, локализации поражений сосудов, отсутствию не типичных для ГПА эозинофилии, гранулематозного воспаления тканей носа и легких), микроскопическим полиангитом, синдромом Черджа–Строс, синдромом Гудпасчера, геморрагическим васкулитом, СКВ (подтверждается наличием антинуклеарных антител, LE-клеток, снижения уровня комплемента), стрептококковой пневмонией с ГН, подострым бактериальным эндокардитом в фазе сосудистого поражения почек (подтверждается положительными посевами крови, наличием изменчивых кардиальных шумов).

При преимущественном поражении почек дифференциальную диагностику проводят с подострым экстракапиллярным ГН.

Дифференциальная диагностика локализованной формы проводится прежде всего с инфекциями верхних дыхательных путей (микобактериозы, микозы, гельминтозы, актиномикоз, сифилис), опухолями (сквамозная карцинома, экстранодальная лимфома). Гранулематозные инфекции легких (микобактериозы, микозы) могут сочетаться с васкулитом и некрозом, поэтому биопсия легких должна проводиться только после получения отрицательных результатов культурального исследования.

Лечение

Основными компонентами лечения ГПА являются ГКС и циклофосфамид. В случае тяжелых форм нефрита ГКС используют в виде пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 15–30 мг/кг ежедневно в течение 3 дней. Затем переходят на пероральный прием препарата в дозе 1,5–2 мг/кг/сут. (максимально 60 мг/сут.) в сочетании с приемом циклофосфамида в дозе 2 мг/кг/сут. При быстро прогрессирующем течении нефрита циклофосфамид вводится внутривенно в дозе 750–1000 мг/м² с частотой 1 раз в 10–14 дней, с последующим переходом на пероральный прием. Индукционная терапия продлевается до получения значимого клинико-лабораторного улучшения, в дальнейшем доза ГКС снижается до 1 мг/кг/сут., а затем – на 10 мг каждые 2 недели до 10 мг/сут. Поддерживающая терапия должна длиться не менее 1 года.

Эффективность плазмафереза при ГПА на настоящий момент не доказана.

Препаратом выбора для индукционной терапии также может быть метотрексат в дозе 15 мг в неделю в течение 12 мес.

Для профилактики инфекционных осложнений со стороны верхних дыхательных путей применяют триметоприм (8–10 мг/кг/сут.) или сульфаметоксазол (20 мг/кг/сут.).

Имеются сообщения о положительном эффекте лечения человеческим донорским поливалентным Ig. Также получены данные об эффективности циклоспорина А.

Прогноз

При отсутствии лечения средняя продолжительность жизни составляет 5 мес. Причины смерти: дыхательная и ПН, интеркуррентные инфекции. Сочетанная терапия циклофосфаном и ГКС приводит к 4-летней ремиссии у 93% больных, у некоторых пациентов продолжительность ремиссии составляет до 10 лет.

Микроскопический полиангит

Э.К.Петросян

МПА – некротизирующий васкулит с минимальными иммунными депозитами или без них, поражающий мелкие сосуды (артериолы, капилляры, вены), реже – артерии среднего калибра, с преобладанием в клинической картине некротизирующего ГН и легочного капиллярита.

Заболевание описано J.Davson и соавт. (1948) как отдельный вариант узелкового периартериита, при котором редко отмечается АГ, но имеется фокальный некротизирующий ГН, свидетельствующий о поражении мелких сосудов. Форма поражения почек (сегментарный некротизирующий малоиммунный ГН), объединяющая МПА, гранулематоз Вегенера и быстро прогрессирующий ГН без экстраренальных признаков васкулита, подтверждает правомочность выделения МПА в самостоятельную нозологическую форму, отличную от узелкового периартериита. Обнаружение в крови больных МПА АНЦА позволило отнести эту форму системного васкулита в группу АНЦА-ассоциированных васкулитов, а ГН при этой форме васкулита – к малоиммунному быстро прогрессирующему ГН, ассоциированному с наличием АНЦА (тип III по R.Glasscock, 1997).

Код по МКБ-10: N08.5* Гломерулярные поражения при системных болезнях соединительной ткани.

Эпидемиология

В настоящее время МПА регистрируют почти в 10 раз чаще узелкового периартериита. Заболеваемость МПА составляет 0,36 на 100 000 населения. Заболевание чаще развивается в возрасте 50–60 лет и очень редко в детском возрасте, практически с одинаковой частотой у мужчин и женщин.

Этиология и патогенез

В развитии МПА триггерную роль играют инфекционные агенты, однако специфический антиген не выявлен. Основные представления о роли АНЦА в патогенезе системных васкулитов были изложены ранее (см. раздел «Гранулематозный полиангит»). В отличие от ГПА у большинства больных МПА в крови обнаруживают р-АНЦА против миелопероксидазы (МРО). Существенную роль в формировании антител к миелопероксидазе отводят IgG. В экспериментальных исследованиях на мышах было обнаружено,

что комплекс IgG с миелопероксидазой нейтрофилов вызывал у животных развитие некротизирующего полулунного ГН.

Клиническая картина

МПА начинается с лихорадки, мигрирующих артралгий и миалгий, геморрагической пурпуры, снижения массы тела. Около трети больных в дебюте болезни страдают язвенно-некротическим ринитом. В отличие от гранулематоза Вегенера, изменения верхних дыхательных путей носят обратимый характер, не сопровождаются деструкцией тканей и поэтому не приводят к деформации носа. При биопсии слизистой оболочки носа не выявляют гранулем, а отмечают лишь неспецифическое воспаление. Проявления поражений внутренних органов при МПА и гранулематозе Вегенера схожи.

Прогноз заболевания определяется вовлечением в патологический процесс легких и почек. Поражение легких диагностируют у 50% больных. Клинически отмечают кровохарканье, одышку, кашель, боли в грудной клетке. Наиболее опасный симптом – легочное кровотечение, которое становится основной причиной смерти больных МПА в остром периоде. Рентгенологически выявляют массивные инфильтраты в обоих легких, признаки геморрагического альвеолита.

Поражение почек обнаруживают у 90–100% больных МПА. Оно проявляется в большинстве случаев симптоматикой быстро прогрессирующего ГН с нарастающей ПН, стойкой гематурией и умеренной протеинурией, не достигающей, как правило, нефротического уровня. В почках обнаруживают морфологическую картину фокального сегментарного некротизирующего ГН с полулуниями, идентичного ГН при гранулематозе Вегенера. В отличие от последнего, поражению почек при МПА не свойственны интерстициальные гранулемы и некротизирующий васкулит эфферентных *vasa recta* и перитубулярных капилляров. АГ выражена умеренно и, в отличие от гранулематоза Вегенера, развивается нечасто.

Около 20% больных, как и при гранулематозе Вегенера, имеют в момент установления диагноза выраженную ПН и нуждаются в проведении гемодиализа, который в дальнейшем удается прекратить у большинства из них. Наряду с почками и легкими при МПА поражаются ЖКТ и периферическая нервная система. Характер их поражения такой же, как и при гранулематозном полиангиите.

Диагностика

У больных МПА обнаруживают увеличенную СОЭ, умеренную гипохромную анемию, нарастающую в случае легочного кровотечения, нейтрофильный лейкоцитоз, повышение концентрации С-реактивного белка. В отличие от узелкового периартериита, маркеры гепатита В (HBV) отсутствуют у большинства пациентов. Почти у 80% больных в крови выявляют АНЦА, преимущественно к миелопероксидазе (p-АНЦА), однако у 30% – антитела к протеиназе-3 (c-АНЦА).

Дифференциальная диагностика

МПА диагностируют на основании клинической картины, морфологических и лабораторных данных. Однако почти у 20% больных не обнаруживают АНЦА в крови, а биопсию почки не всегда возможно провести. В этих случаях сочетание быстро прогрессирующего ГН с другими симптомами васкулита мелких сосудов позволяет заподозрить некротизирующий васкулит.

Поскольку лечение МПА и гранулематоза Вегенера одинаково при наличии тяжелых висцеритов, определяющих прогноз, нет необходимости в четком разграничении этих форм системных васкулитов. При дифференциальной диагностике МПА и узелкового периартериита следует руководствоваться клинико-лабораторными особенностями обоих заболеваний. Для узелкового периартериита характерны абдоминальный болевой синдром и полинейропатия, тяжелая, иногда злокачественная АГ, которая практически никогда не возникает у больных МПА, скудный мочевого синдром, аневризмы или стеноз сосудов при ангиографии, частое инфицирование вирусом гепатита В. При МПА чаще выявляют сочетание геморрагического альвеолита с быстро прогрессирующим ГН, АНЦА в сыворотке крови.

При почечно-легочном синдроме у больных МПА необходима дифференциальная диагностика с целым рядом заболеваний, характеризующихся сходной клинической симптоматикой (например, гранулематоз Вегенера, узелковый полиартериит).

Лечение

Для лечения МПА как одной из форм АНЦА-ассоциированного васкулита используют сочетание ГКС с цитостатиками. Принципы и режимы иммунодепрессивной терапии аналогичны таковым, применяемым для лечения гранулематозного полиангиита. При лечении малоиммунного быстро прогрессирующего ГН в рамках диагноза МПА возможно применение более короткого курса лечения циклофосфаном для индукции ремиссии с последующим переходом на прием азатиоприна в качестве поддерживающей терапии. Однако при сочетании геморрагического альвеолита с быстро прогрессирующим ГН такой режим терапии не используют. Тяжелый легочный васкулит при МПА служит показанием для проведения повторных курсов плазмафереза и внутривенного введения Ig. Другим показанием для назначения Ig считают резистентность к активной иммуносупрессивной терапии, под которой понимают отсутствие эффекта (продолжающееся прогрессирование васкулита) после 6 нед. и более применения ГКС и цитостатических лекарственных средств.

Прогноз

Прогноз при МПА, как и при гранулематозе Вегенера, определяется поражением легких и почек. Прогностически неблагоприятным фактором в отно-

шении общей выживаемости больных является кровохарканье. Уровень креатинина в крови, до начала лечения превышающий 150 мкмоль/л, служит фактором риска развития ХПН. С учетом частоты развития массивных легочных кровотечений, являющихся основной причиной смерти больных МПА, даже при сочетанном применении ГКС и цитостатиков 5-летняя выживаемость составляет 65%. Наряду с легочными кровотечениями в остром периоде летальный исход часто наступает от инфекционных осложнений.

Эозинофильный гранулематозный полиангиит

Э.К.Петросян

Эозинофильный ГПА, или синдром Черджа–Строс, был выделен первоначально как особая форма узелкового периартериита. Заболевание представляет собой аллергический гранулематоз в сочетании с ангиитом. Я.Чердж и Л.Строс в 1951 г. описали результаты аутопсии 13 пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. Течение заболевания характеризовалось лихорадкой, эозинофилией, сердечной и почечной недостаточностью и периферической нейропатией.

Код по МКБ-10: N08.5* Гломерулярные поражения при системных болезнях соединительной ткани.

Эпидемиология

Эозинофильный ГПА в детском возрасте встречается с той же частотой, что и гранулематоз Вегенера. Гендерных различий в частоте возникновения заболевания не выявлено. Болеют в основном подростки.

Этиология

Этиология заболевания не выяснена, так же как и при ГПА, определенная роль отводится ингаляционным аллергенам и вакцинации. Описано развитие синдрома Черджа–Строс после применения макролидных антибиотиков.

Патогенез

Представления о патогенезе заболевания сформированы не до конца. Остается неясной степень вовлечения эозинофилов в процесс сосудистого повреждения, хотя имеются данные о повышении уровня таких маркеров эндотелиального повреждения, как эозинофильный катионный протеин и растворимый тромбомодулин, у больных с активной фазой синдрома Черджа–Строс. Важную роль может играть недавно открытый эозинофил-специфичный хемокин – эотаксин. Следует отметить, что эозинофильная активность отмечается на всех этапах иммунного ответа, в том

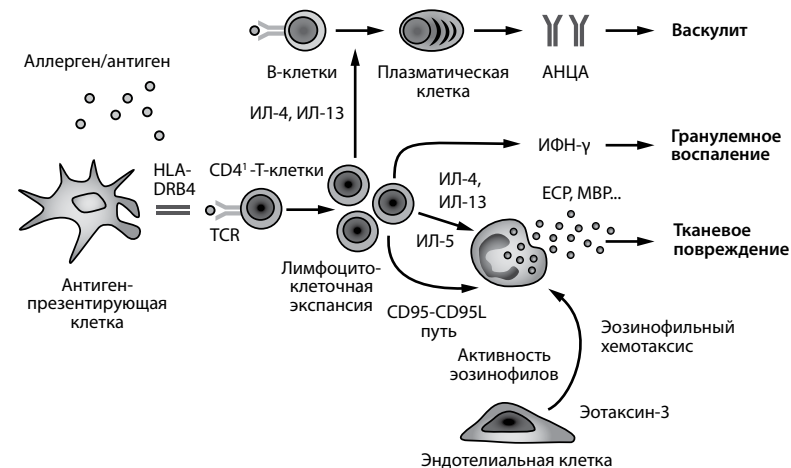


Рис. 6.7. Схема патогенеза синдрома Черджа–Строс.

числе и в период адаптивного иммунитета. Происходит это под влиянием Тх2 цитокинов – ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13, влияющих на активность эозинофилов и на синтез В-лимфоцитами IgE и IgG4. Высокие концентрации последних действительно выявляются у ряда пациентов с эозинофильным ГПА. Эозинофилы под действием Тх2 цитокинов экспрессируют основные белки – эозинофильный катионный белок, эозинофильный нейротоксин и пероксидазу, которые могут привести к прямому повреждению эндотелия и вызвать каскад окислительного стресса. С другой стороны, IgE и IgG4 могут выступать в роли антител к нейтрофилам, обуславливая образование АНЦА, повышение уровня которых отмечается почти у половины пациентов с синдромом Черджа–Строс. Необходимо подчеркнуть, что диагностическим считается именно повышение уровня антител к миелопероксидазе (МРО или р-АНЦА). Считается, что системный характер некротического васкулита связан с образованием АНЦА и вкладом эозинофилов, которые усиливают некротическое воспаление у больных с синдромом Черджа–Строс (рис. 6.7).

Клиническая картина

У большинства больных отмечаются лихорадка, потеря веса и миалгии. Преобладающим поражением легких является бронхиальная астма, которая и служит основным диагностическим критерием. Астма может предшествовать развитию васкулита, иногда представляя собой единственный симптом в течение многих лет. Прогрессирование заболевания от астмы до развернутой картины васкулита в течение 3 лет свидетельствует об относительно плохом прогнозе. Описаны случаи, когда астма развивалась незадолго до появления васкулита или одновременно с ним.

В течении заболевания выделяют 3 основных периода. В первом периоде, который может длиться несколько лет, имеют место различные аллергические реакции, включающие ринит, поллиноз и астму. Второй период характеризуется эозинофилией, на этом этапе нередко диагностируют синдром Леффлера, эозинофильную пневмонию и эозинофильный гастроэнтерит. В третьем периоде превалируют признаки системного васкулита.

При синдроме Черджа–Строс поражаются как верхние, так и нижние отделы респираторного тракта, но воспалительные изменения верхних дыхательных путей выражены значительно меньше, чем при ГПА. Рентгенологически могут выявляться непостоянные мигрирующие затемнения или узелки в легких. По сравнению с ГПА узелки меньшего размера, полости обычно не обнаруживаются.

У 2/3 больных имеются кожные проявления – пурпура, петехии в области нижних конечностей, узелки в области локтевых сгибов, иногда на коже головы. Реже встречаются уртикарная сыпь и язвы. Нередки мигрирующие артриты и артралгии, у большинства этих больных обнаруживается ревматоидный фактор.

У 60–70% больных имеются множественные мононевриты, реже – симметричная полинейропатия, еще реже – инсульты и ишемическая нейропатия зрительных и других черепных нервов, казуистически редко – эписклерит, экзофтальм и псевдоопухли глазницы.

Поражение ЖКТ проявляется болями в животе, диареей у трети больных. Причиной является эозинофильный гастроэнтерит, перфорации кишечника вследствие некротизирующего васкулита, васкулит мезентерических сосудов.

Поражение сердца (васкулит коронарных сосудов, эозинофильный миокардит и перикардит) отмечается лишь у 20% больных, но обуславливает до 50% летальных исходов. Описан эндокардит Леффлера.

Вовлечение почек происходит более чем у половины больных, однако обычно оно не является тяжелым. ГН с выраженным нарушением функции почек встречается при синдроме Черджа–Строс гораздо реже, чем при других васкулитах мелких сосудов, и составляет, по данным разных авторов, лишь около 6% случаев, хотя в последние годы стали появляться сообщения о возможности развития тяжелой ПН. Гистологически поражение почек может проявляться как собственно васкулит и напоминать изменения, обнаруживаемые при других некротизирующих васкулитах, малоиммунный быстро прогрессирующий ГН отмечается в 45% случаев (максимально) при синдроме Черджа–Строс. При гистологическом исследовании при синдроме Черджа–Строс в отличие от других некротизирующих васкулитов выявляется распространенная эозинофильная инфильтрация, особенно в интерстиции. Помимо поражения собственно ткани почек, ПН может быть обусловлена обструктивной уропатией вследствие воспаления сосудов, снабжающих мочеточники и нижние отделы мочеполового тракта (так же как и при МПА).

Диагностика

Среди лабораторных признаков основным является эозинофилия. Титры АНЦА не всегда отражают активность заболевания, в некоторых случаях отмечается повышение уровня IgE, IgG4. Так же как и для ГПА и МПА, характерны нормохромная нормоцитарная анемия, ускорение СОЭ и повышение уровня С-реактивного белка.

В настоящее время Американская коллегия ревматологов выделяет 6 критериев синдрома Черджа–Строс:

1. Астма.
 2. Эозинофилия свыше 10% от общего количества лейкоцитов.
 3. Моно- или полинейропатия.
 4. Рентгенологические признаки легочных инфильтратов.
 5. Патология гайморовых пазух.
 6. Экстравазкулярная эозинофилия по данным биопсии (рис. 6.8).
- При наличии 4 признаков и более специфичность достигает 99,7%.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика проводится со всеми АНЦА-ассоциированными васкулитами.

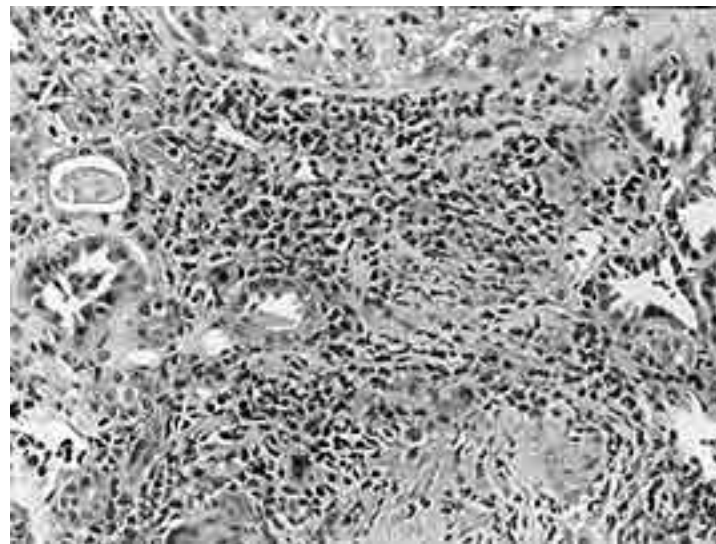


Рис. 6.8. Эозинофильные гранулемы при микроскопии ткани почек у больного с синдромом Черджа–Строс.

Лечение

ГКС являются препаратами выбора при синдроме Черджа–Строс, дозы и длительность подбираются индивидуально (1–2 мг/кг/сут.). Многие пациенты получают ГКС в связи с астмой еще до развития васкулита. Чаще всего эффект наступает достаточно быстро. С целью уменьшения побочных эффектов после достижения ремиссии рекомендуется альтернирующая схема. Для лечения аллергического ринита ГКС могут назначаться интраназально. В тяжелых случаях (астматический статус, тяжелая множественная мононейропатия, быстро прогрессирующий ГН, легочные кровотечения) рекомендуется пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 15 мг/кг/сут. ежедневно в течение 2–3 дней с последующим переходом на пероральный прием в дозе 40–60 мг/сут.

При отсутствии эффекта рекомендуется присоединение цитостатика – циклофосамида, хотя преимущества пульс-терапии циклофосфамидом для больных с синдромом Черджа–Строс в настоящее время не доказаны, так же как и эффективность плазмафереза. Тем не менее некоторые авторы рекомендуют рутинное применение циклофосамида по схемам, принятым для других АНЦА-ассоциированных васкулитов. Обоснованием подобной тактики является предположение, что к тому времени, когда станет очевидной неэффективность ГКС, у некоторой части больных могут уже развиться необратимые тканевые изменения. Интерферон, являющийся ингибитором эффекторных функций эозинофилов, был успешно применен у нескольких больных синдромом Черджа–Строс с агрессивным течением заболевания. Изучается эффективность метотрексата, внутривенного Ig, циклоспорина, моноклональных антител, антагонистов рецепторов лейкотриена.

Прогноз

Прогноз более благоприятный, чем при других АНЦА-ассоциированных васкулитах. Неблагоприятным фактором является короткий интервал между началом астмы и развитием васкулита. Прогноз в отношении функции почек достаточно благоприятный, обострения почечной патологии после достижения ремиссии редки.

Узелковый периартериит

Э.К.Петросян

Узелковый периартериит (periarteritis nodosa) – это острое, подострое или хроническое иммунокомплексное заболевание, в основе которого лежит поражение периферических и висцеральных артерий, преимущественно мелкого и среднего калибра.

Впервые А.Кussmaul и R.Maier в 1866 г. описали своеобразное заболевание артерий, протекающее с брайтовым нефритом и быстро прогрессиру-

ющим мышечным параличом. При морфологическом исследовании почек ими были обнаружены аневризмы сосудов и инфаркты.

Код по МКБ-10: N08.5*–M30.0 Гломерулярные поражения при системных болезнях соединительной ткани.

Эпидемиология

Заболевание встречается достаточно редко в детском возрасте с одинаковой частотой у девочек и мальчиков. Наиболее часто наблюдается у детей 9–11 лет, но может встречаться и в раннем возрасте. Достаточно распространено в турецких и японских семьях. Семейные случаи крайне редки, однако узелковый периартериит может быть ассоциирован с семейной средиземноморской лихорадкой в связи с повышенной провоспалительной реактивностью.

Этиология

Узелковый периартериит, как и другие формы системных васкулитов, относится к полиэтиологическим заболеваниям. Возможными причинами его возникновения могут быть лекарственные препараты, вакцинация, вирус гепатита С, парвовирус В19, цитомегаловирус. Однако считается, что классической инфекцией, с которой ассоциирован узелковый периартериит, является вирус гепатита В.

Патогенез

Узелковый периартериит относится к иммунокомплексным заболеваниям. Комплекс эндогенных и экзогенных факторов приводит к гиперергической ответной реакции организма с развитием гиперчувствительности немедленного и замедленного типов. Гиперчувствительность немедленного типа проявляется в виде острой лихорадочной реакции, нарушения коагуляции, фибриноидного некроза стенки мелких и средних артерий с периваскулярной воспалительной инфильтрацией. В результате гиперчувствительности замедленного типа нарушаются гуморальные и клеточные иммунные механизмы – образуются иммунные комплексы с вирусным или лекарственным антигеном, антитела к сосудистой стенке, развивается диспротеинемия, увеличивается содержание IgM, IgG, IgE, возникает диссоциация Т- и В-лимфоцитов.

Клиническая картина

Узелковый периартериит у большинства детей начинается остро: повышается температура, которая в течение нескольких недель ежедневно достигает 38–39°C и через несколько часов падает до нормальной; отмечаются профузный пот, снижение массы тела. Позже появляются боли в суставах, мышцах и признаки системного поражения сосудистого русла. Реже заболевание развивается исподволь, подостро – у ребенка длительно отмечаются

слабость, недомогание, субфебрильная температура или немотивированное кратковременное повышение температуры, и только через несколько месяцев появляются типичные клинические синдромы: кожный, тромбангиитический, неврологический, кардиальный, абдоминальный и почечный. Последовательность появления синдромов, варианты их сочетания у больных бывают различными, что обуславливает сверхвысокий полиморфизм узелкового периартериита.

Кожный и тромбангиитический синдромы при узелковом периартериите у детей встречаются значительно чаще, чем у взрослых. Типичными кожными изменениями считаются древовидное или сетчатое ливедо (стойкие цианотичные пятна в виде ветвей дерева или выраженной мраморности), подкожные или внутрикожные узелки и локальные отеки. Ливедо встречается у большинства больных, располагается чаще на дистальных отделах конечностей, но иногда распространяется на лицо, грудную клетку, ягодицы.

Тромбангиитический синдром развивается почти у каждого третьего больного ребенка и проявляется остро возникающими кожными некрозами, гангреной дистальных отделов конечностей, некрозами слизистых оболочек.

Неврологический синдром наблюдается у большинства больных детей. Сосудистые изменения могут происходить в головном и спинном мозге, периферических нервных стволах и вегетативных ганглиях. У больного могут отмечаться сочетания симптомов поражения различных уровней нервной системы. Неврологические расстройства чаще носят мигрирующий характер. Например, вначале появляются центральные нарушения или патология вегетативной нервной системы, а при последующих обострениях присоединяются признаки поражения периферической нервной системы.

Чаще всего отмечаются церебральные сосудистые кризы. Церебральный сосудистый криз развивается внезапно: появляется головная боль, иногда рвота, затем ребенок теряет сознание, начинаются клонико-тонические судороги, резко повышается АД. Поражение периферической нервной системы проявляется асимметричным полиневритом (классический признак заболевания). Полиневрит развивается остро: появляются гиперестезия в зоне поражения, затем сильные боли по типу каузалгии и в течение различного периода (от нескольких часов до нескольких недель) развиваются параличи дистальных отделов конечностей. Чаще поражаются крупные нервные стволы: лучевой, локтевой, срединный, седалищный, малоберцовый. Характерна асимметричность поражения.

Из висцеральных органов чаще всего в патологический процесс вовлекаются сердце и органы брюшной полости. На высоте активности узелкового периартериита почти у всех больных отмечается *кардиальный синдром*. Для заболевания характерны коронарит (вплоть до инфаркта миокарда) и миокардит, реже – перикардит. При физикальном обследовании у больных определяются расширение границ сердца, выраженная тахикардия, систолический шум над областью сердца.

Одно из ведущих мест в клинической картине узелкового периартериита занимает *абдоминальный синдром*. Чаще всего он проявляется приступообразными болями в животе, которые могут сопровождаться диспептическими явлениями. Пальпаторно определяются боли по ходу кишечника без признаков раздражения брюшины, умеренное увеличение печени, а иногда и селезенки. Боли и диспептические явления исчезают на фоне патогенетической терапии, гепатоспленомегалия обычно удерживается в течение нескольких недель до наступления ремиссии. В тяжелых случаях, особенно при поздней диагностике и несвоевременно начатой терапии, могут развиваться локальные или диффузные язвы, некрозы или гангрены кишечника, аппендицит.

Легочный синдром у большинства больных не имеет ярких клинических проявлений. Характерные легочные проявления узелкового периартериита – синдром гиперэозинофильной бронхиальной астмы и инфаркт легкого, но в отличие от взрослых пациентов у детей названные синдромы развиваются крайне редко.

Почечный синдром встречается реже других висцеральных синдромов. Тем не менее в настоящее время прогноз узелкового периартериита в значительной мере зависит от того, вовлечены ли в патологический процесс почки. Особого внимания заслуживает характерный для данного заболевания синдром АГ, обусловленный ишемией юктагломерулярного аппарата почек с нарушением механизма ренин–ангиотензин–альдостерон. Изменения мочевого осадка в таких случаях незначительны (умеренная протеинурия и микроэритроцитурия), функциональное состояние почек не нарушается. Тяжесть состояния детей и серьезность прогноза обусловлены стойко повышенным АД, величина которого составляет 140/90–180/120 мм рт.ст., а иногда достигает 220/110–240/170 мм рт.ст. В активном периоде болезни у детей с синдромом АГ нередко возникают нарушения мозгового кровообращения. При прогрессировании процесса АГ приобретает злокачественный характер, появляются признаки отека мозга, иногда развивается ХПН, возможны кровоизлияние в мозг и разрыв почки. При эффективной терапии наступает ремиссия. Уровень АД снижается, гипертонические кризы не повторяются. Кроме синдрома АГ у ряда больных в активный период отмечаются следовая протеинурия и преходящая микроэритроцитурия. С наступлением ремиссии изменения мочевого осадка полностью исчезают.

Диагностика

Для диагностики узелкового периартериита используют *классификационные критерии Американской коллегии ревматологов*:

- потеря массы тела более 4 кг;
- сетчатое ливедо (пятнистые, сетчатые изменения рисунка кожи на конечностях и туловище);
- боль или болезненность яичек;

- миалгия, слабость и болезненность в мышцах нижних конечностей;
- диастолическое АД ≥ 90 мм рт.ст.;
- повышение в крови уровня мочевины более 40 мг/дл или креатинина более 1,5 мг/дл;
- моно- и полинейропатии;
- симптомы системного васкулита: одновременное поражение ЖКТ, сердечно-сосудистой системы, легких или ЦНС;
- биопсия кожного лоскута: признаки лейкоцитокластического васкулита;
- ангиографические изменения (аневризмы или окклюзии висцеральных артерий, не связанные с атеросклерозом, фибромускулярной дисплазией или другими невоспалительными причинами);
- вирус гепатита В.

Наличие 3 признаков и более дает возможность поставить диагноз узелкового периартериита.

Лабораторные признаки узелкового периартериита. В активном периоде узелкового периартериита в периферической крови с большим постоянством определяются умеренная нормохромная анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение СОЭ до 50–76 мм/ч, в ряде случаев эозинофилия (от 6 до 80%). Так же как и при других васкулитах, отмечается диспротеинемия со снижением количества альбуминов и повышением содержания глобулинов сыворотки крови, преимущественно γ -глобулиновой фракции. У большинства больных увеличиваются уровень серомукоидов, сиалопротеинов, IgM, IgG, IgE, В-лимфоцитов, снижается количество Т-лимфоцитов. Нередко обнаруживается НВs-антиген. При исследовании системы свертывания крови отмечаются повышение содержания фибриногена и антифибринолизина, снижение толерантности плазмы к гепарину, уменьшение потребления протромбина. С наступлением клинико-лабораторной ремиссии все показатели нормализуются.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика ГН при узелковом периартериите должна проводиться с другими нефритами при системных васкулитах, такими как болезнь Шенлейна–Геноха, СКВ, болезнь Кавасаки, гранулематоз Вегенера, а также с нефритами при системных инфекциях.

Лечение

Основным (базисным) методом лечения узелкового периартериита является назначение ГКС, обладающих быстрым противовоспалительным и иммуносупрессивным действием.

При узелковом периартериите ГКС целесообразно назначать в высоких дозах (2 мг/кг, максимум 60 мг/сут.) в ранние сроки болезни до формирования тяжелой АГ и нефропатии с ПН. При тяжелом течении узелкового периартериита используется пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе

15–20 мг/кг (не более 1 г/сут.) в течение 3 дней. Общая продолжительность лечения ГКС зависит от полученного результата.

Подразделение заболевания на клинические варианты имеет практическое значение для выбора лечения. При почечно-висцеральном варианте (или почечно-полиневритическом) в связи с тяжелой АГ лечение высокими дозами ГКС нежелательно. При недостаточном эффекте ГКС добавляют иммунодепрессанты или противовирусные препараты (при наличии репликации вируса гепатита В). Сравнение эффективности различных цитостатиков при узелковом периартериите не выявило особых преимуществ какого-либо из их представителей. Циклофосфамид дает возможность лучше контролировать течение узелкового периартериита, но не влияет на выживаемость. Пульс-терапию циклофосфамидом проводят чаще при фульминантном течении узелкового периартериита и быстропрогрессирующем ГН.

Чаще показана комбинированная терапия небольшими дозами ГКС (преднизолон – 10–15 мг/сут.) и иммунодепрессантов. Применяют азатиоприн в дозе 2,0–2,5 мг/кг/сут. В тяжелых случаях возможно сочетание двух различных иммунодепрессантов. Поддерживающие дозы преднизолона составляют 5–10 мг/сут., а иммунодепрессантов (азатиоприн) – 50–100 мг/сут. При лечении иммунодепрессантами не следует забывать о возможных побочных реакциях (цитопения, инфекционные осложнения) и предпринимать соответствующие профилактические меры.

Репликация вируса гепатита В и поражение печени встречается достаточно часто у больных узелковым периартериитом. Учитывая возможность прогрессирования васкулита и гепатита, лечение цитостатиками таким больным не показано. Предложено сочетанное лечение ГКС и противовирусными препаратами. У больных узелковым периартериитом используют человеческий лейкоцитарный интерферон и лейкоинтерферон, в результате подобной тактики происходит сочетание 2 механизмов действия – подавление репродукции вируса интерфероном и иммуностимулирующий эффект лейкоинферона. Первый опыт противовирусного лечения узелкового периартериита оказался обнадеживающим.

К другим методам лечения узелкового периартериита на фоне вирусного гепатита относится плазмаферез, который особенно показан при быстропрогрессирующем ГН.

С целью улучшения кровообращения применяют антикоагулянты и препараты, нормализующие микроциркуляцию. Гепарин вводят больным с тромбангиитическим синдромом и инфарктами внутренних органов 3–4 раза в день подкожно или внутривенно в суточной дозе 200–400 ЕД на 1 кг массы тела с учетом времени свертываемости крови. Лечение гепарином продолжают до клинического улучшения. Для уменьшения тканевой ишемии назначают дротаверин (Но-шпа), ксантинола никотинат (Компламин).

По показаниям назначают различные симптоматические средства. При выраженной боли в суставах, мышцах применяют болеутоляющие средства и даже наркотики. Детям с АГ проводят гипотензивную терапию.

Прогноз

Прогноз узелкового периартериита остается серьезным. Исходом заболевания может явиться относительная или полная ремиссия сроком от 4 до 10 лет и более. В тяжелых случаях исход может быть летальным. Причиной смерти являются перитонит, кровоизлияние в мозг или отек мозга с синдромом вклинения, реже – ХПН.

Синдром Гудпасчера

Э.К.Петросян

Синдром Гудпасчера характеризуется сочетанным поражением легких и почек, проявляющимся клиникой ОГН и легочного альвеолярного кровотечения. Термин «синдром Гудпасчера» используется при наличии легочно-почечного синдрома при некоторых АНЦА-ассоциированных васкулитах, таких как гранулематоз Вегенера и микроскопический полиангиит.

В 1919 г. Эрнест Гудпасчер описал следующий клинический случай: у 18-летнего подростка наблюдались повышение температуры и кашель с последующим развитием кровохарканья и ПН. В настоящее время имя этого ученого присвоено легочно-почечному синдрому, проявляющемуся альвеолярным кровотечением и некротическим пролиферативным ГН. Причиной синдрома предположительно является васкулит, а не анти-ГБМ-болезнь, как в описанном выше случае. Также имя ученого используется при более конкретном клиническом состоянии – легочно-почечном синдроме, обусловленном образованием антител к базальной мембране клубочков (анти-ГБМ-антител) – болезни Гудпасчера.

Открытие роли анти-ГБМ-антител в патогенезе данной формы легочно-почечного синдрома принадлежит исследовательской группе во главе с Р.А.Лернером (1967). Авторы продемонстрировали, что линейное отложение анти-ГБМ-антител вдоль базальной мембраны клубочка и альвеол приводит к развитию легочно-почечного синдрома.

Код по МКБ 10: N08.5*–M31.0 Гломерулярные поражения при системных болезнях соединительной ткани.

Эпидемиология

Синдром Гудпасчера довольно редкое заболевание в детском возрасте. Частота заболеваемости одинаковая среди обоих полов. Может наблюдаться в любом возрасте. Самое раннее развитие синдрома Гудпасчера зарегистрировано у ребенка 11 мес. К расовым особенностям заболевания относят более частое развитие синдрома у европейцев.

По данным Национального почечного регистра США (*англ.* USRDS – United States Renal Data System), в Соединенных Штатах в 2008 г. синдром Гудпасчера как причина развития терминальной стадии ХБП отмечался у 0,4% детей. В 2008 г. ежегодный отчет данных USRDS (данные 2002–

2006 гг.) продемонстрировал, что средний возраст пациентов с ХПН и первичным диагнозом «синдром Гудпасчера» – 17 лет.

Ежегодная заболеваемость среди детей в Европе – 1 случай на 2 млн населения. Согласно ретроспективному анализу этиологии терминальной ПН у детей в Голландии в период 1987–2001 гг. синдром Гудпасчера являлся причиной ПН у 4 пациентов из 351 (1,1%).

Этиология

Специфического этиологического фактора для синдрома Гудпасчера не обнаружено, однако среди причин, обуславливающих образование анти-ГБМ-антител, значатся:

- *генетическая предрасположенность.* Были описаны случаи анти-ГБМ-синдрома у однойцовых близнецов, родных и двоюродных братьев и сестер. Антиген HLA-DR2 обнаруживается у 88% пациентов с анти-ГБМ-болезнью по сравнению с его встречаемостью в контрольной группе доноров крови (25–32%). Одновременная экспрессия HLA-B8 и HLA-DR2 ассоциируется с плохим прогнозом из-за склонности к образованию полулуний в клубочках. Анти-ГБМ-синдром прочно ассоциируется с HLA-DR15 и HLA-DR4 аллелями;
- *экологические факторы.* Одним из важных факторов в развитии легочного синдрома является курение. В одном из исследований у взрослых пациентов было выявлено, что 47 пациентов из 51 с легочным синдромом были курильщиками. Воздействие углеводородных растворителей ассоциировано с развитием анти-ГБМ-болезни. Пары бензина или промышленных растворителей, как считается, вызывают химические повреждения в легких и почках, стимулируя образование антител. Анти-ГБМ-болезнь была зарегистрирована у 16-летней девушки, которая занималась токсикоманией;
- *вирусные инфекции.* Инфекция верхних дыхательных путей наблюдалась у 20–61% взрослых пациентов с анти-ГБМ-болезнью. Более того, отмечается ассоциация синдрома Гудпасчера с инфицированием вирусом гриппа типа А2.

Патогенез

В основе патогенеза болезни Гудпасчера лежит формирование антител к базальной мембране гломерул (анти-ГБМ-антител) и альвеол. Эти антитела вступают в реакцию с гликопротеином ГБМ, с неколлагеновой областью 3 цепи IV типа коллагена (3NC1). Подобное взаимодействие приводит к активации комплемента и инфильтрации клубочка полиморфно-ядерными лейкоцитами и моноцитами. Фибриноген, выпавший в пространство Боумана через поврежденную ГБМ, полимеризуется в фибрин посредством прокоагулянтных факторов, секретлируемых активированными моноцитами. В результате процесса образуются фибриноидные полулуния. Аутоантитела, как полагают, имеют перекрестную

реакцию с альвеолярной базальной мембраной и могут вызвать аналогичные повреждения. Выявлено, что степень сшивания с 3NC1 гексамеров базальной мембраны альвеол примерно в 3 раза выше, чем в ГБМ, таким образом, 3NC1 эпитоп базальной мембраны альвеол менее доступен для анти-ГБМ-антител. Для взаимодействия базальной мембраны легких с антителами необходимо предварительное их повреждение, которое может наблюдаться у курильщиков и пациентов с заболеваниями дыхательных путей.

Клиническая картина

Для синдрома Гудпасчера характерна триада симптомов: ГН (как правило, быстро прогрессирующий с полулуниями), легочное кровотечение и наличие анти-ГБМ-антител. Однако болезнь может иметь различную клиническую картину. Обычно пациент предъявляет жалобы на недомогание, усталость, повышение температуры до фебрильных цифр. Затем появляются легочные симптомы: кашель, одышка, кровохарканье. Признаки ГН могут присоединиться позже, и они могут быть представлены как минимальными проявлениями в виде мочевого синдрома (протеинурия, гематурия), так и развернутой картиной быстро прогрессирующего нефрита.

Симптомы анти-ГБМ-нефрита представлены в таблице 6.8.

Таблица 6.8. Симптомы анти-ГБМ нефрита и их частота у детей и взрослых

Симптомы, связанные с поражением мочевыделительной системы	Симптомы, связанные с поражением дыхательной системы	Неспецифические симптомы
Макрогематурия (10–41%)	Легочное кровотечение – от умеренного до угрожающего жизни	Анемия (20–25%)
Макропротеинурия (11–46%)	Кровохарканье (82–90%)	Недомогание
Отеки (25%)	Кашель (40–60%)	Потеря веса
АГ [3–11%]	Экспираторная одышка (57–72%)	Артралгии
Олигоанурическая форма ПН (11–35%)	Тахипноэ	Усталость и слабость (38–66%)
–	Цианоз	Лихорадки, озноб, потоотделение (15–24%)
–	Инспираторные хрипы	Бледность – коррелирует со степенью анемии
–	Бронхиальное дыхание	Функциональный шум в сердце вследствие анемии

Примечание: в круглых скобках указана частота симптома во взрослой популяции, в квадратных – у детей.

Диагностика

Диагностика синдрома Гудпасчера основана на исследовании клинического анализа крови, в котором отмечается анемия, лейкоцитоз. СОЭ при синдроме Гудпасчера, в отличие от васкулита, ускорено незначительно. В биохимическом анализе крови отмечаются неспецифические признаки воспаления: диспротеинемия со снижением γ -фракций, повышение концентрации С-реактивного белка. Повышение уровня холестерина и триглицеридов у некоторых пациентов при сохранном уровне общего белка и альбуминов следует также рассматривать как признак активности воспалительного процесса. Титры АСЛО, как правило, в пределах нормы. При развитии нефротического синдрома появляются характерные для него биохимические критерии. Серологическим маркером синдрома Гудпасчера является наличие анти-ГБМ антител (выявляются более чем у 90% пациентов). У 20–30% больных с синдромом Гудпасчера может отмечаться повышение р-АНЦА (перинуклеарные антитела к миелопероксидазе нейтрофилов). Остальные показатели мало изменяются. В общем анализе мочи отмечается протеинурия (у 70–96% больных) – степень ее может варьировать от микро- до нефротической протеинурии, микро- (у 83–94% пациентов) или макрогематурия (у 10–40%).

На рентгенограммах легких выявляют пятнистые и диффузные инфильтраты, которые, в отличие от инфекционных, могут разрешаться в течение нескольких дней. Прогрессирующее снижение общей и жизненной емкости легких отмечается при развитии фиброза легких после массивных легочных

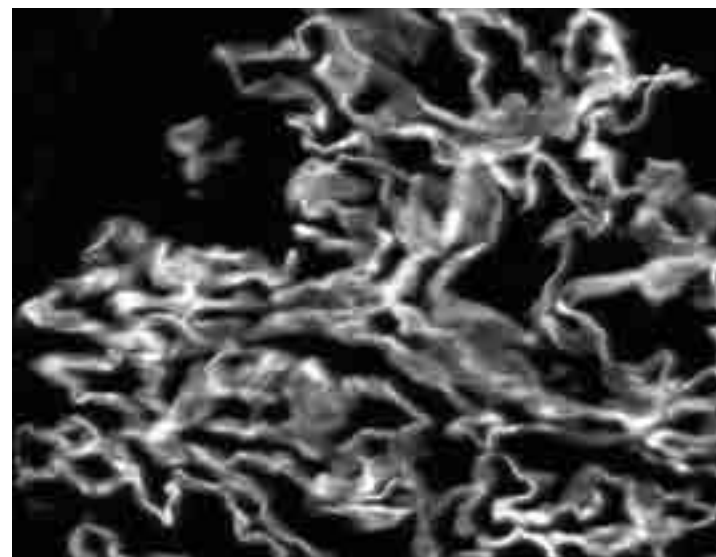


Рис. 6.9. Иммуногистохимическое исследование биоптата ткани почек при синдроме Гудпасчера: выявляются линейные отложения анти-ГБМ-антител.

кровотечений. Биопсия почек с иммуногистологическим исследованием полученной ткани является абсолютным диагностическим и специфическим тестом для анти-ГБМ-нефрита. При иммуногистохимическом исследовании отмечается линейное отложение IgG вдоль базальной мембраны (рис. 6.9). Гистологически анти-ГБМ-нефрит характеризуется диффузным или фокальным некротическим нефритом с наличием полулуний. Линейные отложения IgG вдоль ГБМ можно наблюдать при помощи иммунофлуоресценции. В двух третях гистологических образцов вдоль ГБМ выявляются линейные отложения С3 компонента комплемента.

Дифференциальная диагностика

- *Идиопатический гемосидероз.* Оба заболевания имеют идентичную клиническую картину поражения легких, однако идиопатический гемосидероз отличается отсутствием почечной патологии и анти-ГБМ антител.
- *АНЦА-ассоциированные васкулиты.* Гранулематоз Вегенера и микроскопический полиангиит характеризуются почечно-легочным синдромом. Повышение титра р-АНЦА и с-АНЦА в сыворотки крови и наличие пауцииммунного ГН при морфологическом исследовании почек позволяет исключить данные заболевания.
- *СКВ.* Для поражения легких при СКВ характерно развитие плевритов, наличие специфических серологических маркеров, таких как анти-ДНК-антитела, АНФ, волчаночный антикоагулянт. Кроме того, отмечается снижение титра С3 компонента комплемента. При иммуногистохимическом исследовании ткани почек отмечается локальное отложение IgG в сочетании с С3 компонентом комплемента.

Лечение

Лечение пациентов с синдромом Гудпасчера направлено на удаление анти-ГБМ-антител и предотвращение их синтеза (табл. 6.9).

Ритуксимаб вводят внутривенно в дозе 750 мг/м² (максимальная доза 1 г) с 1-го по 15-й день лечения. Перед введением ритуксимаба следует внутривенно ввести 100 мг метилпреднизолона. Ритуксимаб возможно сочетать с циклофосфамидом, чередуя внутривенное введение этих препаратов через день, при этом доза циклофосфамида снижается до 375 мг/м².

Для профилактики пневмоцистной инфекции проводится антибиотикотерапия Ко-тримоксазолом (Бактрим) в дозе 5 мг/сут. (по триметоприму) в течение 10–14 дней, максимальная доза не должна превышать 320 мг/сут. При появлении лейкопении дозу необходимо снизить.

Таблица 6.9. Лечение синдрома Гудпасчера

Терапия	Дозы, режим, комментарии
Метилпреднизолон (внутривенно), 3 курса пульс-терапии	600–1000 мг/м ² (максимум 1 г)
Преднизолон (<i>per os</i>)	1–2 мг/кг/сут. (максимум 60–80 мг/сут.) в течение 1 мес., затем перейти на альтернирующий прием с последующим снижением доз
Циклофосфамид (внутривенно)	Предпочтительно в виде пульс-терапии в течение 6 мес. в дозе 500–1000 мг/м ²
<i>При очень тяжелых формах ГН с потерей функции почек</i>	

Прогноз

В последние десятилетия прогноз заболевания значительно улучшился в связи с использованием плазмафереза. Если в 60-е годы в отсутствие плазмафереза и гемодиализа смертность среди взрослых составляла 96%, то в настоящее время она снизилась до 0–41%. Более того, сочетанное использование экстракорпоральных методов лечения и иммуносупрессивной терапии привело к уменьшению смертности до 25%.

Тромботические микроангиопатии

Х.М.Эмирова, Т.Ю.Абасеева, О.Л.Чугунова

Тромботические микроангиопатии – целая группа заболеваний, характеризующихся окклюзионным микрососудистым тромбообразованием, объединенных сходством гистологической картины и клинических проявлений при различии патогенетических механизмов. Именно открытие патофизиологических механизмов развития тромботических микроангиопатий позволило дифференцировать различные клинические синдромы на основании их этиопатогенеза.

Гистологически тромботическая микроангиопатия – это особый тип повреждения артериол и капилляров, представленный утолщением и набуханием сосудистой стенки, отеком и/или отделением эндотелиальных клеток, расширением субэндотелиального пространства с накоплением в нем аморфного мембраноподобного материала и образованием тромбов, содержащих тромбоциты и фибрин, что приводит к частичной или полной окклюзии сосудов микроциркуляторного русла.

Клинически тромботическая микроангиопатия проявляется тромбоцитопенией из-за потребления тромбоцитов в процессах распространенного тромбообразования, микроангиопатической гемолитической Кумбс-негативной анемией в результате разрушения эритроцитов в просвете сосудов, заблокированных тромбоцитарными тромбами, отечным и поврежденным эндотелием, и дисфункцией поврежденных органов (почки, ЦНС, легкие, печень, кишечник и др.).

Классификация

Несмотря на то что с течением времени ведущие симптомы и лабораторные параметры идентифицируются все точнее, только анализ на молекулярном уровне позволяет дифференцировать различные формы тромботической микроангиопатии. Выделяют три основных варианта этого заболевания: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), развивающаяся из-за дефицита ADAMTS13-плазменной металлопротеазы, расщепляющей фактор фон Виллебранда; гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с *Shiga*-токсин продуцирующей *Escherichia coli* (СТЕС-ГУС); атипичный ГУС, связанный с генетическими или приобретенными нарушениями регуляторных компонентов системы комплемента. Эти состояния клинически часто идентичны, но требуют различных подходов в лечении.

В настоящее время наиболее актуальна этиологическая классификация тромботических микроангиопатий:

1. ГУС:

- СТЕС-ГУС;
- *Streptococcus pneumoniae*-ассоциированный ГУС;
- H1N1 и грипп-ассоциированный ГУС;
- ГУС, связанный с дефектным метаболизмом кобаламина С (метилмалоновая ацидемия);
- ГУС, связанный с мутацией гена DGKE (диацилглицеролкиназа ε);
- ГУС, связанный с дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента:
 - мутации генов факторов Н, I, MCP, В, С3, TNBD, тромбомодулина;
 - антитела к фактору Н (анти-CFH).

2. ТТП:

- врожденный дефицит ADAMTS13;
- анти-ADAMTS13 антитела.

3. **HELLP-синдром** (hemolysis [H – гемолиз], elevated liver enzymes [EL – увеличение печеночных ферментов], low platelet count [LP – низкое количество тромбоцитов]), возникающий между 27-й и 36-й неделями беременности у 10% женщин с тяжелой преэклампсией.

4. **Вторичные тромботические микроангиопатии:** инфекции (ВИЧ), трансплантация солидных органов и костного мозга, злокачественные новообразования/химиотерапия, аутоиммунные заболевания (СКВ, антифосфолипидный синдром, склеродермия, дерматомиозит), лекарства (ингибиторы кальциневрина, сиролимус и анти-VEGF препараты), злокачественная гипертензия.

Исторически различные очаги повреждения органов-мишеней считались признаком для дифференциации тромботических микроангиопатий: ТТП – поражение ЦНС; ГУС – поражение почек; HELLP-синдром – поражение печени. Однако точное разграничение форм на основании клинической манифестации в зависимости от преобладания поражения в том или ином органе едва ли возможно, поскольку тромбоз мелких сосудов является

распространенным, а значит, неспецифичным. Таким образом, значимость этих параметров для постановки диагноза остается неопределенной, относительную точность предоставляет только специфическая лабораторная диагностика.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковица)

ТТП – системная форма тромботической микроангиопатии, в основе которой лежит тромбообразование в микроциркуляторном русле ряда органов, опосредованное сверхкрупными мультимерами фактора фон Виллебранда.

Впервые клиническая картина ТТП была описана на заседании Нью-Йоркского патологического общества 7 февраля 1924 г. Eli Moschowitz. Было сделано сообщение о 16-летней девушке с лихорадкой, анемией, петехиями, развитием ишемического инсульта и острой левожелудочковой недостаточности, выявленными множественными гиалиновыми тромбами в терминальных артериолах и капиллярах внутренних органов. Данный случай получил название болезни или синдрома Мошковица. В 1947 г. K.Singer, F.P.Bornstein и S.A.Wile в медицинскую практику был введен термин «ТТП».

Частота встречаемости ТТП составляет 2–15 случаев/106 пациенто-лет. Данное заболевание более распространено среди женщин (соотношение женщины : мужчины составляет от 3:2 до 5:2). Пик заболеваемости приходится на третье и четвертое десятилетия жизни. Прогрессирующее течение ТТП требует начала терапии уже в первые часы заболевания, так как при отсутствии адекватного своевременного лечения показатель летальности приближается к 100%.

Код по МКБ-10: M31.1 Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.

Этиология и патогенез

В последние десятилетия сделан ряд фундаментальных открытий, приведших к прорыву в понимании механизма ТТП. В 1996 г. было установлено, что у больных ТТП наблюдается дефицит металлопротеазы, уменьшающей размеры сверхкрупных мультимеров фактора фон Виллебранда посредством их расщепления. В 2001 г. эта протеаза была идентифицирована как ADAMTS13 (*англ.* A Disintegrin And Metalloprotease with Thrombospondin type 1 motif, member 13 – дисинтегрин-подобная металлопротеаза с последовательностью 13 по типу тромбоспондина 1), которая закодирована одноименным геном, расположенным в хромосоме 9q34 и вырабатывается преимущественно в печени.

У пациентов с ТТП описаны два механизма нарушения активности ADAMTS13: генетический дефицит из-за гомозиготной или компаундной гетерозиготной мутации в гене ADAMTS13 (врожденная ТТП) и приобретенный дефицит из-за образования аутоантител к ADAMTS13 (приобре-

тенная ТТП) и генетический дефицит из-за гомозиготной или компаундной гетерозиготной мутации в гене ADAMTS13 (врожденная ТТП).

Врожденная форма болезни (синдром Upshaw–Schulman) встречается в 5–10% всех случаев ТТП. Ферментативная недостаточность при этой форме возникает вследствие мутаций гена, кодирующего синтез фермента ADAMTS13. Приблизительно у 75% пациентов с врожденным дефицитом ADAMTS13 первый острый эпизод заболевания приходится на период новорожденности или грудной возраст, у 10–20% ТТП проявляется после третьего десятилетия жизни. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

К настоящему времени идентифицировано более 130 (OMIM #274150) в гене мутаций ADAMTS13 у пациентов с ТТП. Приблизительно 60% из них – миссенс-мутации, ведущие к замене одной аминокислоты, остальные относятся к нонсенс-мутациям (генная мутация, в результате которой измененный триплет теряет способность кодировать какую-либо аминокислоту), делеции или инсерции (вставка нуклеотида). У большинства пациентов выявляются компаундные гетерозиготные мутации; описаны только 15 мутаций в гомозиготной форме. Исследования секреции и активности мутантных форм протеазы показали, что большинство мутаций ведут к ослаблению клеточной секреции, а при секреции видоизмененного белка его протеолитическая активность значительно снижается.

Приобретенная (идиопатическая) ТТП – иммунообусловленная, несемейная форма ТТП, которая встречается в 90% случаев. Заболевание характеризуется дефицитом протеазы ADAMTS13 (<10%), активность которой ингибируется специфическими аутоантителами. У пациентов с приобретенным дефицитом ADAMTS13 риск рецидивов составляет порядка 50%, снижение активности ADAMTS13 и персистирующие ингибиторные аутоантитела к ADAMTS13 в периоде ремиссии – неблагоприятный прогностический фактор развития рецидива.

В микрососудистом русле пациентов с ТТП происходит системное образование тромбоцитарных тромбов, состоящих в основном из фактора фон Виллебранда и тромбоцитов. Фактор фон Виллебранда – мультимерный плазменный гликопротеин с высоким молекулярным весом, продуцируемый эндотелиальными клетками и мегакариоцитами и содержащийся в тельцах Вайбеля–Паладе (*англ.* Weibel–Palade) и тромбоцитарных α -гранулах, соответственно, в виде сверхбольших мультимеров. Эти мультимеры фактора фон Виллебранда высокотромбогенны, так как представляют массив стыковочных сайтов для тромбоцитов с эндотелиальными клетками и внеклеточным коллагеновым матриксом. После повреждения сосудистые эндотелиальные клетки выделяют сверхкрупные мультимеры фактора фон Виллебранда из внутриклеточных депо. При нормальных условиях тромбогенный потенциал сверхкрупных мультимеров быстро снижается за счет расщепления на более мелкие мультимеры плазменной протеазой ADAMTS13.

Дефицит ADAMTS13 предрасполагает к микрососудистому тромбозу после воздействия триггерных факторов: инфекций (ВИЧ, ЦМВ), бере-

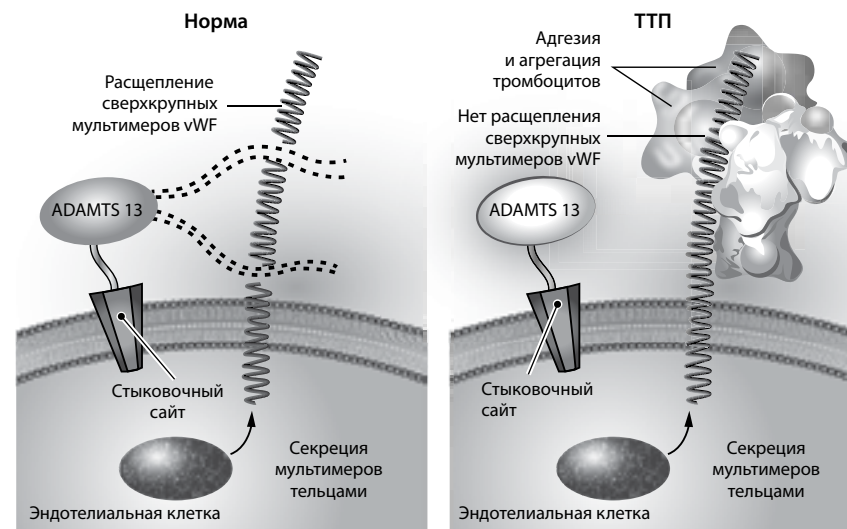


Рис. 6.10. Механизм действия ADAMTS-13: у здоровых и больных ТТП: а – расщепление сверхкрупных мультимеров фактора фон Виллебранда (vWF) в физиологических условиях при нормальной активности ADAMTS13; б – образование сверхкрупных мультимеров vWF при ТТП в условиях дефицита ADAMTS13 (по J.L.Moake).

менности, новообразований, аутоиммунных нарушений (СКВ, ревматоидный артрит, синдром Шегрена) и некоторых лекарственных средств (тиклопидин, клопидогрел, пегилированные интерфероны, хинин, триметоприм, симвастатин, десмопрессин), которые активируют микрососудистые эндотелиальные клетки и вызывают секрецию сверхкрупных мультимеров фактора фон Виллебранда. В потоке крови тромбоциты временно связываются с секретируемым фактором фон Виллебранда и быстро соединяются с активированным эндотелием. При тяжелом дефиците ADAMTS13 длинные цепи секретируемых сверхкрупных мультимеров фактора фон Виллебранда и тромбоциты остаются связанными с эндотелиальными клетками, инициируя образование тромбов (рис. 6.10). Такое явление характерно для микрососудистого русла, где в результате высокого напряжения сдвига сверхкрупные мультимеры фактора фон Виллебранда характеризуются удлиненной конформацией с максимальным тромбогенным потенциалом.

Клиническая картина

Пациенты с ТТП, как правило, демонстрируют острое или подострое начало заболевания, характеризующееся классической пентадой:

1. Тромбоцитопения, часто тяжелая, у большинства пациентов количество тромбоцитов $<30 \cdot 10^9/\text{л}$.

2. Микроангиопатическая гемолитическая анемия: снижение гемоглобина (40–80 г/л); ретикулоцитоз; шистоциты (фрагментированные эритроциты) в мазке крови; гипербилирубинемия (за счет не прямой фракции); отрицательный прямой антиглобулиновый тест (проба Кумбса); повышение уровня лактатдегидрогеназы; снижение уровня гаптоглобина.

3. Неврологические расстройства: головная боль; судороги; нарушение сознания вплоть до развития комы (наиболее часто); психомоторное возбуждение, реже – парез, гемиплегия, нарушение зрения, афазия.

4. Поражение почек: микрогематурия; протеинурия; ОПН.

5. Лихорадка.

Неонатальная форма врожденной ТТП может проявляться тяжелой желтухой, чаще отмечается изолированная тромбоцитопения, транзиторная гематурия, протеинурия, редко – нарушение азотовыделительной функции почек. Поражение ЦНС (~30%) возможно при последующих рецидивах заболевания.

Внутрисосудистый механический гемолиз с последующей анемией приводит к снижению физической активности, вялости и быстрой утомляемости. Головная боль, головокружение, одышка при нагрузке и тахикардия также относятся к возможным симптомам. Пониженное содержание тромбоцитов клинически фиксируется позже. Некоторая склонность к образованию гематом и учащенные случаи кровотечений из носа и десен могут являться признаками ТТП, однако встречаются не всегда. Только при тромбоцитопении ниже $30 \cdot 10^9/\text{л}$ склонность к кровотечениям заметно увеличивается. Появляются гематомы, петехии и соответствующие нарушения свертываемости крови, поэтому необходимо проявлять осторожность при инвазивном терапевтическом вмешательстве.

При ТТП дисфункция органов является следствием ишемии, а эндотелий и стенки сосудов интактны, также отсутствует нарушение проницаемости и воспалительная клеточная инфильтрация. Неврологические симптомы встречаются более чем в 90% случаев на протяжении всей болезни. Снижение функции почек диагностируется у 25% пациентов, а поражение сердца в момент диагностики ТТП, по последним данным, отмечается у 42% пациентов.

Диагностика

Для подтверждения диагноза ТТП необходимо определение активности ADAMTS13, которая составляет ниже 10%. Если активность ADAMTS13 $<10\%$, необходимо определить наличие антител к ADAMTS13. Генетический анализ мутаций ADAMTS13 (секвенирование гена ADAMTS13; экзоны 1–29) должен быть выполнен у пациентов с активностью металлопротеазы $<10\%$ и отсутствием антител.

Рекомендуется исследование клинического анализа крови (гемоглобин, тромбоциты, исследование мазка крови, подсчет фрагментированных эритроцитов, ретикулоцитов); пробы Кумбса, биохимического анализа крови (мочевина, креатинин, электролиты, общий билирубин и его фракции, печеночные пробы, лактатдегидрогеназа, гаптоглобин), общий анализ мочи. С целью исключения системной патологии проводится иммунологическое обследование (антитела к ДНК, антифосфолипидные антитела; антинуклеарные антитела; волчаночный антикоагулянт и др.). При КТ головы у пациентов с ТТП могут быть обнаружены интракраниальные кровоизлияния, инфаркты. Для диагностики ишемии сердца у всех больных ТТП предлагается проводить рутинный скрининг и мониторинг сердечных ферментов (тропонин I или T).

Лечение

Плазмотерапия – краеугольный камень в терапии острого эпизода всех форм ТТП. Подтверждение выраженного снижения активности ADAMTS13 в острый период заболевания с наличием антител или без него важно для решения вопроса о дальнейшем ведении пациента. Так, у пациентов с врожденным дефицитом ADAMTS13 в острый период заболевания для замещения функционально неполноценной протеазы и достижения ремиссии достаточно инфузий свежемороженой плазмы из расчета 10 мл/кг. Профилактическое применение инфузий свежемороженой плазмы рекомендуется вне обострений в режиме 10 мл/кг каждые 2–3 недели. В настоящее время остается неизвестным, могут ли тип и локализация мутаций ADAMTS13 определять интенсивность плазмотерапии, необходимую для поддержания ремиссии.

Лечение приобретенной ТТП сводится к проведению плазмообменов с целью дотации отсутствующего ADAMTS13 и удаления его ингибиторов. Около 90% пациентов при проведении плазмотерапии выживают после острого эпизода заболевания. Надо помнить, что плазмотерапия не влияет на лежащую в основе аутоиммунных заболеваний причину приобретенной ТТП. Пациенты реагируют на лечение, и плазмотерапия может быть закончена, так как аутоиммунизация к ADAMTS13 не интенсивна и спонтанно ослабевает через несколько недель.

ГКС могут иметь преимущество при аутоиммунных формах ТТП, ингибируя синтез аутоантител к ADAMTS13. В недавних проспективных исследованиях продемонстрирована высокая эффективность ритуксимаба (подавление В-клеток антителами анти-CD20) у пациентов с отсутствием эффекта от плазмообменов (минимум 5 сеансов) и терапии метилпреднизолоном, а также у пациентов с рецидивом ТТП при ранее обнаруженных антителах к ADAMTS13. Аутоиммунный характер приобретенной ТТП послужил основанием использования ритуксимаба для достижения ремиссии и профилактики рецидивов у больных с постоянной активностью забо-

лечения. С учетом его эффективности все более широкую поддержку находит метод терапии ритуксимабом до использования других видов лечения.

Для раннего выявления начинающихся рецидивов необходим периодический контроль анализа крови и адекватный мониторинг уровня ADAMTS13. Пациентам может быть превентивно назначен ритуксимаб для предотвращения рецидива при постоянном снижении уровня протеазы ADAMTS13 или когда имеется тенденция к ее снижению, которая часто развивается в течение нескольких недель или месяцев.

Разработка рекомбинантных белков ADAMTS13 в будущем, возможно, заменит использование плазматерапии. На уровне реактивности тромбоцитов против фактора фон Виллебранда в настоящее время исследуется применение Аптамера ARC1779, который связывается с рецепторами фактора фон Виллебранда на поверхности тромбоцитов. Первые результаты говорят об антикоагулянтном воздействии и уменьшении производства тромбоцитов на ультрабольших мультимерах фактора фон Виллебранда.

Прогноз

Для ТТП характерно рецидивирующее течение, но частота рецидивов значительно варьирует. В настоящее время предполагается, что тип и локализация мутаций ADAMTS13 могут влиять на время манифестации ТТП и пенетрантность заболевания у носителей мутации.

Заболевание, обусловленное наличием антител к ADAMTS13, характеризуется более тяжелым течением и более высокой смертностью по сравнению с ТТП, при которой антитела к ADAMTS13 отсутствуют. Высокие титры антител к ADAMTS13 коррелируют с рецидивирующим течением ТТП и плохим прогнозом.

При отсутствии своевременной терапии плазмаферезом прогноз неблагоприятный. Кроме того, при своевременно начатой терапии, несмотря на наличие всех признаков ремиссии, восстановление не всегда бывает полным: после серьезного ишемического поражения головного мозга в некоторых случаях сохраняются остаточные изменения, у значительной части пациентов отмечаются слабость, ухудшение памяти, головная боль. При тяжелом поражении почек у ряда больных может развиваться ХПН.

Гемолитико-уремический синдром

В 1955 г. С.Gasser с соавт. (Швейцария) сообщили о своем наблюдении за пятью детьми с заболеванием, характеризующимся продромой в виде кровавой диареи, тромбоцитопенией, Кумбс-негативной гемолитической анемией и ОПН, которое они назвали ГУС. Заболевание у всех пяти детей закончилось летальным исходом. При морфологическом исследовании помимо некроза коркового вещества почки были выявлены экстраренальные проявления болезни: геморрагический колит, тромбоз капилляров и артериол легких, мозга, сердца.

ГУС характеризуется триадой признаков в виде микроангиопатической неиммунной гемолитической анемии с наличием фрагментированных эритроцитов (шизоцитов), тромбоцитопении и ОПН. ГУС является основной причиной ОПН у детей до 5 лет.

Код по МКБ-10: N08.2*–D 59.3 Гломерулярные поражения при болезнях крови и иммунных нарушениях.

Эпидемиология

Заболеваемость ГУС составляет от 0,2 до 4,28 на 100 000 детского населения в год в мире, а летальность в острый период колеблется от 2,5 до 12%, среди детей до 5 лет – 6,1 на 100 000 в год. В Европе и Северной Америке заболеваемость составляет 0,6–0,8 случая на 100 000 детей <15–18 лет и 1,9–2,9 случая на 100 000 детей <3–5 лет. Частота ГУС больше среди сельского населения, а в эндемичных районах (Аргентине и Уругвае) достигает 10–17 случаев на 100 000 детей <5 лет. Для типичного ГУС характерны эпидемические подъемы заболеваемости в период с июня по сентябрь и спорадические случаи. В России вспышки ГУС регистрировались в Московском, Поволжском регионах, Омске, Иваново.

Заболеваемость ГУС в результате STEC-инфекции для серотипа O157:H7 составляет 3–7% в случае спорадической заболеваемости и 20% при эпидемической форме. Имеются различия в возрастном аспекте заболеваемости типичным ГУС. По данным проспективного исследования в США, при заражении STEC-инфекцией у детей до 5 лет ГУС развился в 12,9% случаев, от 5 до 9,9 года – в 6,8% и у детей старше 10 лет – в 8%.

Атипичный ГУС представляет собой ультраредкое (орфанное) заболевание, распространенность которого составляет 2–7 случаев на 1 млн населения. Заболевание чаще встречается у детей, которые в структуре пациентов с атипичным ГУС составляют 60% (0–6 мес. – 28%; 6 мес. – 2 года – 28%; 2–15 лет – 44%), однако 40% больных – взрослые в возрасте до 45 лет.

Streptococcus pneumoniae-ассоциированный ГУС является редким заболеванием, составляющим около 5% всех случаев ГУС у детей. Наиболее часто данная форма ГУС встречается у детей до 5 лет и крайне редко у взрослых. Распространенность заболевания составляет 0,06 случая на 100 000 детей до 18 лет. *Streptococcus pneumoniae*-ассоциированный ГУС развивается в 0,4–0,6% случаев на фоне инвазивной пневмококковой инфекции.

ГУС, связанный с дефектным метаболизмом кобаламина C, – редкий случай тромботической микроангиопатии в детском возрасте, причиной которой является генетическое орфанное заболевание – метилмалоновая ацидемия. В настоящее время имеются сведения примерно о 37 случаях данной формы ГУС. У детей дебют ГУС, связанного с дефектным метаболизмом кобаламина C, связан с возрастом ≤1 года в 5% случаев и старше 1 года – в 25% случаев.

ГУС, связанный с мутацией гена DGKE (диацилглицеролкиназа ϵ), в 27% случаев является причиной развития тромботической микроангиопатии на первом году жизни. Мутации (гомозиготные и гетерозиготные) DGKE, вызывающие ТМА, впервые были зарегистрированы в 2013 г. Истинная распространенность данной формы неизвестна.

Этиология и патогенез

В 1985 г. М.А. Karmali с соавт. нашли причину болезни. Было показано, что в стуле пациентов с ГУС, которому предшествовала диарея, содержались штаммы *Escherichia coli* (*E. coli*), продуцировавшие токсин, вызывавший необратимое повреждение клеток культуры Vero (почечные клетки африканских зеленых марьшшек) – веротоксин. Впоследствии было установлено, что веротоксин близок к токсину *Shigella dysenteriae* типа 1 (токсин Шиги). Вслед за этим было установлено, что *E. coli*, продуцирующие токсин Шиги, – главная причина ГУС в детском возрасте (STEC-ГУС).

STEC-ГУС может встречаться в любых уголках планеты и носить эпидемический характер. Природный резервуар возбудителей – домашний скот. Причина заражения – бактериальная контаминация воды, мясных и молочных продуктов. В конце 90-х годов XX в. было обнаружено, что наиболее частым возбудителем предшествующей ГУС кишечной инфекции является *E. coli* O157:H7, продуцирующая веротоксин. Кроме данного штамма *E. coli* веротоксин также выделяют *Shigella dysenteriae* типа 1 (частая причина ГУС в Индии, Бангладеш, Южной Африке) и некоторые другие штаммы кишечной палочки (O26:H11/H, O157:H-, O145:H28/H-, O103:H2/H-, O111:H8/H-, O118:H2/H-, O113:H21/H-, O103:H2/H-, O45:H2/H-, O26:H11/H-; в 2011 г. вспышка ГУС в Европе обусловлена энтероагрегативной *E. coli* серотипа O104:H4, в Австралии – O111:H8). Возможна передача инфекции при контакте с животными, а также от человека к человеку и от матери ребенку. STEC-ГУС чаще встречается летом и осенью.

После употребления контаминированной пищи бактерии попадают в кишечник, где токсин Шиги (Stx1 и Stx2) секретируется *E. coli*. Токсины абсорбируются эпителием ЖКТ и достигают цели. Они связываются с рецептором (глоботриаозилцерамид, Gb3) на эпителии органов-мишеней, подавляют синтез белка в эндотелиальных клетках, приводя к их гибели, повышают воспалительный ответ и активацию тромбоцитов. Токсины также активируют Р-селектин, который является молекулой адгезии и участвует в регуляции системы комплемента. В результате развивается тромботическая микроангиопатия, клинически реализуясь в ГУС (рис. 6.11).

Атипичная форма ГУС обусловлена нарушением регуляции системы комплемента, вызванной мутацией факторов H, I, B, C3, мембранного кофакторного протеина (MCP/CD46), тромбомодулина (ТНВМ) или аутоантителами против фактора H. Мутации в генах, кодирующих эти белки, приводят к неконтролируемой активации альтернативного пути комплемента,

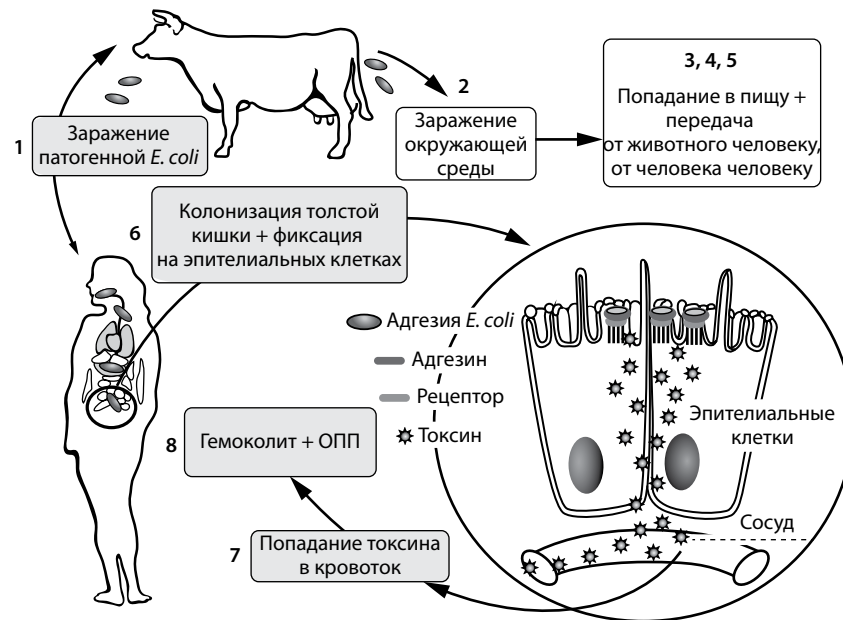


Рис. 6.11. Патогенетическая цепь событий при STEC-инфекции: от заражения *E. coli* до развития ГУС.

в результате этого происходит образование мембраноатакующего комплекса (C5–C9 комплекс) и C5a. Мембраноатакующий комплекс вызывает гибель эндотелиальных клеток, отек и пролиферацию. Эти триггеры повышают количество протромботических субстанций в субэндотелии, активируют систему коагуляции и отложения фибрина. C5a является мощным анафилинотоксином и вызывает хемотаксис и активацию лейкоцитов и эндотелиальных клеток, увеличивает сосудистую проницаемость. Разрушение клеток, воспаление и тромбоз приводят к окклюзии микроциркуляторного русла.

Триггерами для клинической манифестации атипичного ГУС могут быть любые факторы, усиливающие активацию комплемента: инфекции, лекарственные средства, системные заболевания, онкологические болезни, трансплантация костного мозга и солидных органов, вакцинация. Атипичный ГУС может развиваться без отчетливого воздействия каких-либо триггерных факторов.

При *Streptococcus pneumoniae*-ассоциированном ГУС нейраминидаза *Streptococcus pneumoniae* через N-ацетилнейраминную кислоту поверхности клеток обнажает T-антиген (криптоантиген Thomsen–Friedenreich), являющийся компонентом клеточных мембран эритроцитов, тромбоцитов, эндотелиальных клеток клубочков. Предполагается, что реакция T-антигена

с анти-T-IgM-антителами, обычно присутствующими в плазме, приводит к развитию тромботической микроангиопатии.

ГУС, связанный с дефектным метаболизмом кобаламина С, нередко развивается раньше, чем диагностируется метилмалоновая ацидемия. При этой форме заболевания повреждение эндотелиальных клеток является следствием накопления гомоцистина и метилмалоновой кислоты, дефицита метионина, включая deregулированный метаболизм глутатиона, дезорганизацию цитоскелета, усиление каскада коагуляции (повышение активности факторов V и XI), повышение пролиферации гладкомышечных клеток.

При ГУС, связанном с мутацией гена DGKE (диацилглицеролкиназа ε), потеря активности DGKE из-за наследственной мутации приводит к протромботическому состоянию через протеинкиназу С – опосредованную стимуляцию тромбоза. DGKE представляет собой внутриклеточную липидкиназу, которая инактивирует арахидоновую кислоту, сигнализирующую через диацилглицерол (активатор тромбозов).

Клиническая картина

При ГУС в первую очередь страдают почки, однако почти всегда этому сопутствует поражение кишечника, головного мозга, легких, печени, сердца, что приводит к развитию полиорганной недостаточности.

При STEC-ГУС диарея начинается спустя 3–8 дней после употребления контаминированной пищи, ей сопутствуют рвота, абдоминальный синдром и лихорадка (не всегда). На 2–3-и сутки развивается гемоколит. У 5–15% пациентов с диареей, вызванной *E. coli*, ГУС манифестирует на 6–15-е сутки от начала диареи.

Факторами риска для развития ГУС являются:

- серотип бактерии (O157:H7);
- тип токсина Шиги Stx 2;
- возраст пациента <5 лет;
- применение антибиотиков и антиперистальтических препаратов при лечении диареи;
- лихорадка;
- тяжелый гемоколит;
- женский пол;
- высокий лейкоцитоз.

Через несколько дней (до 2 нед.) начинаются проявления ГУС: бледность, слабость, потеря аппетита, тошнота и рвота. Снижение диуреза не всегда может быть замечено сразу, так как нередко маскируется выраженной диареей, а также в связи с использованием подгузников у детей раннего возраста. Часто родители обращаются за медицинской помощью только при появлении у ребенка отеков или при развитии судорожного синдрома.

Клиническая картина может характеризоваться выраженным абдоминальным синдромом, в связи с чем часто возникает необходимость исключения острой хирургической патологии. Возможное хирургическое вме-

шательство значительно утяжеляет течение заболевания. Выраженность патологии ЖКТ может быть различной и включает тяжелый гемоколит, перфорацию подвздошной/толстой кишки, пролапс прямой кишки, холелитиаз (синдром «сладжа желчи»), панкреатит, транзиторный СД, иногда перитонит.

В 25–30% случаев в патологический процесс вовлекается ЦНС. Нарушения со стороны ЦНС могут проявляться судорожным синдромом, угнетением сознания вплоть до комы, реже развитием ишемического инсульта, гемипарезов, отека мозга и корковой слепоты. Частым клиническим симптомом является тяжелая АГ, которая, в свою очередь, также может привести к поражению ЦНС. АГ при ГУС отличается упорным течением и порой трудно поддается консервативной терапии. Поражение сердечно-сосудистой системы может проявляться также нарушением сократительной функции миокарда и миокардиальной ишемией. Нередко у пациентов развивается дыхательная недостаточность вследствие как гипергидратации, так и развития тромботической микроангиопатии в легочной ткани.

Атипичная форма ГУС характеризуется скрытым, постепенным началом. В анамнезе более чем у 1/2 пациентов можно выявить указания на триггер: острое респираторное заболевание, кишечный синдром, вакцинацию и др. Больные жалуются на бледность, недомогание, слабость, повторную рвоту, иногда отеки. Часто выявляется тяжелая АГ, сердечная недостаточность и неврологическая симптоматика. 63% пациентов с атипичным ГУС имеют как минимум одно экстраренальное проявление тромботической микроангиопатии. В 10–48% случаев наблюдается симптоматика со стороны ЦНС (судороги, кома, инсульт, корковая слепота, поражение ствола мозга, дизартрия), до 43% – кардиоваскулярные проявления (АГ, кардиомиопатия, инфаркт миокарда и др.), в 30% случаев отмечается экстраренальная симптоматика со стороны ЖКТ (ишемический колит, панкреатит, гепатит и др.). Следует подчеркнуть, что при атипичном ГУС внепочечные проявления развиваются внезапно, возможны в отсутствие проявлений тромботической микроангиопатии и могут быть фатальными. При развитии терминальной ХПН у пациентов с атипичным ГУС на первый план выступают экстраренальные проявления тромботической микроангиопатии, так как рецидив заболевания возможен в других органах.

Streptococcus pneumoniae-ассоциированный ГУС развивается остро – на 3–13-й день инфекции *Streptococcus pneumoniae*. В настоящее время известны серотипы *Streptococcus pneumoniae*, ассоциированные с развитием ГУС: 14, 6В, 9В, 19, 3, 8, 23F и 19А. Вакцина против пневмококковой инфекции не предупреждает развитие данной формы ГУС. Для *Streptococcus pneumoniae*-ассоциированного ГУС характерна длительная олигоанурия, тромбоцитопения. ОПН развивается в 100% случаев, причем 40–80% пациентов нуждаются в заместительной почечной терапии. При этой форме описывают экстраренальные осложнения в виде молниеносной пурпуры, панкреатита, холецистита, тромбозов, кардиопатии, глухоты.

При ГУС, связанном с дефектным метаболизмом кобаламина С, выделяют 2 формы заболевания: с ранним (<1 года) и поздним (1 год) началом. При ранней манифестации заболевания возникают трудности при вскармливании (рвота, срыгивания, отказ от еды), приводящие к гипотрофии, диагностируются признаки поражения ЦНС (мышечная гипотония, летаргия, задержка развития, судороги, микроцефалия/гидроцефалия), органа зрения (пигментная ретинопатия/нистагм), тяжелая АГ. Для поздней формы заболевания характерны развитие легочной гипертензии (40%), поражение ЦНС (когнитивные нарушения, атаксия, судороги, миелопатия) и тяжелая АГ.

ГУС, ассоциированный с мутацией гена DGKE, в основном манифестирует у детей до 1 года. Для данной формы заболевания характерными признаками являются АГ, микрогематурия, протеинурия, развитие нефротического синдрома, прогрессирование до терминальной ХПН.

Диагностика

Диагноз ГУС ставится клинически на основании триады симптомов: гемолитической анемии, тромбоцитопении и ОПП, которое развивается остро у ребенка с диареей за 2 нед. до клинических проявлений ГУС. Необходимо подтвердить диагноз STEC-инфекции (положительный результат посева стула или положительная полимеразная цепная реакция на *E. coli*, обнаружение токсина Шиги в стуле).

Микроангиопатическая гемолитическая анемия при ГУС имеет следующие особенности:

- гемоглобин <100 г/л, часто <80 г/л;
- отрицательная проба Кумбса (прямая и непрямая);
- ретикулоцитоз;
- повышение уровня лактатдегидрогеназы;
- снижение уровня гаптоглобина в плазме;
- фрагментированные эритроциты в периферической крови (шистоциты, шлемовидные эритроциты) >1%.

Тромбоцитопения представляет собой снижение абсолютного числа тромбоцитов <150 000/мм³ (нередко <40 000/мм³) или снижение тромбоцитов на 25% от исходного уровня.

Степень ОПП может варьировать от появления гематурии и протеинурии на фоне повышения уровня креатинина в плазме вплоть до развития анурии. В диализной терапии нуждается более 2/3 пациентов. Наиболее тяжелое поражение почек – кортикальный некроз.

В 20% случаев диагностируются неполные формы атипичного ГУС, при которых нет данных за микроангиопатический гемолиз (6% пациентов)/потребление тромбоцитов (13–40% пациентов)/ОПН (у 17% пациентов функция почек сохранена). В данных случаях ведущее диагностическое значение имеет проведения нефробиопсии.

Диагностическими признаками *Streptococcus pneumoniae*-ассоциированного ГУС являются наличие инвазивной инфекции, обусловленной *Streptococcus pneumoniae*, и позитивная проба Кумбса (90%).

Для ГУС, связанного с дефектным метаболизмом кобаламина С, характерны микроангиопатическая гемолитическая анемия, макроцитоз, тромбоцитопения, лейкопения (+/-), протеинурия с/без нефротического синдрома, гематурия, ОПП, прогрессирующая ХБП, тяжелый метаболический ацидоз с положительным анионным интервалом, повышение уровня метилмалоновой кислоты в моче (газовая хроматография) и метилмалонил- и пропионилкарнитина (тандемная масс-спектрометрия), выявление генетических аномалий в генах MUT, MMAA, MMAВ, MCEE.

ГУС, ассоциированный с мутацией гена DGKE, диагностируется только на основании генетического исследования, так как нет специфических лабораторных критериев, позволяющих заподозрить данную форму заболевания.

УЗИ почек с доплерографией сосудов помогает подтвердить диагноз ГУС. Выявляют увеличение размеров почек, нарушение кортико-медуллярной дифференцировки, отсутствие кровотока в кортикальной зоне почек. При угрозе кортикального некроза почки не увеличиваются в размерах, появляется гипозоногенный ободок вокруг почечных пирамидок, а при случившемся кортикальном некрозе размеры почек уменьшаются и кровотоки полностью не восстанавливаются.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика должна проводиться с другими состояниями, которые могут быть причиной тромботических микроангиопатий:

- *ДВС-синдром*: удлинение протромбинового и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), снижение фибриногена, V и VIII факторов. При ГУС этих изменений нет;
- *ТТП*: активность ADAMTS13 <10%;
- *атипичный ГУС*: уровень C3 компонента комплемента (при атипичном ГУС часто снижен), факторов H и I, антитела к фактору H (выше нормы). При STEC-ГУС может наблюдаться незначительное снижение C3 в плазме;
- *Рнеитосoccus-ассоциированный ГУС*: наличие пневмококковой тяжелой инфекции, положительные посевы крови, плеврального выпота или ликвора на *Streptococcus pneumoniae*; положительная проба Кумбса (наличие Т-антигена на эритроцитах);
- *H1N1/грипп-ассоциированный ГУС*: подтверждение этиологии (положительная полимеразная цепная реакция);
- *врожденные нарушения метаболизма кобаламина (метилмалоновая ацидемия)*: повышение уровня метилмалоновой кислоты в крови и/или моче (тандемная масс-спектрометрия, аминокислотный анализ);

- *вторичная тромботическая микроангиопатия*: сопутствующая патология, использование лекарств, нетипичное начало.

Диагноз атипичного ГУС основывается на клиническом течении болезни с полным гематологическим симптомокомплексом, а также часто низким уровнем С3 в плазме при нормальном уровне С4 (у всех пациентов). Уже в дебюте заболевания отмечается волнообразное снижение гемоглобина и тромбоцитов, что свидетельствует в пользу атипичного ГУС. Для постановки диагноза атипичного ГУС необходимо:

- подтвердить отсутствие STEC-ГУС, ТТП, ДВС, *Pneumococcus*-ассоциированного ГУС, H1N1/грипп-ассоциированного ГУС, метилмалоновой ацидемии;
- определить титр анти-CFH-антител, если повышен, то вероятен анти-CFH-антительный ГУС;
- определить уровень факторов H, I, B и мутации CFH, CFI, MCP, C3 и CFB;
- в последующем провести широкий скрининг мутаций генов, входящих в панель по диагностике атипичного ГУС: CD46, CFB, CFH, CFHR1, CFHR2, CFHR3, CFHR4, CFHR5, CFI, DGKE, PIGA, THBD, HF1, HUS, ARMD4, FHR3, HLF4, CFHL3, FHR1, HFL1, CFHL1, MCP, FI, ARMD13, BF, GBG, ARMD14, CFBD, NPHS7, ARMD9, THRM, THPH12, ADAMTS13, C3 – на наличие патогенных мутаций (согласно OMIM, SIFT и PolyPhen2).

Необходимо помнить, что дефекты кобаламина C могут быть обнаружены у детей старшего возраста или взрослых, резистентных к экулизумабу при лечении атипичного ГУС. Поэтому в таких случаях рекомендуется определение уровня гомоцистина в плазме и моче, метилмалоновой кислоты в плазме в рамках всех исследований при STEC-отрицательном атипичном ГУС.

Лечение

Предотвратить развитие STEC-ГУС у 10–15% пациентов с диареей, вызванной энтерогеморрагическими штаммами *E. coli*, в настоящее время невозможно. Поэтому профилактика ГУС должна быть направлена на снижение риска инфицирования. Установлено, что почечная гипоперфузия при STEC-инфекции увеличивает риск олигоанурии, и поэтому инфузионная терапия может способствовать предотвращению ее появления. Терапия при ГУС подразделяется на патогенетическую, симптоматическую и заместительную, характерную для всех вариантов ОПН.

В настоящее время не рекомендуется назначение антибактериальной терапии при подозрении на STEC-инфекцию. Имеются данные о повышении риска развития ГУС при назначении бактерицидных антибиотиков в периоде диареи, что объясняется высвобождением токсина Шиги в большом количестве, что усугубляет эндотелиальную дисфункцию. Бактериостатические антибиотики (макролиды) способствуют снижению продолжительности выделения токсина Шиги.

В продромальном периоде противопоказано использование антиперистальтических препаратов, так как они увеличивают риск развития ГУС, а также вовлечения в патологический процесс ЦНС.

До настоящего времени не существует общепринятой схемы лечения ГУС с клинически доказанной эффективностью. В острую фазу проводится поддерживающая терапия и коррекция специфических проявлений ГУС: волевических расстройств, анемии, АГ, электролитного баланса, кислотно-основного состояния, гипоксии и энцефалопатии. Трансфузии тромбоконцентрата противопоказаны из-за массивного потребления клеток в тромбах микроциркуляторного русла, дальнейшее образование которых может привести к прогрессированию ишемии органов, в особенности ЦНС.

В условиях окклюзионного внутрисосудистого микротромбоза с целью коррекции развивающейся коагулопатии при ГУС широко используется плазматерапия в виде трансфузий свежезамороженной плазмы, а при тяжелом течении, неврологических симптомах проводится плазмаферез.

Показаниями к экстренному диализу у пациентов с ГУС являются:

1. Анурия.

2. Олигурия, осложненная:

- АГ,
- неврологическими нарушениями,
- сердечной недостаточностью,
- декомпенсированным метаболическим ацидозом,
- уровнем креатинина (>120 мкмоль/сут.).

3. Невозможность обеспечения адекватного питания больного, особенно при длительной олигурической фазе.

Лечение атипичного ГУС кардинально отличается из-за природы заболевания. Традиционно при атипичном ГУС до последнего времени использовался плазмаферез, часто с неудовлетворительным результатом. Поддерживающая плазматерапия может предотвратить ухудшение функции почек у некоторых пациентов, но не влияет на основную причину заболевания – неконтролируемую активацию комплемента. Иммунодепрессанты неэффективны при атипичном ГУС, за исключением случаев, ассоциированных с аутоантителами к фактору H.

В качестве терапии первой линии у детей с атипичным ГУС в настоящее время рекомендуется использование экулизумаба – гуманизированного моноклонального антитела класса IgG к C5 компоненту. Экулизумаб блокирует расщепление C5 на C5a и C5b, что препятствует образованию мембраноатакующего комплекса C5b–9 и подавляет провоспалительное, протромботическое и литическое действия комплемента, предотвращая повреждение эндотелия и прекращая процессы микроциркуляторного тромбообразования. Применение экулизумаба приводит к обратному развитию тромботической микроангиопатии и/или предупреждает прогрессирование поражения почек. Пациентам до 18 лет доза экулизумаба рассчитывается с учетом массы тела (табл. 6.10). По данным более 5 лет наблюдения за

Таблица 6.10. Дозирование экулизумаба у пациентов до 18 лет

Масса тела пациента, кг	Индукция	Поддерживающая
40 и более	900 мг в неделю × 4 дозы	1200 мг на 5-й неделе; затем 1200 мг каждые 2 недели
30–40	600 мг в неделю × 2 дозы	900 мг на 3-й неделе; затем 900 мг каждые 2 недели
20–30	600 мг в неделю × 2 дозы	600 мг на 3-й неделе; затем 600 мг каждые 2 недели
10–20	600 мг в неделю × 1 доза	300 мг на 2-й неделе; затем 300 мг каждые 2 недели
5–10	300 мг в неделю × 1 доза	300 мг на 2-й неделе; затем 300 мг каждые 3 недели

пациентами с атипичным ГУС, применение экулизумаба согласно инструкции снижает частоту рецидивов тромботической микроангиопатии в 13,7 раза в сравнении с периодом отсутствия лечения.

Основной эффект экулизумаба заключается в достижении гематологической ремиссии заболевания, предотвращении летального исхода, улучшении качества жизни. Функция почек может полностью восстановиться или улучшиться. При утраченной функции почек из-за атипичного ГУС возможно проведение успешной трансплантации почки, что до появления комPLEMENT-блокирующей терапии было невозможным.

Длительность лечения экулизумабом зависит от генетического профиля пациента. Пожизненная терапия показана пациентам с рецидивирующим течением атипичного ГУС, семейными формами, мутацией CFH, C3, CFB, CFH/CFHR1. При выявлении мутации CFI/низкого уровня анти-CFH-антител/отсутствия идентифицированных мутаций/мутации с неизвестным клиническим значением при достижении стойкой ремиссии в течение 2 лет терапия может быть отменена с последующей оценкой активности заболевания. У пациентов с изолированной мутацией MCP, длительным периодом негативных анти-CFH-антител возможна отмена терапии в более короткие сроки от начала лечения после достижения ремиссии.

Лечение *Streptococcus pneumoniae*-ассоциированного ГУС заключается в использовании антибиотиков, отмытых эритроцитов. Плазматерапия при этой форме заболевания противопоказана из-за содержания в плазме анти-T-IgM-антител, которые могут спровоцировать рецидив ГУС.

Для ГУС, ассоциированного с дефектным метаболизмом кобаламина C, наряду с посиндромной терапией необходимо проводить лечение основного заболевания – метилмалоновой ацидемии – с использованием гидроксикобаламина, карнитина, фолиевой кислоты, бетаина, глицина, специализированных продуктов на основе аминокислот.

В настоящее время нет сведений об оптимальной эффективной терапии ГУС, ассоциированного с мутацией гена DGKE. Известны случаи снижения протеинурии при использовании плазмообменов и инфузий плазмы/экулизумаба. Трансплантация почек у пациентов с ГУС, ассоциированным с мутацией гена DGKE, может быть эффективной и безопасной.

Прогноз

Тяжесть состояния при ГУС определяется не столько выраженностью его основных признаков (анемия, тромбоцитопения), сколько глубиной структурно-функциональных нарушений в почках, наличием неврологических и септических осложнений. Без диализной терапии летальность достигает 90% от перегрузки организма жидкостью, тяжелых метаболических нарушений и уремии. Летальность в острой фазе болезни составляет 3–5% и в основном обусловлена внепочечными причинами. Риск летального исхода возрастает у пациентов с тяжелым поражением ЦНС. Приблизительно у 10% пациентов в дальнейшем формируется терминальная стадия ХБП. У 2/3 пациентов при длительном наблюдении отмечается гипертензия, протеинурия, а также инсулинозависимый СД. Основным фактором неблагоприятного отдаленного прогноза является длительная анурия (>2 нед.). После трансплантации почки после перенесенного STEC-ГУС возврат болезни не ожидается.

Прогноз при атипичном ГУС неблагоприятный и зависит от вида мутации в генах, ответственных за белки комплемента. Терминальная стадия ХПН формируется с частотой от 20% (при мутациях MCP) до 80% (мутации факторов H, I, C3). Атипичный ГУС рецидивирует с частотой от 10 до 90% в зависимости от вида мутации. Трансплантация почки имеет наиболее благоприятный прогноз при мутации MCP, когда риск рецидива низкий. Перед включением в «Лист ожидания» трансплантации почки пациента с атипичным ГУС необходимо выполнить оценку риска рецидива заболевания после трансплантации, включающую, помимо стандартного обследования, генетическое исследование и определение в динамике титра антител к CFH. От результатов генетического исследования будет зависеть длительность профилактического применения экулизумаба после трансплантации почки.

Летальность в острой фазе *Streptococcus pneumoniae*-ассоциированного ГУС составляет 12% и в основном обусловлена тяжелым течением инвазивной инфекции – менингитом, сепсисом, развитием ТЭЛА. ХБП развивается у 16% пациентов, терминальная ХПН – у 12%.

Без надлежащей специфической терапии летальность при ГУС, ассоциированном с дефектным метаболизмом кобаламина C, составляет 100%.

Таким образом, достижения последних 15 лет показали, что заболевания, ассоциированные с тромботическими микроангиопатиями, не только характеризуются различным патогенезом, но и требуют различного подхода к терапии.

Диабетическая нефропатия

М.Ф.Логачев, Э.К.Петросян

Диабетическая нефропатия характеризуется наличием стойкой протеинурии, более чем 500 мг/24 ч или альбуминурией превышающей 300 мг/24 ч, прогрессирующим увеличением АД и снижением СКФ, что, в свою очередь, приводит к развитию терминальной стадии ХБП.

Впервые поражение почек при СД было описано Р.Kimmelstiel и С.Wilson в 1936 г. Клинически оно характеризуется следующими проявлениями: нарастающей протеинурией (при неизменном мочевом осадке), АГ, формированием нефротического синдрома (30%), прогрессирующим уменьшением фильтрационной функции почек. Опасность этого осложнения СД заключается в том, что оно развивается постепенно и долгое время клинически никак не проявляется, так как на начальных стадиях не вызывает у больного ощущения дискомфорта. На поздних стадиях, когда наличие диабетической нефропатии уже не вызывает сомнений, предотвратить дальнейшее ее прогрессирование крайне сложно, а зачастую и невозможно.

Известно, что около 1/3 всех больных СД 1-го типа погибают от терминальной ПН уже через 15–20 лет от начала заболевания. Наиболее неблагоприятный исход наблюдается у лиц, заболевших в детском возрасте. Н.Akerblom показал, что диабетическая нефропатия была причиной смерти у 50–75% больных с началом СД в возрасте до 20 лет.

Код по МКБ 10: N08.3* Гломерулярные поражения при сахарном диабете (E10–E14+ с общим четвертым знаком .2).

Эпидемиология

Диабетическая нефропатия развивается примерно у 20–40% пациентов с СД и является ведущей причиной терминальной ПН в развитых странах. Количество пациентов с данной патологией также растет во многих развивающихся странах. Диабетическая нефропатия является одним из основных состояний среди заболеваний, характеризующихся высокой заболеваемостью и смертностью, и нередко – причиной развития сердечно-сосудистых заболеваний. Т.Орчард и соавт. в ходе 30-летнего наблюдения выявили стандартизированный коэффициент смертности у детей с микроальбуминурией, протеинурией и ХПН, составляющий 6,4; 12,5 и 29,8 соответственно в когорте детей с СД 1-го типа. Явную диабетическую нефропатию или терминальную ПН в детском возрасте редко можно увидеть, однако функциональные изменения, характерные для 1-й стадии развития данной патологии, уже имеются у детей, и в дальнейшем, в период полового созревания, они прогрессируют с высоким темпом. Данные морфологического исследования продемонстрировали, что такие почечные повреждения, как утолщение базальной мембраны и расширение мезангиального матрикса, могут наблюдаться у подростков в период отсутствия микроальбуминурии. Гиперфилтрация, которая предшествует

развитию микроальбуминурии, часто обнаруживается у подростков с СД 1-го типа. В некоторых (хотя и не во всех) исследованиях гиперфилтрация стала независимым маркером микроальбуминурии. Совокупная распространенность микроальбуминурии у пациентов с СД 1-го типа, который дебютировал в детском возрасте, через 10–15 лет от начала заболевания составляет 10–26%. Однако постоянная микроальбуминурия сохраняется только у 50% подростков, в то время как у 50% подростков к половому созреванию уровень альбуминурии возвращается к физиологической норме. В силу этих данных было предложено определять у больных СД не просто уровень микроальбуминурии, а вычислять соотношение белка к креатинину (альбумин/креатининовый коэффициент). По данным многоцентрового исследования, альбумин/креатининовый коэффициент является самым чувствительным маркером риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных СД. Более того, незначительное увеличение альбуминурии даже в пределах нормальных значений микроальбуминурии отражается в развитии почечных и сердечно-сосудистых осложнений. В 2014 г. в новой редакции руководства Американской диабетической ассоциации исключены термины «микроальбуминурия» и «макроальбуминурия», вместо этих понятий используются определения «альбуминурия 30–299 мг/сут.» и «альбуминурия ≥ 300 мг/сут.» соответственно.

Классификация

Совершенствование методик исследования функционального состояния почек, а также расширение возможностей анализа морфологических изменений почечной ткани как на светооптическом, так и на ультраструктурном уровнях позволили датскому исследователю С.Mogensen в 1983 г. разработать современную классификацию диабетической нефропатии, широко используемую всеми диабетологическими центрами (табл. 6.11).

Выраженная протеинурия появляется только на IV стадии, когда склерозу подвергнуто уже более 50% клубочков и процесс носит необратимый характер. Первые 2 стадии (так называемый доклинический период) диабетической нефропатии протекают бессимптомно. Первые клинические проявления в виде персистирующей альбуминурии появляются на III стадии. Это особенно важно, так как изменения структуры почечной паренхимы и функции еще обратимы.

Патогенез

В настоящее время выделяют 3 основных патогенетических фактора, влияющих на формирование и прогрессирование диабетической нефропатии: метаболические факторы, гемодинамические нарушения и наследственная предрасположенность.

В патогенезе заболевания большое значение имеют состояние хронической гипергликемии и дислипидемии с последующим развитием микро-

Таблица 6.11. Классификация диабетической нефропатии (по С.Mogensen)

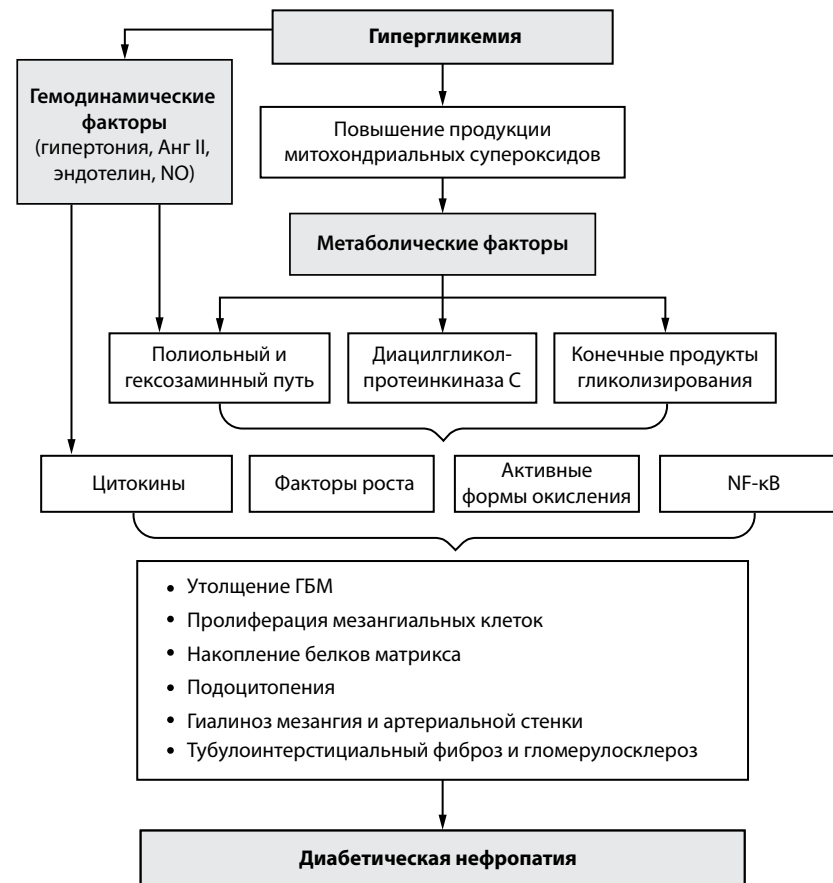
Стадия ДНП	Клинико-лабораторная характеристика	Сроки развития
I – стадия гиперфункции	Увеличение СКФ (>140 мл/мин), гипертрофия почек; нормоальбуминурия (<30 мг/сут.)	Манифестация СД
II – стадия начальных структурных изменений почек	Утолщение ГБМ, экспансия мезангиума, сохранение высокой СКФ, нормоальбуминурия (<30 мг/сут.)	2–5 лет от начала заболевания
III – стадия начинающейся диабетической нефропатии	Микроальбуминурия (30–300 мг/сут.), СКФ повышена или в норме, нестойкое повышение АД	5–15 лет от начала заболевания
IV – стадия выраженной диабетической нефропатии	Протеинурия (>300 мг/сут.), СКФ умеренно снижена, АД	10–25 лет от начала заболевания
V – стадия уремии	Снижение СКФ (менее 10 мл/мин); АД, симптомы интоксикации	Более 20 лет от начала СД; 5–7 лет – от появления протеинурии

ангиопатии в капиллярных клубочках почек и отложение в ГБМ недоокисленных и гипергликозилированных продуктов обмена.

При микроангиопатии в базальной мембране капилляров откладываются недоокисленные продукты обмена (разновидность кислых гликозаминогликанов), что снижает их эластичность, особенно это касается отводящих капилляров сосудистого компонента клубочков почек. Подобный процесс приводит к повышению внутриклубочкового давления, развитию состояния гиперфилтрации и постепенному повреждению клубочков почек, гломерулосклерозу. Состояние хронической гипергликемии оказывает повреждающее действие и непосредственно на эндотелий сосудов с последующим развитием эндотелиальной дисфункции (рис. 6.12).

В базальной мембране самих клубочков тоже откладываются недоокисленные и гипергликозилированные продукты обмена, которые нарушают ее функцию, и в первичную мочу начинают все в больших количествах попадать вначале самые маленькие по размеру молекулы белка, альбумины (микроальбуминурия), затем крупные белки (протеинурия).

Определенное значение в развитии диабетической нефропатии играют и индивидуальные, генетические особенности детей и подростков с СД. В первую очередь важное значение имеют генетически детерминированные возможности РААС, АПФ, различных форм нитрозооксидсинтетазы. От этого и зависит степень предрасположенности того или иного пациента с СД к развитию диабетической нефропатии на фоне недостаточно компенсированных гормонально-метаболических нарушений.

**Рис. 6.12.** Патогенез диабетической нефропатии (по M.L.Marcovecchio, F.Chiarelli).

Диагностика

В соответствии с международными стандартами, наиболее ранним и надежным маркером начинающейся диабетической нефропатии является альбуминурия. Измерение низких концентраций альбумина в моче впервые было произведено Н.Кееп радиоиммунологическим методом еще в 1960 г. Использование данного метода для диагностики начальной диабетической нефропатии в клинической практике стало возможным только в 80-х годах прошлого столетия.

В норме низкомолекулярные белки почти полностью реабсорбируются в проксимальных канальцах почек. Поэтому потеря альбумина с мочой

не должна превышать 30 мг/сут. Потеря альбумина от 30 до 300 мг/сут. расценивается как микроальбуминурия, свыше 300 мг/сут. – как макроальбуминурия. Приведенные значения лабораторных показателей несколько отличаются от общепринятых в нефрологии, что связано с особенностью поражения почек при СД.

Альбуминурия выявляется на III стадии развития диабетической нефропатии. Первоначально она выявляется в отдельных порциях мочи. Поэтому для выявления персистирующей альбуминурии проводится исследование 3 порций мочи, собранной в разные дни. Диагноз диабетической нефропатии в стадии персистирующей альбуминурии правомерен при выявлении альбуминов в 2 из 3 порций мочи. Для исследования используются утренние порции мочи. После выявления альбуминурии необходимо исключить сопутствующие заболевания почек или мочевыводящих путей, вульвит у девочек.

В поликлинических условиях для скрининга удобен способ исследования соотношения альбумина к креатинину, устраняющий необходимость сбора мочи в течение суток для определения суточного диуреза. В норме соотношение альбумин/креатинин не должно превышать 2,5. Диагноз начальной нефропатии устанавливается при превышении этого значения.

Критерием для начала скрининга диабетической нефропатии является возраст пациентов, продолжительность заболевания СД, качество компенсации углеводного обмена по уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). У детей младше пубертатного возраста критерием для скрининга служит период в 4–5 лет от манифестации СД (при плохой компенсации углеводного обмена, когда гликированного гемоглобина выше 8%, – 2–3 года от манифестации СД), у детей пубертатного возраста и подростков – 1–2 года от начала инсулинотерапии.

Кратность исследований определяется стадией диабетической нефропатии. До выявления постоянной микроальбуминурии исследования проводятся 1–2 раза в год. Диагностика начальной диабетической нефропатии в стадии постоянной микроальбуминурии требует начала терапии, что определяет необходимость увеличения кратности исследований до 3–4 раз в год. При выявлении клинической стадии диабетической нефропатии рекомендуется проведение скрининга диабетической ретинопатии и дистальной полинейропатии.

Профилактика и лечение

В настоящее время не вызывает сомнений, что хорошая компенсация показателей углеводного обмена снижает риск развития сосудистых осложнений и замедляет скорость их прогрессии. В основе этого лежит снижение патологического влияния хронической гипергликемии на паренхиму почек и удлинение периода остаточной секреции С-пептида инсулинпродуцирующими клетками поджелудочной железы.

Скрининг микроальбуминурии позволяет рано выявить диабетическую нефропатию и назначить терапию на стадии, когда патологические про-

цессы обратимы. Общеизвестно, что показанием к такой терапии является постоянная микроальбуминурия без АГ. В качестве лекарственных препаратов для лечения диабетической нефропатии используются иАПФ, низкомолекулярный гепарин, также рекомендуют ограничение белка в пище. Следует отметить, что такая терапия носит симптоматический характер и способна уменьшить потерю альбумина с мочой. Доказательств влияния этих препаратов на скорость прогрессии диабетической нефропатии в настоящее время нет.

ИАПФ. Терапевтическое влияние данной группы препаратов основано на коррекции внутривисцеральной гемодинамики. Подавляя активность АПФ, данная группа лекарственных средств блокирует системный и органный синтез ангиотензина II – одного из самых мощных вазоконстрикторов. ИАПФ расширяют выносящую (эффекторную) артериолу, снижая тем самым внутривисцеральную гипертензию. Дозировки препаратов этой группы, используемые при лечении диабетической нефропатии, представлены в таблице 6.12.

В настоящее время преимущество отдается препаратам пролонгированного действия, создающим дополнительные удобства пациентам (принимаются 1 раз в сутки).

Низкомолекулярный гепарин. Хроническая гипергликемия приводит к снижению синтеза гликозаминогликанов, составляющих основу структуры клубочков и обеспечивающих селективную проницаемость клубочкового фильтра для белка. Это приводит к развитию неселективной протеинурии. Низкомолекулярный гепарин (сулодексид) не оказывает влияния на свертывающую систему крови. Он увеличивает содержание гепарансульфата в мембранах клубочков, восстанавливая тем самым селективную проницаемость почечного фильтра.

Сулодексид назначается внутримышечно по 600 ЛЕ 1 раз в день в течение 10 дней. Затем в течение 2 нед. препарат принимают перорально 2 раза в день.

БРА II. В последнее время проявился интерес к использованию в терапевтической практике специфического БРА II – лозартана (Козаар). В международном плацебо-контролируемом исследовании RENAAL оценивались ренопротективные свойства Козаара у пациентов с АГ и диабетической нефропатией. Исследование длилось 3,4 года, в нем приняли участие 1513 пациентов из 28 стран. Было показано, что использование в терапии

Таблица 6.12. ИАПФ в терапии диабетической нефропатии

Препарат	Форма выпуска	Доза*, кратность приема
Каптоприл (Капотен)	Таблетки 25 мг	12,5–25 мг 3 раза в день
Эналаприл (Ренитек, Энап)	Таблетки 5 и 10 мг	5–10 мг 1 раз в день
Рамиприл (Тритаце)	Таблетки 2,5 и 5 мг	2,5–5 мг 1 раз в день
Периндоприл (Престариум)	Таблетки 4 мг	2–4 мг 1 раз в день

* В таблице приведены дозировки для взрослых пациентов; в педиатрической практике доза препарата подбирается индивидуально.

Козаара помогает контролировать течение диабетической нефропатии, замедляет развитие ХПН на 28%, уменьшает протеинурию на 35%, причем независимо от уровня достигнутого АД. Исследований с использованием в терапии Козаара в детской практике не было. Начальная доза Козаара – 12,5 мг 1 раз в день, далее доза препарата титруется под контролем АД и альбуминурии.

Статины. Многие крупномасштабные интервенционные клинические исследования продемонстрировали, что лечение статинами значительно снижает риск поражения коронарных сосудов и общей смертности у больных с СД. При СД очень часто наблюдается дислипидемия, и использование гиполипидемических препаратов снижает риск сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, прием статинов способствует ингибированию пролиферации артериальных гладкомышечных клеток, профилактике окисления липидов низкой плотности, стабилизации атеросклеротических бляшек, воздействию на макрофаги, улучшению эндотелиальной функции, противовоспалительному, антитромботическому эффектам.

У подростков с СД 1-го типа часто выявляется нарушение липидного профиля, которое взаимосвязано с эндотелиальной дисфункцией и микроальбуминурией. Тем не менее единого мнения о целесообразности использования статинов у детей нет, так как отсутствуют пролонгированные исследования их эффективности в данной возрастной группе. Стратегия коррекции дислипидемии в педиатрической группе основывается на результатах исследований, проведенных у детей с семейной гиперхолестеринемией. Эффективность статинов у подростков с СД 1-го типа для предотвращения диабетической нефропатии в настоящее время исследуется в многоцентровом исследовании AdDIT (исследовательская группа по изучению кардиоренальных осложнений у подростков с СД 1-го типа).

Амилоидоз

А.В.Малкоч, Э.К.Петросян

Амилоидоз (от *лат.* amylosum – крахмал) – внеклеточный стромально-сосудистый диспротеиноз, сопровождающийся глубоким нарушением белкового обмена, появлением аномального фибриллярного белка и отложением в межклеточной ткани в стенках сосудов сложного вещества – амилоида, приводящего к атрофии паренхимы, склерозу и функциональной недостаточности органов.

Амилоидоз – собирательное понятие, включающее группу заболеваний, характеризующихся экстраклеточным отложением белков в виде характерных амилоидных фибрилл. Эти нерастворимые фибриллярные белки могут быть локализованы в одном специфическом месте или могут быть распространены в различных органах, в том числе таких жизненно важных, как почки, печень, сердце и др. Такое накопление приводит к органной дисфункции, недостаточности органа и в конечном итоге к смерти.

Первые упоминания об амилоидозе относятся к Средним векам, а именно к периоду эпидемии сифилиса в Европе в XV веке. Отличительной особенностью этой эпидемии была высокая вирулентность и патогенность возбудителя, что приводило к быстрому развитию и прогрессированию заболевания с наступлением смерти в течение 5–6 мес. от момента заражения. При вскрытии умерших от сифилиса довольно часто обнаруживались однотипные изменения в селезенке: она была увеличенной и плотной, с белесоватыми включениями, что описывалось как «большая саговая селезенка». Природа этого явления в тот период времени оставалась неясной, однако сегодня очевидно, что эти изменения были вызваны развитием амилоидоза.

Следующий этап изучения амилоидоза относится к XIX в. Венский патолог С. Rokitansky в 1844 г. описал изменения паренхиматозных органов, которые были увеличены и уплотнены, а на разрезе имели сальный блеск, что и дало название этому состоянию – «сальная болезнь». В 1854 г. R. Virchow, изучавший «сальную болезнь», показал, что специфические изменения в паренхиматозных органах связаны с отложением в них особого вещества, которое, подобно крахмалу (*лат.* amylosum) меняло свою окраску на синюю в присутствии йода и серной кислоты. Это дало ему повод назвать выявленное вещество амилоидом, а «сальная болезнь» приобрела свое современное название – амилоидоз. В 1865 г. М.М.Руднев установил белковую природу амилоида.

Важным шагом к пониманию сущности амилоидоза стали исследования Н.П.Кравкова в Санкт-Петербургской военно-медицинской академии. В 1898 г. он защитил докторскую диссертацию, в которой показал, что введение экспериментальным животным как живых, так и убитых бактерий приводит к универсальной реакции организма – отложению амилоидных фибрилл в различных органах. Так была создана первая экспериментальная модель амилоидоза. Помимо этого, исследования Н.П.Кравкова позволили сделать 2 важных заключения: во-первых, амилоидоз является универсальной реакцией организма и, во-вторых, его развитие связано с инфекцией.

Эпидемиология

До недавнего времени частота амилоидоза в популяции определялась по данным ретроспективного исследования. Наиболее полное эпидемиологическое исследование за последние десятилетия было проведено в клинике Майо исследовательской группой под руководством Р.Кайл. По данным, собранным в период с 1950-го по 1990 г., из общей популяции проживающих в штате Миннесота (США) заболеваемость AL-амилоидозом составила девять случаев на 1 млн человеко-лет (95% доверительный интервал; 5,1–12,8 случая на 1 млн человеко-лет). Исследователи сделали вывод, что в США ежегодно может наблюдаться примерно 2200 новых случаев AL-амилоидоза. В последнее время подобные исследования были проведены в 2 европейских регионах. Заболеваемость амилоидозом в Англии, по данным Национального центра по изучению амилоидоза и Националь-

ного центра здравоохранения Великобритании, полученным Дж.Х.Пинни и соавт., составляет 5 случаев на 1 млн человеко-лет. Из них около 3 случаев на 1 млн человеко-лет с амилоидозом типа AL и 1 случай – типа AA. Частота амилоидоза в Швеции, согласно данным аналогичных исследований, – 8 пациентов на 1 млн человеко-лет, из них 3 случая с типом AL и 2 – с типом AA.

В последние десятилетия отмечается процентное уменьшение AA-амилоидоза по отношению к AL. Этот факт можно объяснить ранней диагностикой многих заболеваний, предрасполагающих к развитию AA-амилоидоза, и широким доступом к более эффективным методам лечения. Эти же факторы повлияли на уменьшение частоты множественной миеломы, обуславливающей AL-амилоидоз. Кроме того, появление в развитых странах широкого спектра антимикробных препаратов привело к уменьшению заболеваемости туберкулезом и другими инфекционными заболеваниями, что снизило их причинно-значимое влияние на развитие вторичного амилоидоза. Еще одна современная эпидемиологическая особенность амилоидоза – смещение его этиологического спектра в сторону аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, болезнь Бехтерева, хронический ювенильный артрит, воспалительные заболевания кишечника, наследственные аутовоспалительные заболевания (периодическая болезнь, периодический синдром, ассоциированный с рецептором ФНО, синдром Макла–Уэльса). Доля аутоиммунных заболеваний в этиологии амилоидоза в настоящее время достигает 90%. Тем не менее в восточной Европе и в развивающихся странах туберкулез и другие хронические инфекции по-прежнему сохраняют свою значимость в развитии вторичного AA-амилоидоза.

Наиболее распространенной формой амилоидоза у детей является реактивный AA-амилоидоз, развивающийся на фоне так называемых синдромов наследственной периодической лихорадки. В настоящее время генетическая составляющая этих синдромов установлена. Мутации определенных генов приводят к врожденному дефекту иммунной системы с характерной клинической картиной. К числу подобных синдромов относятся семейная средиземноморская лихорадка, синдром гипериммуноглобулинемии D и периодической лихорадки, периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора ФНО, криопирин-ассоциированный периодический синдром (синдром Макла–Уэльса и семейная холодовая крапивница) и хронический инфантильный неврологический кожно-суставной синдром.

Одним из наиболее распространенных хронических заболеваний детского возраста является ювенильный идиопатический артрит (частота 1:1000). Распространенность вторичного амилоидоза при нем, возникающего в связи с длительным воспалением, варьирует от 1 до 10%.

A β ₂M-амилоидоз чаще наблюдается у пациентов, долго находящихся на диализе. AFIB- и ACys-амилоидозы – наследственные формы амилоидоза с аутосомно-доминантным типом наследования и поздним началом – достаточно редко наблюдаются среди детей.

Этиология

Амилоидоз может являться самостоятельным заболеванием либо развиваться в результате патологии других органов и систем.

В зависимости от причины развития различают:

- первичный (идиопатический) амилоидоз;
- вторичный (реактивный) амилоидоз;
- наследственный амилоидоз;
- старческий амилоидоз;
- амилоидоз при опухолях;
- амилоидоз у пациентов на гемодиализе.

Первичный амилоидоз. Данная форма заболевания характеризуется отложением амилоида во многих органах и тканях, причем причину его образования установить, как правило, не удается. В абсолютном большинстве случаев при первичном амилоидозе отмечается мутационное перерождение клеток иммунной системы и образование AL-амилоида, который накапливается в тканях мезодермального происхождения (в сердечно-сосудистой системе, мышцах, нервах и коже).

Другой причиной образования AL-амилоида может быть миеломная болезнь (плазмоцитомы) – опухолевое заболевание, характеризующееся злокачественным перерождением и размножением плазмоцитов (дифференцированных В-лимфоцитов). Плазмоциты выделяют аномальные глобулины в больших количествах, которые связываются с нуклеопротеидами плазмы и превращаются в амилоид.

Вторичный амилоидоз. Вторичный амилоидоз характеризуется образованием AA-амилоида и развивается в результате длительно прогрессирующих воспалительных процессов, т.е. всегда является осложнением других заболеваний. К развитию AA-амилоидоза предрасполагают следующие заболевания:

- ревматоидный артрит;
- болезнь Альцгеймера;
- множественная миелома;
- ювенильный идиопатический артрит;
- болезнь Бехтерева;
- псориаз и псориатический артрит;
- синдром Бехчета;
- периодическая болезнь;
- болезнь Крона;
- проказа;
- остеомиелит;
- туберкулез;
- хронические бронхоэктазы;
- болезнь Каслмена;
- болезнь Ходжкина и неходжкинская лимфома;
- почечно-клеточная карцинома;

- карцинома желудка, легких или мочевого пузыря;
- криопирин-ассоциированные периодические синдромы (CAPS).

Наследственный амилоидоз. Наследственные формы амилоидоза характеризуются наличием генетических мутаций в клетках иммунной системы, которые передаются из поколения в поколение и приводят к образованию амилоидобластов. Данная форма заболевания диагностируется у людей определенных этнических групп либо проживающих в определенной местности.

К наследственному амилоидозу относятся:

- периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка);
- семейный нефропатический амилоидоз (английский амилоидоз, болезнь Макла–Уэллса);
- наследственный нейропатический амилоидоз. Для данной формы заболевания характерно поражение нервной ткани различной локализации. Могут поражаться нервы ног (*португальский амилоидоз*) или рук (*американский амилоидоз*), а также встречается сочетанное поражение нервной системы, почек и роговицы глаза (*финский амилоидоз*);
- наследственный кардиопатический амилоидоз. Встречается преимущественно у жителей Дании и по клиническим проявлениям схож с первичным генерализованным амилоидозом.

Старческий амилоидоз. У многих людей в возрасте старше 80 лет происходит отложение амилоида в различных тканях и органах. Данный процесс обычно носит локальный характер и связан с другими старческими заболеваниями.

К старческому амилоидозу относятся:

- старческий церебральный (мозговой) амилоидоз. Встречается при болезни Альцгеймера и характеризуется отложением амилоида типа А β в ткани головного мозга;
- старческий сердечный амилоидоз.

Амилоидоз при опухолях. При некоторых опухолях наблюдается злокачественное перерождение клеток пораженного органа, в результате чего они начинают секретировать фибриллярный белок. Амилоидоз в данном случае носит локальный характер и характеризуется отложением амилоида в ткани органа, в котором развивается злокачественный процесс.

Причиной подобного варианта амилоидоза может быть:

- медуллярный рак щитовидной железы. В данном случае опухоль развивается из С-клеток щитовидной железы, образующийся при этом амилоид (АЕ-типа) состоит из фрагментов кальцитонина, синтез которого нарушен;
- опухоль островков поджелудочной железы. Данные островки представляют собой скопление клеток, продуцирующих различные гормоны (инсулин, глюкагон, соматостатин и др.), при их злокачественном перерождении в окружающие ткани может выделяться фибриллярный белок, который впоследствии превращается в амилоид.

Амилоидоз у пациентов на гемодиализе. Структурной основой амилоида при длительном гемодиализе является β_2 -микроглобулин (в норме удаляющийся исключительно почками), который не фильтруется через мембрану диализатора и поэтому не выводится из организма. При ХПН, когда пациенты находятся на гемодиализе в течение нескольких месяцев или лет, концентрация данного белка в крови повышается в несколько раз. Он связывается с нуклеопротеидами плазмы и выпадает в осадок в тканях различных органов (в том числе в почках, что усугубляет почечную недостаточность).

Классификация амилоидоза

Первоначально классификация амилоидоза строилась по принципу наличия или отсутствия предрасполагающего заболевания – выделялись первичные формы (при отсутствии связи с предшествующими или сопутствующими заболеваниями и преимущественном поражении мезодермальных тканей), вторичные формы (развивающиеся как осложнение других заболеваний: хронических инфекций, гнойно-деструктивных процессов, хронических неспецифических воспалительных заболеваний, ревматических болезней, злокачественных новообразований), в последующем были выявлены наследственные формы амилоидоза (генетический, семейный). По распространенности амилоидоза выделяли генерализованную (системную) и локальную формы.

По мере изучения природы амилоидных фибрилл было показано, что образование жестких, неразветвляющихся, нерастворимых, обладающих свойством двойного лучепреломления и имеющих β -кросс-конформацию фибрилл амилоида – это универсальная реакция организма, и самые разные белки могут образовывать такую фибриллярную структуру.

Более того, при вторичных и наследственных формах амилоидные фибриллы могут быть образованы из одного и того же белка. Было показано, что именно природа фибриллярного белка определяет течение заболевания. Эти данные потребовали пересмотра классификации амилоидоза.

В итоге появились классификации, где основной классификационный признак – это природа амилоидного белка. Понимание этого важно и для выработки тактики успешной терапии, и для оценки прогноза заболевания.

Современная номенклатура амилоидоза создана в 2014 г. Комитетом по номенклатуре Международного общества по амилоидозу (табл. 6.13).

Патогенез

Производство белков-предшественников, отложение амилоидных фибрилл и повреждение ткани/органа являются 3 основными этапами в патогенезе амилоидоза. Белок-предшественник представляет собой основу амилоидных фибрилл. Склонность к формированию амилоидоза обусловлена характеристиками этого белка-предшественника. Амилоидогенный потенциал белков-предшественников в основном зависит от 3 факторов: перепроизводства, снижения клиренса и устойчивости (стабильности).

Таблица 6.13. Человеческие амилоидные фибриллярные белки и их предшественники

Амилоидный протеин	Предшественник	Системный (S) или локализованный (L)	Приобретенный (A) или наследственный (H)	Органы-мишени
AL	Легкие цепи Ig	S, L	A, H	Все органы, кроме ЦНС
AH	Тяжелые цепи Ig	S, L	A	Все органы, кроме ЦНС
AA	(Аро) сывороточный AA	S	A	Все органы, кроме ЦНС
ATTR	Транстретин, дикий тип	S	A	Сердце, в основном у мужчин, связки
	Транстретин, варианты	S	H	ПНС, АНС, мозговые оболочки (мягкая и паутинная), сердце, глаза
A β_2 M	β_2 -микроглобулин	S	A	Кости, суставы, периферические ткани
AApoA-I	Аполипопротеин А-I	S	H	Сердце, печень, почки, ПНС, яички, гортань (С-терминальный вариант), кожа (С-терминальный вариант)
AApoA-II	Аполипопротеин А-II, варианты	S	H	Почки
AApoA-IV	Аполипопротеин А-IV, дикий тип	S	A	Мозговой слой почек и системно
AGel	Гесолин, варианты	S	H	ПНС, роговица
ALys	Лизоцим, варианты	S	H	Почки
ALECT2	Фактор хемотаксиса лейкоцитов-2	S	A	Почки в первую очередь
AFib	Фибриноген α -цепь	S	H	Почки в первую очередь
ACys	Цистатин С, варианты	S	H	ПНС, кожа
ABri	ABriPP, варианты	L	H	ЦНС
ADan	ADanPP, варианты	L	H	ЦНС
A β	A β -белковый предшественник, дикий вид	L	A	ЦНС
	A β -белковый предшественник, варианты	L	H	ЦНС

Таблица 6.13 (окончание)

Амилоидный протеин	Предшественник	Системный (S) или локализованный (L)	Приобретенный (A) или наследственный (H)	Органы-мишени
APrP	Прион (Prion) протеин, дикий вид	L	A	Болезнь Крейтцфельда-Якоба, фатальная бессонница
	Прион (Prion) протеин, варианты	L	H	Болезнь Крейтцфельда-Якоба, фатальная бессонница, синдром Герстманна-Штройслера
ACal	(Про)кальцитонин	L	A	Опухоль щитовидной железы
AIAPP	Островковый амилоидный полипептид	L	A	Островки Лангерганса, инсулинома
AANF	Предсердный натрийуретический фактор	L	A	Предсердия
APro	Пролактин	L	A	Пролактинома гипофиза, старение гипофиза
AIns	Инсулин	L	A	Места инъекций (ятрогенная форма)
ASPCz	Легочный сурфактантный белок	L	A	Легкие
AGal7	Галектин 7	L	A	Кожа
ACor	Корнеодесмосомы	L	A	Роговой слой эпидермиса, волосные фолликулы
AMed	Лактадерин	L	A	Амилоид откладывается в media аорты (старческая форма)
Aker	Кератоэпителин	L	A	Роговица
ALac	Лактоферрин	L	A	Роговица
AOAAP	Одонтогенный амелобласт-ассоциированный белок	L	A	Одонтогенная опухоль
ASem1	Семеногелин 1	L	A	Семенной пузырек

Примечание: ПНС – периферическая нервная система, АНС – автономная нервная система.

Перепроизводство. Производство белков-предшественников может увеличиваться при хронических воспалительных заболеваниях (АА-амилоидоз) и заболеваниях, обусловленных образованием легких цепей Ig (AL-амилоидоз). Предшественник сывороточного амилоида А (SAA) является белком острой фазы, синтезирующимся в основном в печени под действием различных провоспалительных цитокинов, ИЛ-1 β , ФНО α и ИЛ-6. Полимеризация SAA в амилоидные фибриллы происходит при удалении С-концевой части белка АА. Персистирующая воспалительная реакция в организме, обусловленная врожденным дефектом иммунной системы, играет решающее значение в осаждении амилоидного белка, ведущем к клинической картине амилоидоза почек (рис. 6.13).

Снижение клиренса. У здоровых людей β_2 -микроглобулин синтезируется в определенной концентрации. Однако при развитии ПН отмечается снижение клиренсных функций почек, в результате чего наблюдается постоянная ретенция β_2 -микроглобулина с увеличением его уровня в плазме до 60-кратной концентрации.

Снижение устойчивости. Нестабильные белки склонны к конверсии фибрилл. Транстретин (ТТР), аполипопротеин А (апоА) I, апоА-II, фибриноген, гелсолин, цистатин С и лизоцим являются примерами мутировавших белков, связанных с наследственным амилоидозом.



Рис. 6.13. Схема патогенеза АА-амилоидоза.

Морфология

Основу тканевых отложений амилоида составляют амилоидные фибриллы – особые белковые структуры диаметром 5–10 нм и длиной до 800 нм, состоящие из 2 и более параллельных разнонаправленных (антипараллельных) филаментов, образующих кросс-бета-складчатую конформацию. Именно она определяет специфическое оптическое свойство амилоида – способность к двойному лучепреломлению. При микроскопии окрашенных конго красным препаратов в поляризованном свете амилоид изменяет красный цвет окраски на яблочно-зеленое свечение. Обнаружение этого свойства положено в основу диагностики амилоидоза (рис. 6.14, см. цв. вкл.).

Структурные и химико-физические особенности амилоида определяются основным белком-предшественником, содержание которого в фибрилле достигает 80% и является специфичным признаком для каждого типа амилоидоза.

Морфологически описаны 5 стадий отложения амилоида:

I. Дискретная – амилоид мезангиальных и субэндотелиальных зон отдельных петлях.

II. Амилоид в 50% петель всех клубочков.

III. Диффузное отложение в 70% петель.

IV. Диффузное глобальное отложение.

V. Клубочки не имеют ядер, подобны гиалиновым сферам.

Электронная микроскопия выявляет изменения даже в тех клубочках, которые при оптической микроскопии выглядят еще вполне нормальными. Клинически это соответствует состоянию «изолированной» протеинурии – амилоидные фибриллы сначала проявляются в мезангии, впоследствии – во всех слоях капилляров клубочков; часть их пенетрирует в цитоплазму клеток.

В зависимости от размещения амилоидных масс различают периретикулярный и периколлагеновый типы. Степень отложения амилоида в клубочках не коррелирует с тяжестью их дисфункции и не зависит от характера вызвавшего амилоидоз заболевания, хотя в случае ревматоидного артрита амилоидоз почек в определенной степени обусловлен активностью и длительностью артрита. В отличие от выраженности повреждения клубочков склеротические изменения промежуточной ткани почек и тубулоинтерстициальный компонент четко коррелируют с уровнем креатининемии; к ранним проявлениям этих нарушений относятся гипоконцентрация мочи и лейкоцитурия.

Клиническая картина

Клиническая картина амилоидоза неспецифична и зависит от распространенности амилоида в различных органах и степени его накопления.

Если раньше считалось, что каждая форма амилоидоза (первичная, вторичная) имеет свои, только ей присущие органы-мишени, то по мере изучения клиники было показано, что отложения амилоида при всех его

системных формах отмечаются на территории всех органов и тканей организма, но существует приоритетное поражение тех или иных органов, например для AL-амилоидоза характерно поражение сердца, языка; для AA-амилоидоза – поражение почек, печени; для A β ₂M (диализного) амилоидоза – эпифизов костей, суставов. Однако по мере прогрессирования болезни эта грань стирается, и при том же диализном амилоидозе можно отметить его системные черты – поражение кишечника с образованием перфораций толстой кишки, поражение сердца; при AL-амилоидозе возможно поражение почек и т.д.

Клинически симптомокомплекс заболевания может быть высокоспецифичным для данного пациента, однако неспецифичным для какого-либо типа амилоидоза. Это создает определенные проблемы, так как амилоидоз зачастую долго остается нераспознанным, а тяжесть течения заболевания, как правило, не соответствует угрожающему жизни состоянию.

Наиболее часто при амилоидозе выявляются нефротический синдром, ХПН, карпальный туннельный синдром, сенсомоторная нейропатия, ортостатическая гипотензия как результат поражения надпочечников, сердечная недостаточность, аритмии, гепатоспленомегалия, диарея, мальабсорбция, макроглоссия, лимфаденопатия, кровотечения, пурпура и др.

В процессе отложения амилоида в почечной ткани и вызванного им поражения органа можно проследить определенную стадийность. Выделяют 4 стадии амилоидоза почек: латентную (диспротеинемическую), протеинурическую, нефротическую (отечную) и уремическую (азотемическую).

При **латентной стадии** изменения в почках незначительны. Отмечаются нарушения гломерулярного фильтра в виде очагового утолщения, двухконтурности мембраны и аневризм ряда капилляров. Строма интермедиарной зоны пропитывается плазменными белками, в ее межклеточном веществе накапливаются кислые мукополисахариды. В эпителиоцитах канальцев и просвете канальцев определяются многочисленные белковые гранулы. В пирамидах может обнаруживаться склероз и амилоидоз по ходу прямых сосудов и собирательных трубок. В гломерулах амилоида нет или он обнаруживается не более чем в 25% клубочков.

Ведущим в патогенезе этой стадии амилоидоза является значительный синтез и повышение в плазме крови концентрации белков – предшественников амилоидоза, т.е. диспротеинемия. Клинически у детей на фоне тяжелых хронических или часто рецидивирующих воспалительных заболеваний, деструктивных процессов, заболеваний соединительной ткани появляются лихорадка, нейтрофильный лейкоцитоз, нарастающий тромбоцитоз, увеличивается СОЭ, может развиваться гипохромная железодефицитная анемия, гиперпротеинемия, диспротеинемия с увеличением глобулинов α_2 , β и γ , отмечается высокое содержание фибриногена и сиалопротеинов. Характерны увеличение и уплотнение печени и селезенки.

Изменения в моче первоначально отсутствуют или носят транзиторный характер, однако со временем протеинурия становится постоянной

и более выраженной, часто наблюдается микрогематурия и цилиндрuria. Появление постоянной протеинурии характеризует переход во вторую, протеинурическую стадию.

В **протеинурическую стадию** амилоид появляется не только в пирамидах, но и в половине клубочков почек в виде небольших отложений в мезангии, отдельных капиллярных петлях, а также артериолах. Отмечается выраженный склероз и амилоидоз стромы, сосудов, пирамид и интермедиарной зоны, что приводит к атрофии многих глубокорасположенных нефронов, редукции путей юктагломерулярного кровотока и лимфотока в мозговом веществе почки. Развивается прогрессирующая гиалиново-капельная и жировая дистрофия эпителия канальцев, в просвете канальцев обнаруживаются цилиндры. Характерно, что не отмечается полного параллелизма между степенью отложений амилоида в клубочках и выраженностью протеинурии. Считается, что белок проникает в те места, где амилоид пенетрирует базальную мембрану и вскрывает подэпителиальное пространство и капсулу Шумлянско-Боумана. При этом протеинурия зависит не столько от величины отложений амилоида, сколько от деструкции ножек и самих клеток подоцитов.

Продолжительность этой стадии, как и предыдущей, колеблется от нескольких месяцев до многих лет. По мере нарастания тяжести амилоидоза клинические проявления основного заболевания обычно стихают, создавая маску видимого благополучия. С этим контрастируют сохраняющиеся лабораторные показатели выраженной активности процесса: значительная протеинурия и диспротеинемия, гиперфибриногенемия, повышение С-реактивного белка, гиперкоагуляция. Дальнейшее отложение амилоида в почечной ткани и нарастающая протеинурия приводят к усугублению функциональной недостаточности органа, развитию отечного синдрома, появление которого свидетельствует о переходе заболевания в третью, отечную, стадию.

В **отечную стадию** амилоидоза количество амилоида в почках увеличивается. Пораженными оказываются более чем 75% гломерул. Однако выраженный склероз коркового вещества отсутствует. Прогрессирует склероз интерстиция и сосудов, в пирамидах и интермедиарной зоне склероз и амилоидоз имеют выраженный диффузный характер. Канальцы расширены и забиты цилиндрами. В эпителии канальцев много липидов (холестерина). Кровеносное и лимфатическое русло почки запустевает.

Клинически эта стадия амилоидоза представлена полным нефротическим синдромом, хотя иногда может наблюдаться неполный (безотечный) нефротический синдром. Протеинурия становится массивной и, как правило, неселективной; нарастает цилиндрuria. Гематурия бывает редко и, как правило, незначительна. Нарастают гепатоспленомегалия, гипопро-теинемия, усиливаются диспротеинемия с дальнейшим повышением уровня α_1 -, α_2 -, и γ -глобулинов, гиперфибриногенемия, гиперлипемия. Со временем появляется АГ, нарастает азотемия, прогрессирует ПН.

Уремическая (азотемическая) стадия развивается в финале заболевания. В связи с нарастающим амилоидозом и склерозом наблюдается гибель большинства нефронов, их замещение соединительной тканью, развивается ХПН.

Клиническими особенностями ХПН при амилоидозе, отличающимися ее от ХПН вследствие других заболеваний, является сохранение нефротического синдрома с массивной протеинурией, часто большие размеры почек, развитие гипотензии.

Часто выражен ДВС-синдром в виде пурпуры, носовых, желудочных и кишечных кровотечений. Возможны тромбозы почечных сосудов с развитием инфарктов ишемического или геморрагического типа.

Системные формы амилоидоза

АА-амилоидоз

АА-амилоидоз представляет собой генерализованный амилоидоз с преимущественным поражением почек. В его основе – отложение в тканях АА-белка. АА-белок (амилоидный А-протеин) образуется из сывороточного предшественника – SAA – острофазового белка, продуцируемого в ответ на воспаление под влиянием стимулов антигенной и неантигенной природы. SAA является α -глобулином, близким по своим функциональным свойствам к С-реактивному белку. SAA синтезируется клетками разных типов (нейтрофилами, фибробластами, гепатоцитами), его количество повышается во много раз при воспалительных процессах и опухолях. У человека выделено несколько типов SAA-протеина, и лишь фрагменты некоторых из них входят в состав амилоидных фибрилл, что, возможно, объясняет развитие амилоидоза только у части больных с хроническими воспалительными заболеваниями, несмотря на повышенную выработку SAA.

Ранее АА-амилоидоз назывался вторичным амилоидозом из-за его развития на фоне хронических воспалительных состояний, таких как ревматоидный артрит. В новой классификации заболевание получило название «АА-амилоидоз», поскольку в качестве главного протеинового фактора в процесс накопления вовлекается предшественник – протеин АА, расщепленный продукт сывороточного амилоида А (SAA).

АА-амилоидоз является прогрессирующим заболеванием и приводит к фатальным последствиям у значительной части пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями, включая ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, ювенильный ревматоидный артрит, болезнь Крона и др. Пациенты с ревматоидным артритом составляют около 50% всех больных с АА-амилоидозом. Это заболевание также развивается у пациентов со многими другими состояниями, от хронических инфекций до наследственных воспалительных заболеваний, таких как семейная средиземноморская лихорадка (или периодическая болезнь).

Коварство АА-амилоидоза заключается в том, что его симптомы имеют тенденцию проявляться на поздних стадиях заболевания, приводя к запоздалой диагностике. Фибриллы АА-амилоида откладываются в основном в жизненно важных органах, приводя к нарушению органных функций и впоследствии к смерти – приблизительно 42% больных с ревматоидным артритом умирают в течение 4 лет от момента установления диагноза. АА-амилоидоз является смертельно опасной и сложной для диагностики и лечения болезнью, на современном этапе развития медицины не имеющей специфической терапии.

АА-амилоидоз при наследственных синдромах с периодической лихорадкой. Развитие АА-амилоидоза описано при пяти генетических синдромах, протекающих с возвратной (периодической) лихорадкой: периодической болезни (семейная средиземноморская лихорадка), синдроме Макла–Уэльса, синдроме гипериммуноглобулинемии D, наследственной холодовой сыпи и периодическом синдроме, ассоциированном с рецепторами ФНО (*англ.* tumor necrotic factor receptor associated periodic syndrom – TRAPS).

Все эти синдромы характеризуются периодическими приступами немотивированной лихорадки, не связанной с инфекционными или иммуновоспалительными процессами. Основой заболеваний являются различные наследуемые мутации генов белков, влияющих на терморегуляцию. Например, при периодической болезни выявлена мутация в гене белка нейтрофилов – пирине, который, выделяясь в больших количествах в различных тканях организма, вызывает неспецифическую воспалительную реакцию, сопровождающуюся повышением температуры и болевым синдромом, раздражением брюшины и плевры. При синдроме Макла–Уэльса определена мутация в гене криопирин (CIAS1) – одной из составных частей белков группы пирин, являющейся своеобразным рецептором для ИЛ-1. Синдром Макла–Уэльса встречается преимущественно в английских семьях и протекает с нефропатией, лихорадкой, крапивницей, глухотой. При наследственной холодовой сыпи и периодическом синдроме, ассоциированном с рецепторами ФНО (TRAPS), лихорадка опосредована действием ФНО на видоизмененные рецепторы.

Для всех синдромов с лихорадкой характерно частое развитие амилоидоза (40–50% случаев) вследствие постоянного выброса провоспалительных медиаторов, неспецифической воспалительной реакции и, как результат, повышенной концентрации циркулирующего SAA с дальнейшим образованием амилоидных фибрилл. Несмотря на генерализованный характер амилоидоза, нефропатия становится доминирующим синдромом, прогрессирование которого определяет характер прогноза.

Генетические синдромы, приводящие к АА-амилоидозу, который ранее назывался наследственным, или генетическим, амилоидозом, встречаются редко. Распространение и частота генетического амилоидоза – результат процессов, происходивших в предшествующих поколениях. Сохраняется основная особенность заболевания – явное преобладание в пределах определенных этнических групп населения, среди потомков одного рода, семьи.

Последним свойственна длительная изоляция, которая сочетается с большой частотой кровнородственных браков и зачастую высокой плодовитостью. Мутацию генов предка-«родоначальника» получают его потомки, в том числе метисы. Поэтому описанные варианты наследственного амилоидоза распространены в определенных странах и регионах, у представителей отдельных наций. Как правило, для всех этих вариантов характерен аутосомно-доминантный тип наследования.

Исключение составляет *периодическая болезнь, или семейная средиземноморская лихорадка*, которая наследуется аутосомно-рецессивно. Это наиболее часто встречающийся, в том числе и у детей, вариант наследственного амилоидоза. Семейная средиземноморская лихорадка распространена среди представителей древних народов, выходцев из средиземноморского региона – армян, евреев, арабов и др., она является моногенной болезнью и связана с мутациями в гене под названием MEFV, выявленном более 10 лет назад. Мутации в гене MEFV проявляются избыточным производством ИЛ-1.

Заболевание характеризуется возникающими через определенные интервалы (недели, месяцы) стереотипными приступами лихорадки, которая не контролируется антибиотиками и антипиретическими средствами. Лихорадке может сопутствовать болевой синдром, связанный с развитием неспецифического воспаления в серозных и синовиальных покровах.

В зависимости от пенетрантности генов эти синдромы могут быть изолированными или сочетаться, но каждый из них сохраняет свой ритм. Может наблюдаться изолированный лихорадочный вариант. При торакальном варианте развивается одно- или двусторонний плеврит со стерильным выпотом. Длительность этого синдрома – 3–7 дней, он рецидивирует через несколько лет. Суставной синдром характеризуется артралгиями, воспалением крупных суставов. Может наблюдаться абдоминальный вариант, так называемый доброкачественный пароксизмальный перитонит. Перитонит, как и суставной синдром, наиболее типичен для детского возраста. При рецидивирующем пароксизмальном перитоните наблюдаются температура до 40°C в течение 1–2 дней, резчайшая абдоминалгия, тошнота, рвота, угнетение перистальтики кишечника. Через 2–14 дней перитонит стихает, перистальтика восстанавливается. Подобная клиническая картина часто является причиной диагностических ошибок и поводом для выполнения хирургических вмешательств.

Любая атака сопровождается лейкоцитозом, увеличением СОЭ, снижением активности миелопероксидазы нейтрофилов. Вне приступа дети чувствуют себя хорошо. Исход заболевания зависит от развития амилоидоза, который наблюдают у 41,3% больных со значительным и стойким увеличением СОЭ, повышением уровней фибриногена, IgG и IgM, γ -глобулина, С-реактивного белка, уменьшением уровня IgA.

Течение и прогноз, как и при всех формах АА-амилоидоза, определяется выраженностью поражений почек.

AL-амилоидоз

AL-амилоидоз рассматривается как единая В-лимфоцитарная дискразия, при которой аномальный клон В-лимфоцитов красного костного мозга или плазматических клеток продуцирует Ig, обладающие амилоидогенностью. В основе амилоидных фибрилл – AL-белок, сывороточным предшественником которого являются легкие (light) цепи моноклонального Ig. Ведущую роль в патогенезе этой формы амилоидоза играет лимфатическая система. Во-первых, возможны аминокислотные замены в структуре легких цепей Ig, что приводит к изменению их вторичной и третичной структуры и повышению амилоидогенности. Во-вторых, наблюдается аномально высокий синтез определенных подгрупп легких цепей, которые в нормальных Ig встречаются редко (с частотой 5%) и являются амилоидогенными. И, в-третьих, нарушается деградация моноклоновых легких цепей с образованием фрагментов, способных к агрегации в амилоидные фибриллы. Синтез AL-амилоида происходит в плазматических и миеломных клетках, а также в макрофагах.

AL-амилоидоз включает в себя первичный (идиопатический) амилоидоз, амилоидоз при В-клеточных опухолях и миеломной болезни. У детей встречается редко.

При AL-амилоидозе чаще всего поражаются сердечно-сосудистая система, ЖКТ и почки.

Поражения сердца доминируют в клинике AL-амилоидоза и проявляются нарушениями ритма и проводимости, клапанными поражениями по типу недостаточности митрального клапана, отложением амилоида в коронарных артериях и т.д. (табл. 6.14). Однако главным клиническим синдромом является поражение миокарда с развитием прогрессирующей сердечной недостаточности, рефрактерной к современной терапии.

A β ₂M-амилоидоз

A β ₂M-амилоидоз (диализный) представляет собой новую форму амилоидоза. Белком-предшественником при этом заболевании является β ₂-микроглобулин, который не фильтруется через большинство диализных мембран и задерживается в организме. У больных, длительно находящихся на гемодиализе, уровень β ₂-микроглобулина повышается в 20–70 раз, что способствует развитию амилоидоза.

Таблица 6.14. Поражение сердца при амилоидозе

Зона поражения	Клинические проявления
Миокард	Глухость тонов, кардиомегалия, синдром слабости синусового узла, АВ-блокада, аритмии, сердечная недостаточность
Эндокард	Деформация клапанного аппарата (недостаточность митрального клапана)
Коронарные сосуды	Кардиалгии, ишемическая болезнь сердца

Чаще всего поражаются кости и периартикулярные ткани, что клинически может проявляться болевым синдромом и переломами. К типичным проявлениям диализного амилоидоза относятся артропатии, артралгии, деструкция суставов и синдром запястного канала.

Для амилоидной артропатии характерны следующие признаки:

- часто начинается с плечевых суставов;
- далее вовлекаются другие крупные суставы – коленные, лучезапястные и др.;
- припухлость суставов;
- гемартрозы;
- тендовагиниты сгибателей пальцев;
- потеря функции сустава;
- процесс обычно двухсторонний.

Синдром запястного канала – специфический, довольно рано развивающийся признак диализного амилоидоза, обусловленный сдавлением срединного нерва в запястном канале, ограниченном связкой – удерживателем сгибателей кисти (туннельный синдром). Проявляется он онемением и болями в первых 3 пальцах кисти. Иногда боли распространяются на предплечье.

Прогрессирование диализного амилоидоза приводит к системным проявлениям. Амилоидные массы откладываются в сердце и коронарных артериях, что может приводить к инфарктам; отмечается поражение легких; в кишечнике поражение стенки может приводить к перфорации с развитием перитонита. Амилоид откладывается в срединном слое практически всех сосудов, снижается их эластичность, сужается просвет. Характерной особенностью диализного амилоидоза является отсутствие отложений в селезенке.

Средний срок развития диализного амилоидоза составляет 7 лет, что делает вероятным его развитие у детей с ХПН, получающих лечение гемодиализом. Однако следует отметить, что при применении современных синтетических и полусинтетических диализных мембран повышения уровня β_2 -микроглобулина практически не отмечается, поэтому возможно, что через некоторое время, с совершенствованием диализной техники, эта форма амилоидоза исчезнет совсем.

АТТР-амилоидоз

АТТР-амилоидоз включает в себя виды амилоидоза, в основе которых лежит синтез АФ-белка (FAP) и ASC1-белка. Белком-предшественником при данной патологии является транстретин (TTR) – компонент молекулы преальбумина и транспортный белок для тироксина и ретинола, вырабатываемый в печени. К АТТР-амилоидозу с накоплением АФ-белка относится семейная амилоидная полинейропатия (реже кардио- и нефропатия) с ауто-сомно-доминантным типом наследования мутации в гене, ответственном за синтез молекулы транстретина. Заболевание имеет ограниченное распространение (Португалия, Япония, Швеция и др.). В нашей стране встречается исключительно редко.

Форма АТТР-амилоидоза с накоплением ASC1-белка – старческий системный амилоидоз. Сывороточным предшественником ASC1-белка является нормальный транстретин. Болезнь встречается исключительно среди пожилых людей (старше 70 лет).

Диагностика

У детей наибольшую сложность и важность имеет диагностика АА-амилоидоза. В большинстве случаев АА-амилоидоз не диагностируется своевременно, даже при наличии клинических признаков заболевания. Причиной этого являются, с одной стороны, неспецифичность симптомов заболевания, а с другой – отсутствие у большинства врачей настороженности в отношении амилоидоза, что связано в том числе с его малой распространенностью у детей. Однако, возможно, наши представления о частоте амилоидоза у детей ошибочны, и выявляемые случаи представляют собой лишь «вершину айсберга». Как показывают последние исследования, проведенные у взрослых пациентов, амилоидоз остается недиагностированным у 83% больных (табл. 6.15).

Также следует учитывать, что нередко, начинаясь в детском возрасте на фоне каких-либо хронических иммуновоспалительных заболеваний, АА-амилоидоз диагностируется только у взрослых пациентов, когда разворачивается его клиническая картина, как правило, в виде нефротического синдрома или ХПН. Удлинение сроков наблюдения за пациентами в педиатрической практике (до 18 лет) также способно повлиять на частоту выявляемости АА-амилоидоза. Критическим для формирования АА-амилоидоза считается течение предрасполагающего заболевания более 5 лет, таким образом, вероятность возникновения АА-амилоидоза у соответствующего контингента пациентов увеличивается с удлинением сроков наблюдения.

Как правило, первые подозрения на АА-амилоидоз могут возникнуть у педиатра при лечении больных с нефротическим синдромом, резистентных к стандартной глюкокортикоидной терапии. Однако и в этом случае такое подозрение возникает нечасто, и лишь проведение биопсии почки позволяет установить диагноз амилоидоза. Исключение составляют случаи АА-амилоидоза при периодической болезни и других генетических синдромах с возвратной лихорадкой. Характерный анамнез заболевания у таких детей, национальная принадлежность, семейный анамнез позво-

Таблица 6.15. Частота недиагностированного АА-амилоидоза

Наличие симптомов/постановка диагноза АА-амилоидоза	Частота, %
Асимптоматический/недиагностированный	67
Симптомы были/не диагностирован	16
Симптомы были/диагностирован	17
Таким образом, у 83% больных АА-амилоидоз не диагностирован	



Рис. 6.15. Диагностика АА-амилоидоза.

ляют в большинстве случаев своевременно заподозрить и диагностировать амилоидоз. При подозрении на данную патологию только изучение материалов биопсии с обязательным окрашиванием конго красным и поляризационной микроскопией позволяет поставить окончательный диагноз. Помимо этого для диагностики можно использовать специфические антитела к АА-фибриллам (рис. 6.15).

Также для изучения амилоида используют окрашивание тиофлавином Т с последующим изучением в люминесцентном микроскопе. Окраска с щелочным гуанидином или перманганатом калия может использоваться

Таблица 6.16. Значение различных гистопатологических методов в диагностике АА-амилоидоза

Орган или ткань	Почки	ЖКТ	Прямая кишка	Подкожная жировая клетчатка*
Чувствительность, %	92–100	50–70	69–97	35–84
Преимущества	Высокая чувствительность	Хорошая переносимость. Низкий риск осложнений	Меньший риск осложнений в сравнении с биопсией почки или печени	Возможно амбулаторное проведение. Минимальное воздействие на пациента. Низкий риск осложнений
Недостатки	Риск кровотечения	Необходимость специального эндоскопического оборудования	Дискомфорт для пациента. Риск кровотечения	Необходимость высокой квалификации исследователя и соответствующего обеспечения. Низкая чувствительность
Методы исследования	Обработка гематоксилином и эозином Окрашивание конго красным: в поляризованном свете – двойное зеленое лучепреломление Иммуногистохимия: антитела к АА-белку			

* Абдоминальная жировая аспирационная биопсия.

для приблизительного типирования видов амилоида, но данные методики не являются высокоспецифичными.

«Золотым стандартом» диагностики является биопсия почки. Частота выявления АА-амилоидоза в этом случае достигает 90–100%. Чем более распространен процесс, тем больше вероятность выявления АА-амилоида в других местах (ЖКТ – слизистая и подслизистая оболочки, подкожная жировая клетчатка). Наиболее информативной среди непочечных биопсий является биопсия стенки ЖКТ и прямой кишки, при которой вероятность выявления амилоида составляет 50–70% (табл. 6.16).

В большинстве случаев АА-амилоидоз диагностируется уже при развитии ХПН (53%), реже – на стадии нефротического синдрома (28%), еще реже – на стадии протеинурии (19%).

При поражениях сердца при амилоидозе на ЭКГ выявляется резкое снижение вольтажа, различные нарушения ритма и проводимости. На ЭхоКГ определяется симметричное утолщение стенок обоих желудочков с признаками диастолической дисфункции. В диагностике выраженных отложений амилоида помогает проба с ^{99m}Tc-пирофосфатом.

Диагностическими критериями диализного амилоидоза будут являться УЗ-признаки отежности периартикулярных тканей и утолщение сухожи-

лий. Рентгенологически можно обнаружить субхондральные кисты, эрозии суставных поверхностей.

УЗИ внутренних органов. Данное исследование позволяет оценить строение и структуру внутренних органов, что необходимо для оценки степени нарушения их функции и определения распространенности патологического процесса.

УЗИ при амилоидозе может выявить:

- уплотнение и увеличение почек (или уменьшение в азотемической стадии);
- наличие почечных кист (которые могли стать причиной вторичного амилоидоза);
- увеличение и уплотнение печени и селезенки, а также нарушение кровотока в данных органах;
- гипертрофию различных отделов сердечной мышцы;
- отложения амилоида в стенках крупных сосудов (например, аорты);
- скопление жидкости в полостях тела (асцит, гидроторакс, гидроперикард).

Генетическое исследование назначается при подозрении на наследственный амилоидоз (т.е. в случаях, когда не удается подтвердить вторичную природу данного заболевания). Обычно используется полимеразная цепная реакция, принцип которой заключается во взятии генетического материала у больного человека (обычно это кровь, моча, слюна или любая другая биологическая жидкость) и исследовании генов на определенных хромосомах. Нахождение генетических мутаций в определенной области будет являться стопроцентным подтверждением диагноза.

При выявлении одной из форм наследственного амилоидоза генетическое исследование рекомендуется выполнить всем членам семьи и ближайшим родственникам больного, чтобы исключить наличие у них данного заболевания.

Лечение

Основные задачи лечения амилоидоза:

- подавление синтеза предшественников амилоидного белка (например, трансплантация печени);
- подавление образования амилоида и его отложений в тканях (донаторы SH-групп);
- стимуляция разрушения и выведения амилоидного белка (препараты из группы антрациклинов).

Уменьшение синтеза и доставки предшественников – основная задача в лечении АА-амилоидоза. Если причинный фактор продолжает существовать, прогрессирование амилоидоза неизбежно. В настоящее время повсеместно признано, что любое улучшение при амилоидозе сопровождается снижением уровня сывороточных предшественников.

Этиологическое лечение АА-амилоидоза обязательно включает в себя удаление очага продукции белка-предшественника: опухоли, гнойного очага, резекцию кишки, излечение хронических инфекций, лечение ревматоидного артрита и др.

Патогенетическая терапия применяется при наследственных синдромах с возвратной лихорадкой. При периодической болезни хороший эффект оказывает терапия колхицином, который может полностью предотвратить развитие амилоидоза. Колхицин обладает антимиотическим эффектом в отношении амилоидобластов при периодической болезни – макрофагов и стабилизирует мембрану нейтрофилов, препятствуя выбросу пирина. Колхицин назначается пожизненно в дозе 1–2 мг/сут. Он хорошо переносится, иногда возникают диспептические явления, которые не требуют полной отмены препарата. При ПН дозу снижают, исходя из степени снижения клубочковой фильтрации. Препарат может быть временно отменен при острых инфекциях у ребенка.

При синдроме Макла–Уэльса применяются антагонисты к рецепторам ИЛ-1, такие как анакинра или канакинумаб, при периодическом синдроме, ассоциированном с рецепторами ФНО (TRAPS), – антисыворотка к ФНО (однако высокая стоимость лечения ограничивает его применение).

Отмечен положительный эффект диметилсульфоксида, обладающего прямым резорбтивным действием на отложения амилоида. Необходимо отметить, что его терапевтический эффект возможен лишь при больших дозах и продолжительном лечении, что приводит к развитию осложнений (аллергические реакции).

В настоящее время перспективным является препарат NC-503 – антиамилоидное соединение, специально разработанное в качестве конкурента природным гликозаминогликанам, благодаря которым происходит формирование фибрилл амилоида. NC-503, блокируя связи гликозаминогликанов, ингибирует накопление амилоида.

Одним из патогенетических методов лечения AL-амилоидоза является схема преднизолон + мелфалан (по 0,8 мг/кг преднизолона и по 0,15 мг/кг мелфалана 7-дневными курсами с перерывом 4–6 нед.).

При лечении диализного амилоидоза, во-первых, нужно добиться повышения элиминации β_2 -микроглобулина, для чего используются синтетические и полусинтетические мембраны, позволяющие снизить его уровень в 3 раза. Своевременная трансплантация почки может рассматриваться как средство терапии, так как она «отменяет» диализ и, соответственно, останавливает накопление белка-предшественника. Также при диализном амилоидозе эффективны НПВС. При синдроме запястного канала производят рассечение связки удерживателя сгибателей кисти.

При любом виде амилоидоза необходима организация правильного питания ребенка, так как увеличение общего количества белка в рационе стимулирует амилоидогенез, при этом белок печени и мышцы сердца ингибируют его. Рекомендуется диета со сниженным на 50% содержанием растительного и животного белка (особенно казеина) и увеличе-

нием продуктов, содержащих крахмал. Диета должна быть достаточно обогащенной фруктами, овощами и другими шлакогонными продуктами. Белок предпочтительнее давать ежедневно (100 г печени, сырой или кулинарно обработанной). Печень употребляют годами, повторными курсами продолжительностью несколько месяцев. Используют гепатотропные препараты (Эссенциале, липоевую кислоту) повторными курсами по 2–4 мес.

Прогноз

Как правило, амилоидоз – необратимый процесс, который прогрессирует в течение нескольких месяцев или десятков лет, но при ряде генетических вариантов его течение может превышать 40–50 лет. Прогноз АА-амилодоза зависит от природы предрасполагающего заболевания и возможности его контроля. Анализ заболеваемости у взрослых и детей показывает, что при естественном течении периодической болезни приблизительно у 50% больных терминальная стадия ПН развивается через 5 лет от момента появления протеинурии, у 75% – в течение 10 лет. При других формах АА-амилодоза эти цифры составляют 33 и 56% соответственно. Средняя продолжительность жизни при периодической болезни – около 7 лет, при вторичном АА-амилодозе – 13–14 лет.

Прогноз болезни определяет в основном поражение либо сердца (примерно 20% всех больных), либо почек (до 80%).

Течение амилодоза (данные взрослых пациентов):

- при поражении сердца с сердечной недостаточностью – 6 мес.;
- при синдроме нарушенного всасывания – 8 мес.;
- при ортостатической гипотонии – 9 мес.;
- при нефротическом синдроме – 18 мес.;
- при периферической нейропатии – 51 мес.

ГЛАВА VII. БОЛЕЗНИ ИНТЕРСТИЦИЯ И КАНАЛЬЦЕВ

Тубулоинтерстициальный нефрит

А.В.Малкоч, Э.К.Петросян, О.И.Ярошевская

ТИН, или интерстициальный нефрит, – острое или хроническое неспецифическое, абактериальное, неструктурное воспаление интерстициальной ткани почек, сопровождающееся вовлечением в патологический процесс канальцев, кровеносных и лимфатических сосудов почечной стромы.

Впервые ТИН описал W.T.Councilman в 1898 г. в результате исследования 42 случаев острого нефрита после перенесенных скарлатины и дифтерии. В дальнейшем были выявлены другие бактериальные, вирусные и паразитарные агенты, приводящие к развитию ТИН.

Важность проблемы ТИН, особенно острого, у детей определяется тем, что отсутствие патогномичных клинических синдромов и сходство с другими нефропатиями являются причиной редкой его диагностики.

Код по МКБ-10: N10–N16 – Тубулоинтерстициальные болезни почек; ТИН:

- N10 Острый нефрит.
- N11 Хронический ТИН.
- N12 ТИН неуточненный, как острый, так и хронический.

Эпидемиология

Распространенность ТИН точно не установлена, что во многом связано с редким проведением биопсии почки. По аутопсийным данным, частота ТИН колеблется в пределах от 1,47 до 5%. При проведении биопсии почек у детей с нефропатиями ТИН выявляется в 5–7%, а у детей с ОПН – в 2%. По мнению ряда морфологов, тубулоинтерстициальные болезни встречаются гораздо чаще (4,6%), чем гломерулярные (0,46%). Также есть указания на то, что ТИН отмечается у 14% детей с нефропатиями, находящихся на диспансерном учете.

По некоторым данным, более чем в 30% случаев ТИН клинически не диагностируется, а выявляется только в ходе морфологического исследования биоптатов почки. Таким образом, не вызывает сомнения, что ТИН встречается чаще, чем диагностируется.

Этиология

Вовлечение интерстиция может быть первичным или вторичным при патологии клубочков, сосудов почек или при структурных аномалиях почек (обструктивные уропатии, кистозные дисплазии, рефлюкс-нефропатия). Острый ТИН может развиваться при различных инфекциях, в результате применения лекарственных препаратов, при отравлениях, ожогах, травмах, остром гемолизе, острых нарушениях кровообращения (шок, коллапс), вследствие вакцинации и др. (табл. 7.1).

Хронический ТИН также представляет собой гетерогенную полиэтиологичную группу заболеваний, при которых помимо указанных выше факторов важное значение имеют наследственная предрасположенность, почечный дизэмбриогенез, нарушения обмена веществ, хроническая инфекция и интоксикация, иммунологические заболевания, неблагоприятные факторы окружающей среды (соли тяжелых металлов, радионуклиды) и др. Хронический ТИН может развиваться как продолжение острого (табл. 7.2).

У детей хронический ТИН чаще всего развивается в случаях рефлюкса, обструктивных уропатий и врожденных заболеваний. Около 1/3 детей с ХПН – это дети с обструктивными уропатиями и рефлюкс-нефропатией. Хронический ТИН часто является вторичным и сопровождается гломерулярными заболеваниями почек. Первичный хронический ТИН составляет всего 2–4% среди причин ХПН, но он может играть определенную роль в заболеваниях трансплантированной почки. В некоторых семьях описан ТИН, ассоциированный с заболеванием печени с холестазом и с проявлениями митохондриальной патологии.

Таблица 7.1. Причины развития острого ТИН

Лекарственные средства (71%)	Антибиотики, противовирусные препараты НПВС Диуретики Антигипертензивные препараты (иАПФ, антагонисты кальция) H ₂ -блокаторы Ингибиторы протонной помпы Антиэпилептические препараты Цитостатики (азатиоприн, ингибиторы кальциневрина)
Инфекции (16%)	Бактерии Вирусы Грибковая инфекция Паразиты Риккетсии
Идиопатический (8%)	
ТИН с увеитом (5%)	
Саркоидоз (1%)	

Таблица 7.2. Причины развития хронического ТИН

Системные заболевания	СКВ Синдром Шегрена Посттрансплантационная почка Криоглобулинемия Синдром Гудпасчера IgA-нефропатия Амилоидоз
Уропатии	Рефлюкс-нефропатия Обструктивная уропатия
Гематологические заболевания	Серповидно-клеточная анемия Множественная миелома Лимфопролиферативные заболевания Апластическая анемия
Наследственные заболевания почек	Поликистоз почек Наследственный нефрит Нефронофтиз Фанкони Губчатая почка
Эндемическая нефропатия	Балканская нефропатия Эпидемическая нефропатия
Лекарственные средства	Антибиотики, противовирусные препараты НПВС Диуретики Антигипертензивные средства (иАПФ, антагонисты кальция) H ₂ -блокаторы Ингибиторы протонной помпы Антиэпилептические препараты Цитостатики (азатиоприн, ингибиторы кальциневрина, цисплатин) Аллопуринол
Инфекции	Бактерии Вирусы Грибковая инфекция Паразиты Риккетсии Микобактерии
Соли тяжелых металлов	Свинец Кадмий Ртуть
Метаболические заболевания	Гиперурикемия-гиперурикозурия Гиперкальциемия-гиперкальциурия Гипероксалурия Гипокалиемия Цистиноз
Идиопатический (8%)	
ТИН с увеитом	

Таблица 7.2 (окончание)

Гранулематозные заболевания	Саркоидоз Туберкулез Гранулематоз Вегенера Гранулематозный ТИН
Лекарственные травы	
Прочие	Васкулиты Нефросклероз Атероземболические заболевания Радиационный нефрит Сахарный диабет Тубулопатии

Патогенез

Разнообразие этиологических факторов делает патогенез ТИН сложным и неоднозначным.

Изменения в интерстиции практически при всех формах ТИН характеризуются инфильтрацией Т-лимфоцитами, что предполагает иммуноопосредованные механизмы повреждения. Эти механизмы очевидно важны и при исходном повреждении канальцев, и при усугублении процесса, вызванного как иммунными, так и неиммунными факторами. Экспериментальные модели ТИН показывают, что активация как клеточного, так и гуморального иммунитета вызывает повреждение почки.

Исторически именно реакции клеточного иммунитета считались основным патогенетическим механизмом ТИН. Доказательство участия клеточно-опосредованных реакций в патогенезе ТИН у человека основано на активации *in vivo* и *in vitro* лимфоцитов, выделенных у больных, после экспонирования со специфическими антигенами, инициирующими ТИН.

Реже встречается антительный ТИН. Антитела обычно откладываются вдоль тубулярной базальной мембраны или образуют иммунные комплексы. Антитела к тубулярной базальной мембране (анти-ТБМ антитела) выявляются при лекарственном ТИН, в почечном трансплантате в случае присутствия в донорском органе чужеродных антигенов.

Первичный ТИН с иммунными депозитами встречается редко. Очевидно, иммунные комплексы в таких случаях формируются *in situ*, поскольку ЦИК оседали бы в клубочках. Обычно, если иммунные комплексы обнаруживаются в интерстиции, они есть и в клубочках.

Антигены, презентруемые иммунной системе, могут происходить из клеток почки или иметь внепочечное происхождение. Клетки канальцев и интерстиция, а особенно клетки эпителия канальцев, могут иметь свойства антигена. Кроме того, источником местных антигенов может стать белок Тамма–Хорсфалла, или уромодулин, – гликопротеин, синтезируемый эпителиальными клетками восходящего колена петли Генле. Внепочечные

антигены могут присутствовать в интерстиции сами по себе или в составе иммунных комплексов. Антигены лекарственных препаратов (пенициллин, цефалоспорины, фенитоин) соединяются с антителами и клетками воспаления, которые инициируют воспалительный процесс.

События, в результате которых развивается инфильтрация Т-клетками и откладываются специфические антитела или иммунные комплексы, стимулируют высвобождение цитокинов и протеаз из Т-клеток, привлечение и активацию неспецифических клеток иммунной системы (макрофагов и эозинофилов) и активацию каскада комплемента.

Развитие постинфекционного ТИН связано с воздействием токсинов микроорганизмов и их антигенов на эндотелий капилляров интерстиция и базальную мембрану канальцев. Это приводит к непосредственному повреждению клеток, повышению проницаемости капилляров, включению неспецифических факторов воспаления. Кроме непосредственного токсического воздействия развивается иммунологически опосредованное повреждение эндотелия и канальцев.

Химические вещества, соли тяжелых металлов, лекарственные препараты, элиминируясь почками, могут также оказывать повреждающее действие на эпителий канальцев. Однако основное значение для формирования и поддержания воспаления, особенно при лекарственном ТИН, имеет развитие иммунных реакций, при которых лекарственные препараты играют роль аллергенов или гаптенов. Кроме того, к развитию IgE-опосредованного ТИН способны приводить некоторые лекарственные средства:

- полусинтетические пенициллины;
- сульфаниламиды;
- рифампицин;
- диуретики (особенно тиазиды, фуросемид);
- аллопуринол;
- азатиоприн;
- антипирин;
- противосудорожные средства (особенно фенитоин);
- препараты золота;
- фенилбутазон.

При первичных и вторичных дисметаболических нефропатиях, в первую очередь при нарушении обмена пуринов и щавелевой кислоты, происходит накопление кристаллов в клетках канальцев и интерстиции, повреждение этих структур за счет прямого механического действия солей, активации фагоцитоза и выделения макрофагами и нейтрофилами медиаторов воспаления. В дальнейшем может развиваться клеточная сенсibilизация к антигенам щеточной каемки эпителия канальцев и интерстиция, а также к антигенам базальной мембраны канальцев.

Развитие ТИН при дизэмбриогенезе почечной ткани связано с незрелостью и изменением структуры канальцев, гемодинамическими нарушениями, возможной измененной специфичностью структурных белков клеток

канальцев и их базальной мембраны, с одной стороны, и парциальными иммунными нарушениями – с другой.

Выраженные изменения крово- и лимфообращения, развивающиеся как остро (шок, коллапс, ДВС-синдром и др.), так и хронически (при различных аномалиях развития), нарушения уродинамики способствуют развитию гипоксической дистрофии и атрофии клеток канальцев и эндотелия сосудов, активации макрофагов и фибробластов, что может приводить к развитию аутоиммунных процессов.

Таким образом, при всем многообразии причин, лежащих в основе ТИН, в его патогенезе несомненно участие иммунных механизмов, циркуляторных нарушений, мембранопатологических процессов.

Иммунное воспаление приводит к повышению сосудистой проницаемости, стазу, развитию интерстициального отека, который способствует сдавлению канальцев почек и сосудов. В результате повышается внутриканальцевое давление, усугубляются гемодинамические нарушения. При выраженных нарушениях гемодинамики снижается СКФ, повышается уровень креатинина и мочевины в крови. Сдавление канальцев и нарушение гемодинамики приводят к дистрофии эпителия и нарушению функции канальцев, в первую очередь к снижению реабсорбции воды с развитием полиурии и гипостенурии, а в дальнейшем – к электролитным нарушениям, канальцевому ацидозу и др. При выраженной ишемии возможно развитие папиллярного некроза с массивной гематурией.

Явления нестабильности клеточных мембран и активации процессов перекисного окисления липидов цитомембран выражены в той или иной степени при ТИН любого генеза. Однако наибольшее значение они приобретают при ТИН, развившемся вследствие нарушения обмена веществ. При этом в большинстве случаев именно первичная нестабильность мембран канальцевого эпителия является одной из причин кристаллурии. Вследствие генетической предрасположенности или токсического и гипоксического воздействия нарушаются процессы перекисного окисления липидов с образованием свободных радикалов, токсических форм кислорода, что приводит к накоплению вторичных токсических продуктов перекисного окисления липидов, в частности малонового диальдегида. Параллельно с активацией процессов перекисного окисления липидов при ТИН отмечается снижение действия ферментов антиоксидантных защитных систем, в том числе супероксиддисмутазы, активность которой может снижаться до четырех раз. Активное течение свободнорадикальных реакций на мембранах клеток в условиях снижения антиоксидантной защиты приводит к канальцевой мембранопатии, клеточной деструкции, вторичной кристаллурии. Механизмы развития ТИН обобщены в представленной схеме (рис. 7.1).

Морфология

Гистологически ТИН характеризуется воспалением и повреждением структур канальцев при сравнительно скудных изменениях клубочков и сосудов.

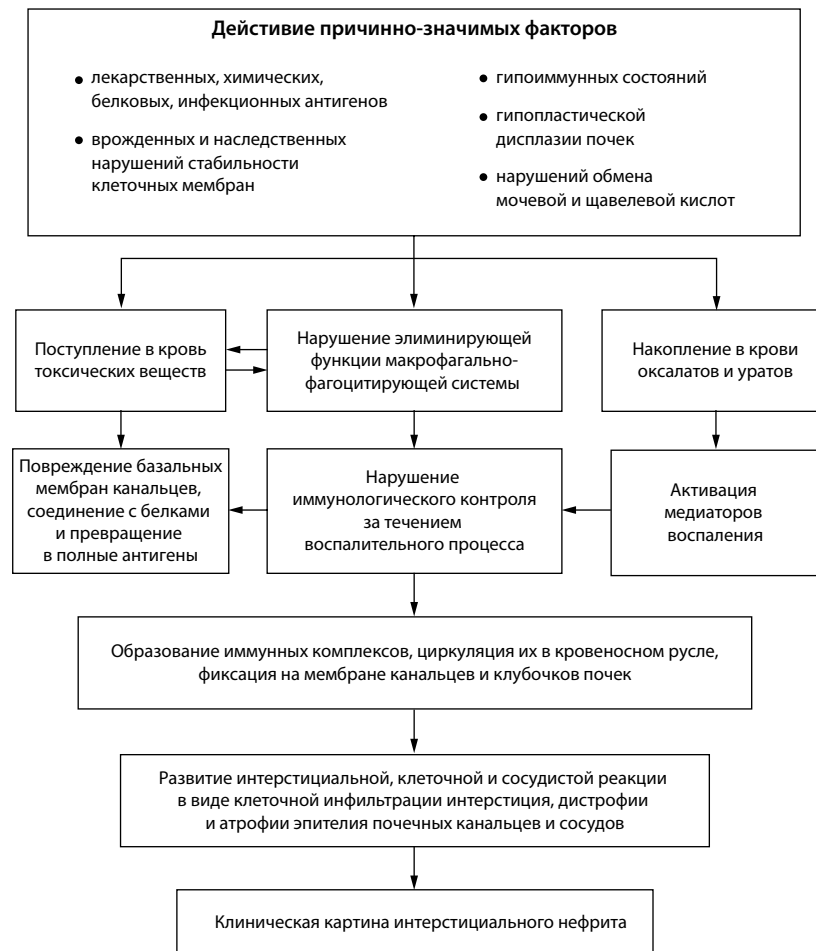


Рис. 7.1. Схема патогенеза ТИН (Возианов А.Ф., Майданник В.Г. и др., 2002).

При остром ТИН наиболее выражены признаки экссудативного воспаления: отек интерстиция, очаговая или диффузная лимфогистиоцитарная, плазмоцитарная или эозинофильная инфильтрация. Клеточный инфильтрат, изначально располагающийся периваскулярно, проникает в межканальцевые пространства и разрушает нефроциты. Помимо некроза отмечаются признаки дистрофии канальцев: уплощение эпителия, вплоть до полной атрофии, утолщение, иногда двухконтурность базальной мембраны, разрывы базальной мембраны. Клубочки при остром ТИН, как правило, интактны (рис. 7.2, см. цв. вкл.).

При хроническом течении ТИН в морфологической картине на первый план выступают признаки пролиферации соединительной ткани на фоне тубулярной атрофии с развитием перитубулярного фиброза и утолщения базальных мембран канальцев, периваскулярного склероза, склероза почечных сосочков, гиалинизации гломерул. Клеточный инфильтрат представлен в основном активированными лимфоцитами и макрофагами (рис. 7.3, см. цв. вкл.).

Иммунофлуоресцентное исследование выявляет на базальной мембране канальцев линейные (антительные) или гранулярные (иммунокомплексные) депозиты Ig (IgG, IgE, при остром ТИН – IgM) и C3 компонент комплемента.

Классификация

Классификация ТИН учитывает этиопатогенетический вариант, стадию, степень активности, характер течения заболевания и функциональное состояние почек (табл. 7.3).

Таблица 7.3. Классификация ТИН у детей

Формы ТИН	Течение и клинические формы	Стадии заболевания	Функция почек
Первичный: <ul style="list-style-type: none"> • лекарственный; • инфекционный (в том числе пиелонефрит); • токсический (соли тяжелых металлов); • идиопатический; • ТИН с увеитом; • ТИН, вызванный лекарственными травмами 	Острое: <ul style="list-style-type: none"> • остронефритический синдром; • ОПП; • изолированный мочевого синдром; • полный или неполный синдром Фанкони; • изолированная полиурия 	Активная Неполная реконвалесценция Реконвалесценция	Без ОПП Стадии ОПП
Вторичный: <ul style="list-style-type: none"> • системные заболевания; • уропатии; • гематологические заболевания; • наследственные заболевания почек; • эндемические нефропатии; • метаболические нарушения; • прочие 	Хроническое: <ul style="list-style-type: none"> • хронический нефритический синдром; • изолированный мочевого синдром; • полный или неполный синдром Фанкони; • изолированная полиурия 	Обострение Частичная или полная ремиссия	Стадии ОПП Стадии ХБП

Клиническая картина

Клиническая картина ТИН неспецифична, иногда малосимптомна, что определяет трудности его диагностики (табл. 7.4).

Любой из вариантов ТИН может иметь острое или хроническое течение. Острое течение характеризуется четко очерченным началом заболевания, яркой клинической картиной и чаще всего быстрым обратным развитием, восстановлением структуры канальцев и почечных функций. Частота острого ТИН может недооцениваться из-за того, что многие больные выздоравливают спонтанно и диагноз не подтверждается биопсией почки. Острое течение наиболее характерно для токсико-аллергического, поствирусного и аутоиммунного ТИН. Обычно заболевание проявляется на 2–3-й день воздействия этиологических факторов. Тяжесть повреждения почек варьирует от бессимптомных изменений в моче до неолигурического или олигурического ОПП. Неспецифическая клиническая картина острого ТИН подчеркивает необходимость биопсии для постановки диагноза в сложных случаях. Иногда при лекарственном ТИН могут отмечаться системные проявления реакции гиперчувствительности – лихорадка, сыпь, артралгии. Сыпь может быть пятнисто-папулезной, кореподобной, уртикарной. Острый ТИН, ассоциированный с инфекциями, может сочетаться с внепочечными проявлениями заболевания – лихорадкой, фарингитом, сыпями. Могут встречаться такие неспецифические жалобы, как утомляемость, анорексия, снижение массы тела, тошнота, рвота, боли в пояснице и макрогематурия. Гипертензия и отеки наблюдаются редко.

Хронический ТИН отличает, как правило, малосимптомное течение, хотя в активной стадии наблюдаются признаки интоксикации, боли в животе и поясничной области. Заболевание прогрессирует медленно, с развитием анемии и умеренной лабильной гипертензии. У больных отмечаются неспецифические проявления ХПН – слабость и утомляемость, жажда и полиурия, отставание в росте, изменения костной системы. Возможна

Таблица 7.4. Клинико-лабораторные признаки ТИН у детей (Возианов А.Ф., Майданник В.Г., 2002)

Клинические признаки	Лабораторные изменения	Функциональные нарушения
Боль в животе Рвота, анорексия Утомляемость Уменьшение массы тела Лихорадка Сыпь Артропатия	Увеличение СОЭ Анемия Лейкоцитоз Эозинофилия Мочевой синдром: <ul style="list-style-type: none"> • гематурия; • протеинурия; • лейкоцитурия; • эозинофиурия; • цилиндрурия 	Дисфункция канальцев: <ul style="list-style-type: none"> • гликозурия; • аминокацидурия; • фосфатурия; • почечный тубулярный ацидоз; • изо(гипо)стенурия; Снижение клубочковой фильтрации

артериальная гипертензия. Часто единственным клиническим проявлением бывает задержка роста. Олигурия у больных с хроническим ТИН не наблюдается вплоть до терминальной ХПН, напротив, характерна полиурия.

Особая форма хронического ТИН – ТИН с увеитом, описанная в 1975 г., чаще встречается у лиц женского пола в подростковом возрасте. Сочетание переднего, реже заднего увеита с признаками ТИН и гранулемы в костном мозге выделяет эту форму среди других. В патогенезе заболевания рассматривают ведущую роль аутоиммунных механизмов, которые активизируются при использовании некоторых антибактериальных препаратов или при инфекциях. У больных часто обнаруживают АНФ, ревматоидный фактор, АНЦА и антитела к кардиолипинам. Клинически заболевание характеризуется появлением фебрильной температуры, снижением аппетита, похуданием, астенией, болями в животе, артралгиями и миалгиями. Реже наблюдаются головная боль, полиурия, лимфаденопатия, отеки и сыпь. Увеит манифестирует болями в глазах и покраснением, снижением зрения и фотофобией задолго до вовлечения в процесс почек.

Диагностика

Изменения в моче при ТИН весьма разнообразны. Часто встречается микрогематурия, иногда – макрогематурия и абактериальная лейкоцитурия. У большинства больных ТИН протеинурия небольшая или умеренная (менее 1 г/сут.). Выраженная протеинурия для ТИН нетипична, но может встречаться при некоторых лекарственных формах заболевания (индуцированных НПВС, препаратами лития, ампициллином, римфампицином). Микроскопия осадка мочи показывает наличие гранулярных, гиалиновых и лейкоцитарных цилиндров. Эритроцитарные цилиндры при ТИН встречаются редко. Эозинофиурия (в осадке мочи более 1% эозинофилов) возможна при остром лекарственном ТИН.

При остром ТИН нередко отмечается снижение СКФ с повышением мочевины и креатинина сыворотки крови вплоть до развития ОПН. У ряда пациентов может наблюдаться олигурия, однако более характерна неолитическая ОПН. При хроническом ТИН клубочковая фильтрация долго остается сохранной. Мочевина и креатинин повышаются на последней стадии заболевания, когда развивается перигломерулярный фиброз и глобальный гломерулосклероз. У всех больных ТИН отмечается нарушение концентрации мочи.

Основные признаки ТИН – повреждение тубулярного эпителия и биохимические нарушения, которые обнаруживаются у больных и могут отражать повреждение тех или иных сегментов нефрона, вовлеченных в воспалительный процесс (табл. 7.5). В целом при повреждении коркового слоя больше страдают проксимальные и дистальные канальцы, а при повреждении мозгового слоя – петля Генле и собирательные трубочки.

Ультразвуковое исследование при остром ТИН обычно показывает почки нормального размера или увеличенные (в зависимости от тяжести

Таблица 7.5. Зависимость симптомов повреждения канальцев от локализации дефекта

Сегмент нефрона	Функциональный дефект	Клинические и лабораторные проявления
Проксимальный каналец	Нарушение реабсорбции глюкозы, фосфатов, бикарбонатов, аминокислот	Синдром Фанкони (гликозурия + фосфатурия + аминоацидурия), гипохлоремический метаболический ацидоз, полиурия, гипокалиемия, гипофосфатемия
Петля Генле	Нарушение реабсорбции хлорида натрия, калия, магния	Полиурия/полидипсия, потеря солей: гипонатриемия, гипокалиемия, гипомгнезиемия
Дистальный каналец	Нарушение реабсорбции натрия и нарушение секреции калия, ионов водорода	Гиперкалиемия, гиперхлоремический метаболический ацидоз, потеря натрия
Собирательные трубочки	Нарушение реабсорбции воды	Синдром несахарного диабета (полиурия/полидипсия, гипостенурия)

интерстициального воспаления и отека). В режиме ЦДК не определяются признаки нарушения внутриартериального кровотока. Импульсная доплерометрия у 30% больных обнаруживает снижение индекса резистентности на уровне междолевой и дуговой артерий. УЗИ почек у больных с хроническим ТИН в 50% выявляет нарушение дифференцировки паренхимы на корковое и мозговое вещество, у 38% детей – повышение эхогенности коркового слоя почек. Результаты импульсной доплерометрии показывают значительное нарушение внутривисцеральной гемодинамики на уровне дуговой артерии.

Рентгенография трубчатых костей у больных с хроническим ТИН выявляет признаки почечной остеодистрофии, в случае синдрома Фанкони – рахитоподобные изменения.

Неспецифичность, малая выраженность клинических проявлений, часто латентное течение ТИН обуславливают трудности его диагностики. Постановка диагноза хронического ТИН требует учета всех анамнестических, генеалогических и клинико-лабораторных данных, однако в большинстве случаев только морфологическое исследование почечного биоптата позволяет поставить окончательный диагноз.

Лабораторными признаками хронического ТИН с увеитом являются биохимические маркеры неспецифического воспаления, азотемия и повышение печеночных ферментов. В клиническом анализе крови отмечается анемия, увеличение СОЭ. В анализе мочи определяется протеинурия, гематурия, эозинофиурия. В биохимическом анализе мочи отмечаются электролитные нарушения, свойственные для тубулопатий. Морфологически ТИН с увеитом характеризуется наличием гранул в интерстициальной ткани. Дифференциальную диагностику проводят с другими аутоиммунными заболеваниями.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику ТИН проводят прежде всего с гематурической формой ГН, пиелонефритом, наследственным нефритом и другими врожденными и приобретенными нефропатиями (табл. 7.6, 7.7).

Лечение

Полиэтиологичный характер ТИН предполагает дифференцированный подход к его терапии в каждом конкретном случае. Тем не менее можно выделить общие принципы терапии ТИН, которые должны предусматривать:

- прекращение влияния этиологического фактора (химического, физического, инфекционного, аутоиммунного, токсико-аллергического и др.) на интерстиций почечной ткани;
- организацию общего и двигательного режимов, направленных на уменьшение функциональной нагрузки на почечную ткань;
- рациональную, щадящую диетотерапию, целью которой является уменьшение метаболической нагрузки на почечную ткань;
- ликвидацию абактериального воспаления в почечной ткани;
- ликвидацию обменных нарушений;
- нефропротективную терапию;
- восстановление функции почек.

Лечение ТИН должно включать длительную этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию. Прекращение воздействия этио-

Таблица 7.6. Дифференциальная диагностика ТИН и хронического ГН (Маковецкая Г.А., 1987; с изменениями; цит. по: Возианов А.Ф., Майданик В.Г., 2002)

Признак	ГН с гематурией	ТИН
Возможные причины развития болезни	Острая и хроническая стрептококковая инфекция, вирусная инфекция	Метаболические нарушения, применение лекарственных препаратов, острая и хроническая вирусная инфекция, дисплазия почек, васкулярные, физические, аллергические факторы
Отеки	Имеются	Нет
Гипертензия	Присоединяется на поздних этапах	Присоединяется рано (при дисплазии почек)
Боль в пояснице	Нет	Есть
Лихорадка	Нет	Есть
Анорексия, рвота	Нет	Есть
Макрогематурия	При обострении процесса	Возможна
Протеинурия	Есть	Невысокая
Гликозурия	Нет	Возможна

Таблица 7.7. Дифференциальная диагностика ТИН и наследственного нефрита (по М.В.Эрману, 1997; с изменениями)

Признак	Наследственный нефрит	ТИН
Заболевания почек в семье	Как правило, есть	Редко
Снижение слуха у проба́нда в семье	Часто есть	Нет
Аномалии зрения	Есть у 20%	Нет
Клинические признаки	Внешние соматические стигмы дизэмбриогенеза	Боль в животе, признаки интоксикации, гипотензия
Пороки развития, пиелоектазии	Часто	При ряде вариантов (дизэмбриогенез)
Относительная плотность мочи	Длительно не снижается	Снижена
Гематурия	Микро- и макрогематурия	Микро- и макрогематурия
Лейкоцитурия	Редко	Часто, абактериальная
Увеличение размеров почек по данным УЗИ	Нет	Есть
Морфологические данные	Изменения ГБМ, гломерулярный и нефросклероз	Инфильтрация интерстиция лимфо- и плазмócитами, тубулярная атрофия, фиброз и рубцы в интерстиции

логического фактора в значительной степени способствует ремиссии заболевания, а при остром ТИН может привести к полному выздоровлению.

При ТИН поствирусного генеза используются рекомбинантные интерфероны, в частности Виферон (до 7 лет – Виферон 150 000, старше 7 лет – Виферон 500 000, по 1 свече ректально 2 раза в день в течение 10 дней, затем через день в течение 1–3 мес.) или Генферон.

При метаболическом варианте ТИН необходимо соблюдение соответствующей диеты и питьевого режима.

При ТИН, развившемся на фоне циркуляторных и уродинамических нарушений, необходимо соблюдение режима «частых» мочеиспусканий, при повышенной подвижности почки показана лечебная физкультура.

Патогенетическая терапия ТИН должна быть направлена на снижение и ликвидацию абактериального воспаления, уменьшение гипоксии почечной ткани, коррекцию нарушений микроциркуляции, снижение активности процессов перекисного окисления липидов и повышение антиоксидантной защиты, стабилизацию почечных цитомембран.

При остром ТИН или в острый период хронического ТИН возможно назначение преднизолона в дозе 0,5–2 мг/кг в день в утренние часы в течение 10–14 дней, иногда курс лечения продлевают до 3–4 нед.

В качестве противовоспалительного препарата и антиоксиданта назначается пармидин, который снижает расход эндогенного витамина Е, улучшает

Таблица 7.8. Диспансерное наблюдение детей с ТИН (по М.В.Эрману, 1997)

Мероприятия	Основные особенности
Кратность осмотра специалистами:	Педиатр: II степень активности – 2 раза в месяц I степень активности – 1 раз в месяц Ремиссия – 1 раз в 3–6 мес. Нефролог – 2 раза в год. ЛОП-врач – 1 раз в год. Стоматолог – 2 раза в год. В случае снижения почечных функций и ХПН: Педиатр – 1 раз в месяц Нефролог – 1 раз в 2–3 мес.
Особое внимание обращают:	На общее состояние Диурез АД Относительную плотность мочи Мочевой осадок Кристаллурию Признаки ПН
Методы исследования	<ul style="list-style-type: none"> Общий анализ мочи: <ul style="list-style-type: none"> – активность I–II степени – 1 раз в 10–14 дней – ремиссия – 1 раз в месяц Проба Нечипоренко (Амбурже) при ремиссии – 1 раз в 3–5 мес. Посев мочи – 1 раз в год Проба Зимницкого – 2 раза в год Суточная экскреция оксалатов, уратов с мочой – 1–3 раза в год Клинический анализ крови – 1 раз в год Биохимический анализ крови (мочевина, креатинин) – 1 раз в год Посев мочи на ВК при хроническом ТИН – 1 раз в год Контрольное обследование при нарушении функции почек (клубочковая фильтрация, экскреция электролитов, ацидоамминогенез, УЗИ, радиоизотопная ренография и др.) в нефрологическом стационаре одного дня – 1–2 раза в год
Основные пути оздоровления	Режим Диета Этапный метод лечения (мембраностабилизирующая терапия, пиридоксин, ретинол, витамин Е, окись магния, Эссенциале), фитотерапия, физиотерапия (СВЧ), питье минеральных вод При интеркуррентных заболеваниях: постельный режим, обильное питье, антигистаминные препараты, мембраностабилизирующая терапия, осторожность при назначении антибиотиков (!), контроль анализов мочи в дебюте и при выздоровлении Лечение в местном санатории или на курорте

Таблица 7.8 (окончание)

Мероприятия	Основные особенности
Критерии эффективности диспансеризации	Снятие с учета после ТИН (токсико-аллергический вариант) через 2 года после обследования в нефрологическом стационаре или стационаре одного дня при отсутствии жалоб, при стойкой клинико-лабораторной ремиссии, сохраненных функций почек. Больных с латентным и волнообразным течением ТИН и со снижением парциальных почечных функций после острого ТИН с учета не снимают и при достижении 15 (18) лет передают для наблюдения во взрослую сеть

микроциркуляцию (благодаря своему антикоагулянтному действию), снижает активность калликреин-кининовой системы. Назначается пармидин при стихании воспалительного процесса по 0,25 г 2–3 раза в день в течение 4–6 мес.

Важнейшим направлением в терапии ТИН является борьба с внутрипочечной гипертензией, которая способствует развитию склероза и прогрессивному снижению почечных функций. При этом внутрипочечная гипертензия в большинстве случаев изначально не проявляется системным повышением АД. Наиболее действенным в этом плане является назначение иАПФ, которые не только улучшают внутриспочечную гемодинамику, но и снижают уровень протеинурии. Эналаприл рекомендуется в начальной дозе 0,1 мг/кг/сут. при отсутствии АГ. При развитии АГ у больных ТИН доза препарата подбирается индивидуально 0,2–0,6 мг/кг/сут. в 2 приема, при этом цель врача – добиться у ребенка стойкой нормотонии.

В качестве антиоксидантной и мембраностабилизирующей терапии применяются ретинол (1–1,5 мг/сут.), токоферола ацетат (1–1,5 мг/кг/сут.), Веторон (1 капля/год жизни в 1 прием, но не более 9 капель в сутки) – в течение 3–4 нед. Ежемесячные 2-недельные курсы: витамин В₆ (2–3 мг/кг/сут. в первой половине дня), витамин А (1000 ЕД/год жизни в 1 прием), витамин Е (1 мг/кг в 1 прием), оксид магния (50–100 мг/сут. в 2–3 приема). Также назначается 2% раствор Ксидифона (3 мг/кг/сут. за 30 мин до еды) или Димефосфон (30–50 мг/кг/сут.) на 3–4 нед.

Фитотерапия способствует улучшению уро- и лимфодинамики, активизации регенераторных процессов в канальцах, снижению экскреции оксалатов и уратов.

Симптоматическая терапия ТИН должна предусматривать санацию очагов хронической инфекции, нормализацию мышечного тонуса, восстановление физической работоспособности, улучшение функционального состояния кишечника.

В таблице 7.8 приведена схема диспансерного наблюдения педиатрических пациентов с ТИН.

Дисметаболические нефропатии

О.В.Шатохина, И.М.Османов

Под дисметаболическими (обменными) нефропатиями понимают большую группу нефропатий с различной этиологией и патогенезом, объединенных тем, что их развитие связано с нарушениями обмена.

Патология обмена приводит к развитию ТИН, нередко вызывает нефролитиаз или нефрокальциноз.

Код по МКБ-10:

E70 Нарушения обмена ароматических аминокислот.

E71.1 Другие виды нарушения обмена аминокислот с разветвленной цепью.

E74 Другие нарушения обмена углеводов.

E79 Нарушения обмена пуринов и пиримидинов.

E83 Нарушения минерального обмена.

Классификация и терминология. Различают:

- наследственно обусловленные обменные нефропатии (первичная гипероксалурия, ксантинурия, синдром Леша–Нихена, цистинурия, нефропатический цистиноз и др.);
- вторичные дисметаболические нефропатии (оксалатно-кальциевая кристаллурия, уратная нефропатия, фосфатурия, нефропатии при нарушении обмена витаминов, нефропатии, связанные с электролитными нарушениями).

Нефропатии при повышении биосинтеза оксалатов подразделяют:

- на первичные гипероксалурии – относительно редкие наследственные заболевания, обусловленные отсутствием ферментов обмена глиоксиловой кислоты, что вызывает резкое усиление внепочечного биосинтеза оксалатов (табл. 7.9);
- вторичные гипероксалурии – состояния с умеренным повышением биосинтеза и экскреции оксалатов, непременно сопровождающиеся оксалатно- и/или фосфатно-кальциевой кристаллурией, снижением стабилизирующих свойств мочи.

Первичные гипероксалурии

Первичная гипероксалурия (оксалоз) включает 2 редких вида генетически обусловленных нарушений метаболизма глиоксиловой кислоты, которые характеризуются рецидивирующим оксалатно-кальциевым нефролитиазом и развитием ХПН. Оксалатно-кальциевые кристаллы откладываются во всех тканях организма, что приводит к оксалозу в возрасте 10–30 лет. Тип наследования – аутосомно-рецессивный. Однако известны случаи доминантного типа наследования.

Таблица 7.9. Генетически обусловленные обменные нефропатии

Дисметаболическая нефропатия	Этиология, тип наследования	Патогенез	Клиническая картина	Диагностические критерии	Лечение
Первичная гипероксалурия (оксалоз), тип I	Локализация: 2q37–q37 Ген: AGT Тип: аутосомно-рецессивный OMIM 259900	Обусловлен недостаточностью α-кетоглутарат-глиоксيلاتкарбоксилазы	У 90% первые признаки до 10 лет; нефро- и уролитиаз; почечные колики; гематурия; ХПН; экскреция оксалатов с мочой 100–400 мг (11 10–4440 мкмоль/24 ч/1,73 м ²)	Экскреция гликолата с мочой до 100 мг/сут. (норма 15–16 мг/24 ч)	См. лечение дисметаболической нефропатии с оксалатно-кальциевой кристаллурией; терапия малоэффективна; радикальный метод – трансплантация печени
Первичная гипероксалурия (оксалоз), тип II	Локализация: 9sep Ген: GRHR Тип: аутосомно-рецессивный OMIM 260000	Обусловлен недостаточностью глицератдегидрогеназы		Экскреция глиоксилата с мочой 90–150 мг/24 ч и D-глицериновой кислоты до 200–600 мг/24 ч (в норме и при первичной гипероксалурии в моче не определяется)	
Болезнь Леша–Нихена	Локализация: Xq26–q27.2 Ген: HPR1 Тип: X-сцепленный рецессивный OMIM 300322	Обусловлен дефицитом гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы	Гиперурикемия; уратный нефро- и уролитиаз; уместивная отсталость; хореоатетоз; судорожный синдром; подагрический артрит; смерть от ХПН во 2-ю или 3-ю декаду жизни	Совокупность клинических и биохимических данных; молекулярно-генетический анализ	См. лечение вторичной уратурии + аллопуринол + лечение неврологических нарушений
Ксантинурия, тип I	Локализация: 2p23–p22 Ген: XDH Тип: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный OMIM 278300	Замена в моче мочевой кислоты на ксантин и гипоксантин, обусловленная дефицитом активности ксантиноксидазы	Гематурия; ксантинурия; ксантиневые камни в мочевыводящих путях; отложения кристаллов гипоксантина или ксантина в мышцах; артропатия миопатия	Ксантинурия; при ограничении пуринов в пище полное отсутствие мочевой кислоты в крови и моче	Специальной диеты не существует

Таблица 7.9 (продолжение)

Дисметаболическая нефропатия	Этиология, тип наследования	Патогенез	Клиническая картина	Диагностические критерии	Лечение
Цистинурия, тип I (тип A)	Локализация: 2p16.3 Ген: SLC3A1 Тип: аутосомно-рецессивный OMIM 220100	Отсутствует транспорт цистина и диаминооксикарбоновых кислот (аргинина, лизина и орнитина) в почках и кишечнике	Задержка физического развития; наличие кристаллов цистина в моче; увеличение экскреции цистина и диаминокарбоновых аминокислот с мочой, уrolитиаз, нефролитиаз 1–3% детей; экскреция цистина с мочой в 2–4 раза больше, чем в норме (75–125 мг/г креатинина) и составляет 250 мг/г креатинина; повышенная экскреция диаминокарбоновых кислот (аргинина, лизина и орнитина) с мочой, выявляемая методом тонкослойной хроматографии или высоковольтного электрофореза	У родителей нормальная экскреция цистина с мочой (0–100 ммоль/г креатинина)	Цель терапии – снижение уровня цистина в моче ниже 250 мг/л. Диета с исключением мяса, сои, пшеницы, яиц, солей натрия. Ограничение в пище метионина до 0,7 г/24 ч в течение 3 нед. в квар-тал; ошелачивающее питье, повышенный питьевой режим; препараты D-пенициллина (30 мг/кг/24 ч в 4 приема), α-меркаптопропионил-глицин (400–800 мг/24 ч), кулпренил, мембраностабилизаторы, пиридоксин (1–3 мг/кг/24 ч), витамин A, токоферол
Цистинурия, тип II (тип B)	Локализация: 19q13.1 Ген: SLC7A9 Тип: аутосомно-рецессивный OMIM 220100	Транспорт цистина в почках снижен наполовину, транспорт диаминооксикарбоновых кислот в почках и кишечнике отсутствует	Сниженный транспорт цистина и диаминокарбоновых кислот в почках при нормальном в кишечнике	–	
Цистинурия, тип III (тип A/B)	Ген: SLC3A1 + SLC7A9 Тип: аутосомно-рецессивный OMIM 220100	Сниженный транспорт цистина и диаминокарбоновых кислот в почках при нормальном в кишечнике	Сниженный транспорт цистина и диаминокарбоновых кислот в почках при нормальном в кишечнике		

Таблица 7.9 (окончание)

Дисметаболическая нефропатия	Этиология, тип наследования	Патогенез	Клиническая картина	Диагностические критерии	Лечение
Нефротический цистиноз (синдром Абдергальдена–Кауфмана–Линьяка, семейный цистинозный диатез, болезнь накопления цистина)	Локализация: 17p13 Ген: CTNS Тип: аутосомно-рецессивный OMIM 606272 Детский тип: OMIM 219800 Ювенильный тип: OMIM 219900 Взрослый тип: OMIM 219750	Накопление цистина в различных органах вследствие недостаточности цистинредуктазы	Различают детскую форму, ювенильную форму и взрослый тип. Отмечается гипостенурия, гематурия, протейнурия, лейкоцитурия; нефроурокальциноз; задержка физического развития; вторичный синдром Фанкони; ретинопатия; фотофобия; ХПН	Отложение кристаллов цистина в радужной оболочке, роговице, конъюнктиве глаза, лейкоцитах крови	См. лечение цистинурии + цистеамин; витамин D, фосфатный буфер, ошелачивающие препараты; трансплантация почки до развития ХПН

Патогенез

Биохимической основой первичной гипероксалурии является дефект в метаболизме глиоксиловой кислоты, который приводит к повышенному синтезу и почечной экскреции солей щавелевой кислоты (оксалатов). Основной метаболический дефект заключается в усиленном биосинтезе оксалатов. Главный предшественник оксалатов – глиоксилат – подвергается преобразованию по двум метаболическим путям: I – связывание с молекулой α -кетоглутаровой кислоты, в результате чего образуется 2-окси-3-гидроксиадипиновая кислота; II – превращение в гликолевую (оксиуксусную) кислоту.

Первая реакция катализируется ферментом α -кетоглутарат-глиоксилат-карбоксилазой, кофактором которой, по-видимому, является тиаминпирофосфат; реакция требует присутствия ионов магния. Первый тип первичной гипероксалурии обусловлен генетически детерминированной недостаточностью именно этого фермента. Второй путь обмена глиоксилата – переход в гликолат – представлен обратимой реакцией. Ключевым ферментом в этой реакции является глицератдегидрогеназа, обеспечивающая переход глиоксилата в гликолат. Последний при втором типе первичной гипероксалурии в моче не обнаруживается, зато в ней определяются значительные количества α -глицериновой кислоты. Эти две формы имеют идентичные клинические проявления и дифференцируются с помощью биохимических методов.

Клиническая картина

Клинически I и II типы первичной гипероксалурии не различимы. Начальные симптомы болезни обнаруживаются в раннем возрасте. Мальчики болеют несколько чаще девочек (1,3:1). Клиническая картина определяется наличием оксалатно-кальциевого нефролитиаза с типичными почечными коликами или массивной гематурией. Реже выделяются с мочой небольшие камни, песок. У всех больных имеется гематурия, обусловленная развитием интерстициального нефрита, которая иногда достигает степени макрогематурии.

Большинство детей в отсутствие ХПН развиваются удовлетворительно. Иногда признаки уремии могут быть первым клиническим проявлением болезни. У таких больных отмечаются задержка роста и симптомы вторичного почечного тубулярного ацидоза (ПТА). В 90% случаев симптомы болезни появляются до 10 лет. Более 80% пациентов умирают от ХПН в возрасте до 20 лет. При первичной гипероксалурии концентрация оксалатов повышена как в крови, так и в моче, поэтому клиренс их не отличается существенно от такового у здоровых людей. Диагноз при жизни основывается на выявлении резко повышенной экскреции оксалатов с мочой, которая составляет в среднем 240 мг (2650 мкм) за 24 ч на 1,73 м² поверхности тела. Обычные анализы мочи мало информативны, хотя кристаллы оксалата кальция обязательно присутствуют у больных

с гипероксалурией; этот симптом для первичной гипероксалурии неспецифичен.

Рентгенологические признаки первичной гипероксалурии – нефро- и уролитиаз. Тени оксалатов кальция могут выявляться в просвете лоханки почек и в почечной паренхиме. В уремической фазе болезни развивается вторичный гиперпаратиреоз, что ведет к рентгенологическим изменениям в костях, как и при других формах почечной остеоидистрофии.

Морфологические исследования выявляют нефролитиаз, гидронефроз, пиелонефрит. В ряде случаев признаки нефролитиаза отсутствуют. Микроскопически отмечается интерстициальный фиброз и интерстициальный нефрит, встречаются кристаллы разных размеров и формы, в основном в проксимальных извитых канальцах.

Внепочечные депозиты оксалатов кальция варьируют по локализации и количеству. В основном кристаллы встречаются в головном мозге, костях и хрящах, часто в стенках вен, артерий, иногда в легких, лимфатических узлах, щитовидной железе, селезенке, вилочковой железе, надпочечниках, поджелудочной и паращитовидной железах. Форма кристаллов округлая, шаровидная или ромбовидная, и на разрезе они подобны розеткам с радиальной исчерченностью. Кристаллы слегка желтоваты и имеют двойную рефракцию в поляризованном свете, гематоксилин-эозином и по Ван Коссу не окрашиваются.

Диагностика

Диагноз первичной гипероксалурии в основном устанавливается при выявлении повышенной экскреции с мочой оксалатов – 100–400 мг (1110–4440 мкмоль/24 ч/1,73 м²).

Типы первичной гипероксалурии дифференцируются на основе биохимического анализа мочи:

- I тип – с мочой выделяется значительное количество гликолата – до 100 мг/сут. (норма 15–16 мг/24 ч);
- II тип – повышение экскреции глиоксилата – 90–150 мг/24 ч и D-глицериновой кислоты до 200–600 мг/24 ч; последняя в норме и при первичной гипероксалурии в моче не определяется.

Лечение

Основой лечения первичной гипероксалурии являются меры, направленные на снижение синтеза и экскреции оксалатов, а также на предупреждение образования оксалатно-кальциевых камней. Оба метода дают определенный эффект, но пока нет сведений о длительном влиянии их на течение и прогноз заболевания.

Показано ингибирующее действие ионов различных металлов, в частности магния, на образование мочевых камней, причем используются небольшие дозы окиси магния (0,15–0,2 г в день), так как большие количества могут привести к образованию в мочевом пузыре магний-фосфатных

камней. Больным с первичной гипероксалурией рекомендуется введение больших доз витамина В₆ (до 400 мг в день) в течение 1–3 мес. – улучшается трансаминирование глиоксилата в глицин.

Уменьшение содержания кальция в диете эффекта не дает. Применяется ортофосфат, его действие, возможно, связано со снижением концентрации кальция в моче, повышением экскреции неорганических пирофосфатов, уменьшающих степень кристаллообразования в моче. Кроме того, при первичной гипероксалурии также эффективны синтетические аналоги неорганических пирофосфатов. К таким соединениям относится ксидифон и другие бисфосфонаты. Ксидифон применяют в виде 2% раствора в дозе 10–20 мг/кг массы тела за 30 мин до еды курсами продолжительностью 1–3 мес.

Вторичные гипероксалурии

Патогенез

Большинство оксалатов, выводимых с мочой, образуется из аминокислот – серина, глицина, оксипролина, частично из аскорбиновой кислоты; незначительное количество поступает из кишечника при приеме с пищей оксалогенных продуктов (морковь, шпинат, помидоры, шоколад, кофе и др.). Повышение синтеза оксалатов (кроме наследственной патологии обмена) может быть связано с избыточным образованием в организме их предшественников, дефицитом пиридоксина, отравлением этиленгликолем (может быть при подагре, после операций на кишечнике).

Причинами могут быть ишемия почек, активизация эндогенных или появление бактериальных фосфолипаз, воздействие мембранотоксических соединений и образование токсических форм кислорода (кислород с неспаренным электроном, супероксиданион, гидроксильный радикал). Это приводит к мембранопатологическим процессам (активация фосфолипаз, распад фосфолипидов и т.д.), влекущим за собой гипероксалурию.

Избыточное всасывание оксалата в кишечнике при употреблении продуктов, содержащих большие количества щавелевой кислоты (ревень, шпинат, шоколад, крепкий чай и др.), может возникать при рационе с увеличенным содержанием предшественников оксалата, таких как аскорбиновая кислота и этиленгликоль, либо при авитаминозе В₆ (ввиду недостаточности пиридоксина – кофактора, участвующего в превращении глиоксилата в глицин). Приобретенной гипероксалурии способствуют нарушения функции ЖКТ, сопровождающиеся усиленным всасыванием оксалата. Они возникают при региональном энтерите, синдроме слепой кишки, хроническом панкреатите, хроническом гастрите, неотропическом спру, а также после панкреоэктомии или резекции части кишки. Этот тип гипероксалурии также развивается при хирургических вмешательствах, связанных с созданием желудочно-кишечного обхода, когда при интактной толстой кишке создаются условия для движения пищи в обход дистального отдела тонкой

кишки и наблюдается избыточное всасывание оксалатов, поступивших с пищей. У таких пациентов развивается стеаторея и затем гипероксалурия. Эти нарушения обусловлены повышением содержания в толстой кишке жирных кислот. Присоединяя ионы кальция, жирные кислоты образуют нерастворимые мыла, а часть оксалатов в виде свободных ионов всасывается в кровь и далее в избытке поступает в мочу. Следует отметить, что жирные и желчные кислоты увеличивают проницаемость толстой кишки для органических веществ, подобных оксалату.

Имеется ряд других факторов, благоприятствующих энтерической гипероксалурии. К ним относятся:

1. Связанное с диареей уменьшение диуреза.
2. Снижение ионной силы мочи вследствие предшествующей повышенной экскреции с мочой одновалентных ионов.
3. Уменьшение выделения почкой ионов магния из-за снижения их всасывания в кишечнике.
4. Метаболический ацидоз, обусловленный потерей бикарбонатов кишечником.
5. Дефицит бактерий *Oxalobacter formigenes*, синтезирующих фермент, метаболизирующий оксалаты.

Клиническая картина

Основными жалобами являются абдоминальный синдром, снижение аппетита, потливость, снижение диуреза при отсутствии отеков. У ряда детей отмечаются дизурические расстройства, чаще в виде энуреза, и макроскопически видимое выделение с мочой кристаллов солей. Наряду с этим могут определяться ограничение приема жидкости, несколько реже – ожирение, признаки вегетососудистой дистонии в виде головокружения, артериальной гипотонии и (значительно реже) гипертензии.

Вторичная гипероксалурия нередко бывает причиной развития интерстициального нефрита другой этиологии, в связи с чем в младших возрастных группах ведущим признаком является гематурия, а у детей школьного возраста отмечено нарастание сочетаний гематурии с протеинурией или лейкоцитурией. Максимально выраженные изменения мочевого осадка сочетаются с обнаружением крупных (более 12 мкм) кристаллов и агрегатов оксалата кальция, а также с проявлениями сопутствующей вторичной инфекции мочевыводящих путей. Возможно развитие асептического воспалительного процесса в почечной ткани в результате повреждающего действия нерастворимых в воде кристаллов. Таким образом, по мере увеличения возраста детей чаще наблюдается формирование смешанного мочевого синдрома, а присоединение бактериальной инфекции может осложнять течение оксалатной нефропатии и быть одной из причин прогрессирования патологического процесса.

Диагностика

Диагностика вторичной оксалурии основана на общих диагностических мероприятиях, используемых при заболеваниях ОМС. Однако, учитывая вторичный характер оксалурии на фоне поражения ЖКТ, необходимо провести комплекс обследований, направленных на изучение патологии со стороны ЖКТ: эзофагогастродуоденоскопия, УЗИ брюшной полости, почек, мочевого пузыря, копрологическое исследование, определение микробиоценоза кала и т.д. При биохимическом исследовании мочи для определения суточной экскреции оксалатов следует помнить, что у здоровых детей в осенний период (ноябрь) экскреция оксалатов с мочой почти в 2 раза выше, чем весной (май): $444,1 \pm 26,4$ и $264,0 \pm 20,0$ мкмоль/сут./ $1,73 \text{ м}^2$ поверхности тела или $9,7-5,4$ мкмоль/кг массы тела, соответственно, и экскреция такого предшественника оксалатов, как этаноламин, выше в тот же период, когда регистрируется усиленная экскреция оксалатов: $560,0 \pm 210,0$ и $252,0 \pm 79,0$ мкмоль/сут./ $1,73 \text{ м}^2$.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика проводится с другими обменными нефропатиями, прежде всего с первичным оксалозом (см. табл. 7.9).

Лечение (табл. 7.10–7.12).

- Антиоксалурическая диета (табл. 7.10) длительно + картофельно-капустная диета курсами в течение 2–3 нед. (табл. 7.11).
- Повышенный питьевой режим (2 л на $1,73 \text{ м}^2$ поверхности тела).
- Мембраностабилизаторы (Ксидифон, Димефосфон, Эссенциале) (табл. 7.12).
- Антиоксиданты (витамины А, Е, В₆).
- Препараты магния (Натурал Калм, Магне В₆).
- Фитотерапия (Цистон).

Диспансерное наблюдение и профилактика

Диспансерное наблюдение включает в себя ежегодное обследование по плану. При необходимости биохимическое исследование мочи проводят 1 раз в 3–6 мес. Основные профилактические мероприятия направлены на сбалансированное питание ребенка и профилактику осложнений, к которым относятся инфекции ОМС, мочекаменная болезнь.

Прогноз

Прогноз, как правило, благоприятный, но при развитии осложнений зависит от их течения. Прогрессирование дисметаболической нефропатии с кристаллурией может привести к развитию абактериального интерстициального нефрита. Возможны наслоение инфекции и развитие пиелонефрита. Выраженные метаболические расстройства могут обусловить возникновение мочекаменной болезни, причем даже в первые годы жизни. В других случаях заболевание чаще выявляется случайно.

Таблица 7.10. Антиоксалурическая (капустно-картофельная) диета

Прием пищи	День недели						
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й
Завтрак	Отварной картофель в сметане. Хлеб белый с маслом. Напиток из кураги	Каша гречневая. Хлеб белый с маслом. Напиток из абрикосов	Пшеничная каша. Хлеб белый с маслом. Напиток из груш	Тушеная капуста. Хлеб белый с маслом. Груши	Геркулесовая каша. Хлеб белый с маслом. Компот из кураги	Тушеный картофель со сметаной. Хлеб белый с маслом. Груши	Тушеная капуста. Хлеб белый с маслом. Напиток из кураги
Обед	Суп вегетарианский. Рулет мясной с картофелем. Хлеб черный	Щи вегетарианские. Бефстроганов с картофелем. Хлеб черный. Яблоки	Щи вегетарианские. Котлеты мясные с картофелем. Хлеб черный. Яблоки	Суп рисовый вегетарианский. Суфле мясное с тушеным картофелем. Хлеб черный. Арбуз	Щи вегетарианские. Мясной фарш с картофелем. Хлеб черный. Арбуз	Суп картофельный. Голубцы с мясом. Хлеб черный. Арбуз	Щи вегетарианские. Рулет мясной с картофелем. Хлеб черный. Арбуз
Полдник	Картофель печеный. Напиток из яблок	Тушеный картофель с мясом. Напиток из яблок	Картофель печеный. Яблоки	Отварной картофель со сметанным соусом	Картофель печеный. Яблоки	Картофель печеный. Яблоки	Картофель печеный. Яблоки
Ужин	Капустные котлеты со сметаной. Хлеб белый с маслом. Напиток из груш	Картофельные котлеты со сметаной. Хлеб белый с маслом. Напиток из груш	Капустная запеканка. Хлеб белый с маслом. Компот из яблок	Капустные котлеты со сметаной. Хлеб белый с маслом. Напиток из груш	Картофельные котлеты со сметаной. Хлеб белый с маслом. Напиток из груш	Капустная запеканка. Хлеб белый с маслом. Компот из яблок	Картофельные котлеты со сметаной. Хлеб белый с маслом. Напиток из груш

Таблица 7.11. Варианты диет при различных метаболических нарушениях

	Оксалурия	Уратурия	Фосфатурия
Исключить	Щавель, петрушку, салат, шпинат, зеленый лук, ревень, свеклу, редис, фасоль, сельдерей, какао, шоколад, крепкий чай, яблоки антоновские, землянику, чернику, вишню, черную смородину, виноград, бруснику, лимон, шиповник, витамин С и препараты кальция	Жареное мясо, мясо курицы, печень, почки, мозги, сельдь, сардины, паштет, шпроты, мясные бульоны, какао, орехи, шоколад, бобы, горох, чечевицу, фасоль	Творог, сыр, простоквашу, коровье молоко, яичный желток, винные ягоды, землянику, пряности, приправы, грибы, орехи, какао, витамины групп А, D, аспирин
Ограничить	Помидоры, соленья, творог, молоко	Продукты, содержащие много поваренной соли	Картофель, фрукты, ягоды, корневые и зеленые овощи
Рекомендовано	Баклажаны, грибы, капуста, огурцы, тыква, яблоки, груши, абрикосы, дыни, арбузы, клюква, картофель, горох, чернослив, курага, каши (гречневая, пшеничная, овсяная), пекарские дрожжи, отварное мясо, свежее свиное сало, растительное и сливочное масло, сметана	Молочно-растительная диета, яйца, лимоны, арбузы, дыни, брусника, клюква, барбарис, земляника, крыжовник, груши, облепиха, мясо и рыба только в отварном виде	Хлеб всех сортов, супы на мясном и рыбном бульонах, мясо, рыба, ветчина, колбасы, горох, фасоль, спаржа, брюссельская капуста, макаронные изделия, рис, пшено, гречка, манка
Для повышения диуреза	Питье от 500–700 мл/24 ч (до 7 лет), 1 л/24 ч (от 7 до 10 лет), 1–1,2 л/24 ч (старше 10 лет); отвары сухофруктов, трав: зверобой, крапива, толокнянка, тысячелистник	Питье от 500–700 мл/24 ч (до 7 лет), 1 л/24 ч (от 7 до 10 лет), 1–1,2 л/24 ч (старше 10 лет); отвары сухофруктов, клюквенный и брусничный морсы, травы: мята, зверобой, листья земляники, клевер, мать-и-мачеха, лист брусники	Питье от 500–700 мл/24 ч (до 7 лет), 1 л/24 ч (от 7 до 10 лет), 1–1,2 л/24 ч (старше 10 лет); отвар из пшеничных отрубей, клюквенный и брусничный морсы, настой шиповника, травы: укроп, кукурузные рыльца, зеленый чай
Минеральная вода	«Смирновская», «Славяновская», «Боржом», дегазированные, 5 мл/кг/24 ч за 15–20 мин до еды	«Джермук», «Истису», «Боржом», дегазированные, 5 мл/кг/24 ч за 15–20 мин до еды	«Арзни», «Нарзан», дегазированные, 5 мл/кг/24 ч за 15–20 мин до еды

Таблица 7.12. Основные лечебно-профилактические средства на различных стадиях дисметаболической нефропатии с оксалатно-кальциевой кристаллурией

Лечебные и диетические средства	Дозы, период и длительность приема	
	Оксалатный диатез	ТИН метаболического генеза
Антиоксалурическая диета	По 6 нед. весной и осенью	6 нед. ежеквартально или 3 нед. с 3-недельными перерывами
Питьевой режим	2 л/1,73 м ² /24 ч	2 л/1,73 м ² /24 ч
Минеральные воды: 3–5 мл/кг/24 ч «Бжни», «Нафтуса», «Славяновская», «Смирновская»	3–4 нед. весной и осенью	6 нед. ежеквартально
Витамин В ₆ : 1–3 мг/кг/24 ч	3–4 нед. весной и осенью	3–4 нед. ежеквартально
Витамин А: 1000 ЕД/год жизни/24 ч	2–3 нед. весной и осенью	2–3 нед. ежеквартально
Витамин Е: 1–1,5 мг/кг/24 ч (не более 15 мг/24 ч)	2–3 нед. весной и осенью	2–3 нед. ежеквартально
Оксид магния: до 7 лет – 100 мг/24 ч в 2 приема; 7–10 лет – 150 мг/24 ч в 3 приема; старше 10 лет – 200 мг/24 ч в 2 приема	2–3 нед. весной и осенью	3–4 нед. ежеквартально
Натурал Калм до 10 лет – 1/4 чайной ложки в 1 прием, старше 10 лет – 1/2–1 чайная ложка в 1–2 приема	2–3 нед. весной и осенью	3–4 нед. ежеквартально
Димефосфон 15% 1 мл на каждые 5 кг веса в 3 приема или	–	3–4 нед. ежеквартально
Ксидифон 2% 10 мг/кг/24 ч в 3 приема	–	3–4 нед. ежеквартально
Цистон по 1 табл. 2–3 раза в день	2–3 нед. весной и осенью	3–4 нед. ежеквартально
Фитолизин по 1/4–1 чайной ложке 2–3 раза в день	2–3 нед. весной и осенью	3–4 нед. ежеквартально
Сборы трав (не более трех)	2–3 нед. весной и осенью	3–4 нед. ежеквартально

Урикозурические нефропатии

Урикозурические нефропатии – патология почек, возникающая при нарушении обмена пуринов или при так называемом мочекишлом диатезе, когда поражение почек обусловлено избыточным поступлением в них уратов. К этой же группе заболеваний относится и патология почек при ксантинурии (см. табл. 7.9).

Урикозурические нефропатии могут быть первичными и вторичными в зависимости от причины усиления биосинтеза мочевой кислоты в организме:

- первичная нефропатия – наследственно обусловленный дефект метаболизма мочевой кислоты (подагра, синдром Леша–Нихена) (см. табл. 7.9);
- вторичная – при миелопролиферативной болезни, хронической гемолитической анемии, алкоголизме и лекарственной терапии (как осложнение других заболеваний).

Патогенез

В патогенезе играет роль дефект различных ферментативных систем (дефицит глюкозо-6-фосфатазы, гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы (частичный и полный) и повышение каталитической активности фосфорибозил-пирофосфатсинтетазы). При всех этих дефектах резко повышена продукция пуриновых оснований, что обуславливает высокий уровень 5-фосфорибозил-1-пирофосфата в клетках и ускоряет цепь реакций дегградации пуринов.

Клиническая картина

Почки, как орган, ответственный за элиминацию мочевой кислоты, при гиперурикемии и гиперурикозурии страдают рано. В основе уратной нефропатии лежит неиммунный диффузный интерстициальный процесс, связанный с накоплением уратов в прилегающей к собирательным трубочкам интерстициальной ткани. Клинические проявления уратных нефропатий отличаются скудностью и обнаруживаются значительно реже по сравнению с морфологическими признаками, с чем и связана малая изученность этой патологии на ранних стадиях и трудности диагностики.

Уратурия как причина поражения почек выявляется у 14–26% больных. Уратные нефропатии (интерстициальный нефрит на фоне уратурии) представляют собой хронически протекающие заболевания, характеризующиеся умеренной протеинурией, микрогематурией и мочекишлой кристаллурией. Результаты обследования детей с уратурией и их родственников выявили обменные нарушения, носящие семейный характер. Очень информативным оказался анализ родословных, позволивший выявить определенный спектр почечной и внепочечной патологии среди родственников. Так, развитие уратной нефропатии на фоне ожирения, гиперлипидемии, инсулин-рети-

стентного СД рассматривается как клиническое проявление метаболического синдрома, который носит семейный характер. Первые проявления синдрома уже отмечаются в подростковом возрасте. Другая причина развития гиперурикозурии – медикаментозная (диуретики, анальгетики, цитостатики). Экскреция мочевой кислоты с мочой считается превышающей норму при ее уровне более 1 мг/мл, когда возникает опасность камнеобразования и повреждения интерстициальной ткани почек и сосудов. Стоит отметить, что образование уратных камней напрямую зависит от pH мочи, ощелачивание мочи может привести к растворению уратных камней, что активно используется при лечении.

Основные клинические критерии уратной нефропатии:

- отягощенный семейный анамнез по мочекаменной, желчнокаменной болезни, заболеваниям ЖКТ, аллергиям;
- олигурия (особенно в период летнего зноя, суточный диурез падает до 300–400 мл);
- присутствие в моче густого осадка кирпичного цвета;
- макрогематурия (возможна);
- дизурические расстройства;
- снижение аппетита;
- абдоминальный синдром (рецидивирующие боли в животе);
- боли в пояснице, почечная колика (уролитиаз у 5–41%);
- клинические проявления подагры (в тяжелых случаях).

Диагностика

Диагностические мероприятия включают:

- общий анализ мочи (анализ мочи по Нечипоренко);
- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови и мочи;
- определение СКФ;
- исследование антикристаллообразующей способности мочи;
- посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам;
- исследование ритма мочеиспусканий;
- УЗИ брюшной полости, почек и мочевого пузыря;
- экскреторную урографию (при подозрении на конкременты, анатомические аномалии).

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика проводится с другими обменными нефропатиями, прежде всего с подагрой, синдромом Леша–Нихена (см. табл. 7.9).

Лечение

- антиуратурическая диета длительно (см. табл. 7.11);
- повышенный питьевой режим (2 л на 1,73 м² поверхности тела);

- минеральные ошелачивающие воды курсами;
- мембраностабилизаторы (Ксидифон, Димефосфон, Эссенциале) (табл. 7.10);
- антиоксиданты (витамины А, Е, В₆);
- цитратные смеси: Уралит-У; Маргулит; Блемарен;
- фитотерапия (Цистон);
- в тяжелых случаях используются колхицин, аллопуринол и оротовая кислота.

Диетотерапия занимает важное место при лечении заболеваний, обусловленных нарушением обмена пуринов. Запрещается включать в рацион следующие продукты: кофе, какао, шоколад, орехи, грибы, бобы, жареное мясо, птицу, мясные и рыбные консервы, маринады, копчености, субпродукты, шпроты, сардины, паштеты, бананы, мед, красное вино.

Разрешается в ограниченном количестве мясо (предпочтительно вареная телятина не чаще 3 раз в неделю), язык, свинина, рыба (карп, судак, семга, треска), соль, хлеб, баклажаны, желток, черника, земляника, малина, абрикосы, сливы, виноград.

Рекомендуется употребление молочных и растительных продуктов, круп, лимонов.

Желательно регулярно проводить разгрузочные дни: фруктовые, картофельные, молочнокислые, употреблять щелочные минеральные воды. Показан повышенный питьевой режим.

Диспансерное наблюдение и профилактика

Диспансерное наблюдение включает в себя ежегодное обследование по плану, представленному выше (см. раздел «Тубулоинтерстициальный нефрит»). При необходимости биохимическое исследование мочи проводят 1 раз в 3–6 мес.

Основные профилактические мероприятия направлены на сбалансированное питание ребенка и профилактику осложнений.

Осложнения:

- инфекция мочевой системы (ИМС);
- мочекаменная болезнь.

Прогноз

Прогноз, как правило, благоприятный, но при развитии осложнений зависит от их течения.

Цистинурия

Цистинурия – наследственное заболевание, обусловленное нарушением мембранного транспорта цистина и диаминокислот – аргинина, лизина и орнитина (см. табл. 7.9).

Диагноз цистинурии может быть заподозрен у любого пациента при наличии в анамнезе камней в почках, с текущими явлениями уролитиаза, отягощенного семейным анамнезом по мочекаменной болезни и специфическим янтарным окрасом камней.

Этиология и патогенез

Цистинурия наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Существуют полные и неполные рецессивные формы заболевания. У родителей, гетерозиготных по полностью рецессивному гену, клинических и биохимических признаков болезни не обнаруживается, у гетерозигот, имеющих не полностью рецессивный ген, отмечается увеличение почечной экскреции цистина и диаминомонокарбоновых аминокислот, однако она остается более низкой, чем у гомозигот. Существование нескольких фенотипических форм цистинурии определяется, по-видимому, множественным аллелизмом.

Развитие цистинурии связано с повышением концентрации цистина в первичной моче, тогда как увеличение содержания в ней диаминомонокарбоновых аминокислот патогенетического значения не имеет. В физиологических условиях цистин фильтруется в клубочковом аппарате почек и почти 90% его реабсорбируется в почечных канальцах благодаря деятельности активной транспортной системы. При этом его почечный клиренс не превышает 2 мл/мин.

Мутантный ген в гомозиготном состоянии обуславливает бездействие мембранных транспортных систем, в результате этого реабсорбция цистина и/или диаминомонокарбоновых кислот прекращается. При этом клиренс цистина может быть равным клиренсу инулина – эталона клубочковой почечной фильтрации (в среднем 127 мл/мин) или превышать его.

Цистин плохо растворим в воде (концентрация насыщенного раствора цистина при pH, равном 7,0, составляет не более 400 мг/л). Превышение этого порога ведет к выпадению кристаллов цистина в осадок и образованию конкрементов. Выведение цистина с мочой у больных достигает 250 мг на 1 г креатинина в сутки и более (в норме 75–125 мг на 1 г креатинина в сутки). При изучении транспорта цистина и диаминомонокарбоновых аминокислот в почках, ставшем возможным благодаря разработке J.W.Foreman (1981) техники выделения изолированных мембран проксимальных почечных канальцев и получения мембранных везикул, было установлено существование двух транспортных систем (I и II) для цистина и двух (II и III) – для диаминомонокарбоновых аминокислот.

Оказалось, что цистин и диаминомонокарбоновые аминокислоты имеют как самостоятельные, так и одну общую (II) транспортную систему. Раздельные транспортные системы располагаются в базолатеральных (боковых) мембранах канальцев, общая – в люминальной (обращенной в просвет канальца). При классической цистинурии страдает общая транспортная система люминальной мембраны, чем объясняется повышение почечной экскреции всех четырех аминокислот.

Однако вследствие генной мутации может оказаться выключенной лишь специфичная для цистина транспортная система, что проявляется изолированной цистинурией. Раздельные транспортные системы цистина (I) и диаминомонокарбоновых кислот (III) обеспечивают в основном метаболические потребности самой клетки. При дефекте общей (II) транспортной системы аккумулярованный в клетке цистин выходит в просвет канальцев, создавая видимость канальцевой секреции цистина, при этом его клиренс превышает величину клубочковой почечной фильтрации.

В настоящее время выделяют три генотипических варианта цистинурии, различающихся по степени нарушения всасывания в кишечнике и величине экскреции с мочой цистина и диаминомонокарбоновых кислот:

- I тип характеризуется отсутствием транспорта цистина и диаминомонокарбоновых аминокислот в кишечнике и почках;
- II тип – снижением (до 50%) транспорта цистина в почках и полным отсутствием транспорта диаминомонокарбоновых аминокислот в почках и кишечнике;
- III тип – снижением транспорта всех перечисленных аминокислот в почках при нормальном их всасывании в кишечнике.

У гетерозигот I типа почечная экскреция цистина нормальная, у гетерозигот II и III типа отмечается повышение экскреции цистина и других диаминомонокарбоновых аминокислот. Существование различных типов цистинурии связывают с аллельными мутациями одного гена.

Патологическая анатомия

Патологоанатомическая картина характеризуется главным образом воспалительными изменениями почек по типу интерстициального нефрита, пиелонефрита, почечнокаменной болезни.

Клинические проявления

Клиническая картина цистинурии может проявиться в любом возрасте, чаще в 10–20 лет. Основными признаками болезни являются почечная колика, нарушения уродинамики вследствие обструкции мочевыводящих путей и пиелонефрит.

Позже развивается АГ, ХПН.

У отдельных детей имеется отставание в физическом развитии, что обусловлено потерей организмом незаменимых аминокислот.

Диагностика

В каждом случае почечнокаменной болезни у ребенка необходимо исключить цистинурию. При этом используют цианид-нитропруссидный или йод-азидный тесты, а также микроскопическое исследование мочевого осадка с целью обнаружения кристаллов цистина.

При положительных результатах проводится количественное определение цистина в моче методами тонкослойной хроматографии, высоковольтного электрофореза или с помощью хроматографии на ионообменных смолах.

Лечение

Лечение заключается в назначении большого количества жидкости (2 л/сут. и более), диеты с ограничением серосодержащих белков и включением продуктов, ощелачивающих мочу. С этой целью используют картофельную диету, которая наряду с приготовленным разными способами картофелем включает овощные супы, пироги с вареньем и капустой, сливочное и растительные масла, фрукты, сладости.

Количество метионина (предшественника цистина), поступающего с пищей (творог, сыры, кисломолочные продукты, мясо, рыба, яйца, бобовые), при этом ограничивается до 0,7 г/сут. Однако в связи с тем, что длительное ограничение этой незаменимой аминокислоты небезразлично для растущего организма, такая диета назначается не более чем на 3–4 нед., после чего больные получают обычное питание, но с исключением творога, рыбы, яиц.

Назначают гидрокарбонат натрия, цитратные смеси, Диакарб, Гипотиазид. Почечную экскрецию цистина удается снизить с помощью глутамин и диеты с ограничением поваренной соли. С целью повышения растворимости цистина применяют пеницилламин по 1–2 г/сут. В связи с тем, что у многих больных при введении препарата развиваются аллергические реакции, артралгии, в некоторых случаях нефротический синдром и др., лечение рекомендуется начинать с малых доз (0,1–0,2 г/сут.), постепенно увеличивая количество вводимого препарата.

В связи с вступлением пеницилламина в химическую реакцию с пиридоксаль-5-фосфатом и инаktivированием последнего необходимо дополнительно назначать пиридоксин. В последние годы используют менее токсичный N-ацетил-D-пеницилламин. Если данное лечение не приносит ожидаемых результатов, тогда применяются такие препараты, как тiopронин и каптоприл. Они также предотвращают превращение цистина в цистин. Стоит отметить, что, несмотря на то что пеницилламин является наиболее доступным средством терапии цистинурии, при его применении возможно развитие осложнений. Тiopронин (детям старше 9 лет: начальная доза 15 мг/кг/сут. в 3 приема, дозу подбирают с учетом уровня цистина в моче) более эффективен и не вызывает такое количество осложнений. Каптоприл (0,3–1,5 мг/кг) дает меньшее число побочных эффектов, но является наименее эффективным из трех препаратов. При возникновении обструкции мочевыводящих путей прибегают к оперативному вмешательству.

Прогноз

Прогноз, как правило, благоприятный, ухудшается при появлении ПН.

Фосфатурия

Различают:

- первичную, или истинную, фосфатурию (при заболеваниях ЦНС);
- вторичную фосфатурию (при нарушениях кальциевого обмена, в составе смешанных камней).

Патогенез

Увеличение почечной экскреции фосфатов наблюдается при первичном и вторичном гиперпаратиреозе, тубулопатиях, диуретической фазе острого канальцевого некроза, после трансплантации почек, а также при некоторых состояниях, обусловленных нарушением метаболизма витамина D. При первичном гиперпаратиреозе высокий уровень паратгормона приводит к выраженному снижению реабсорбции фосфатов почками с развитием гипофосфатемии и гиперкальциемии. Вторичный гиперпаратиреоз чаще наблюдается при заболеваниях ЖКТ, сопровождающихся нарушением всасывания кальция и фосфора с последующими гипокальциемией, гипофосфатемией и вторичным усилением экскреции паратгормона. Именно повышение уровня паратгормона приводит к выраженной фосфатурии и усилению гипофосфатемии.

Клиническая картина

Клинические проявления заболевания неспецифичны и зависят от основного заболевания, приведшего к развитию нарушения реабсорбции фосфатов типа фосфатурии и сопутствующих заболеваний.

В моче выявляются трипельфосфаты, фосфат кальция или струвитные соли. Наиболее часто определяется щелочная реакция мочи. При формировании мочевого камня на первый план чаще всего выходит картина калькулезного пиелонефрита, нередко сопровождающаяся клинической картиной почечной колики.

Диагностические мероприятия, дифференциальная диагностика, профилактика и осложнения аналогичны таковым при других обменных нефропатиях.

Лечение

Рекомендуется:

- диетотерапия (см. табл. 7.11);
- повышенный питьевой режим (2 л на 1,73 м² поверхности тела);
- минеральные воды курсами;
- Алмагель (Фосфалюгель) курсами по 10 дней в месяц (для снижения фосфатурии, а также при сочетании ее с кальциурией);
- курсы гипотиозида 1–2 мг/кг;

- мембраностабилизаторы (Ксидифон, Димефосфон, Эссенциале) (см. табл. 7.12);
- антиоксиданты (витамины А, Е, В₆);
- препараты магния (Натурал Калм, Магне В₆);
- фитотерапия (Цистон).

Тубулопатии

А.В.Малкоч, М.С.Молчанова

Тубулопатии – многочисленная гетерогенная группа заболеваний, обусловленных стойкими нарушениями мембранного транспорта различных веществ в почечных канальцах.

В зависимости от их причин выделяют первичные (наследственные) и вторичные тубулопатии (наследственные и приобретенные).

Канальцы почек выполняют многообразные функции: реабсорбция и секреция различных веществ, поддержание водного гомеостаза, регуляция кислотно-основного состояния, регуляция фосфорно-кальциевого обмена и др., поэтому проявления тубулопатий разнообразны, и клинически они могут протекать как в виде тяжелых заболеваний с серьезным прогнозом, так и в виде легких, не угрожающих жизни расстройств.

По мере развития генетических и молекулярных методов уточняются причины заболеваний, выделяются их новые формы. Этим объясняется отсутствие на сегодняшний день общепринятой классификации тубулопатий. Наиболее удобной является классификация тубулопатий по ведущему синдрому (табл. 7.13).

Код по МКБ-10:

N25 Нарушения, развивающиеся в результате дисфункции почечных канальцев:

- N25.0 Почечная остео дистрофия.
- N25.1 Нефрогенный несахарный диабет.
- N25.8 Другие нарушения, обусловленные дисфункцией почечных канальцев.
- N25.9 Нарушение функции почечных канальцев уточненное.

Почечная гликозурия

Почечная гликозурия – наследственное заболевание, обусловленное снижением реабсорбции глюкозы в проксимальном отделе канальцев почки, проявляющееся гликозурией без гипергликемии. Частота его составляет 2–3:10 000.

Выделяют 2 формы заболевания: семейную идиопатическую (первичную) и симптоматическую (вторичную).

Таблица 7.13. Классификация тубулопатий в зависимости от ведущих синдромов

Ведущий синдром	Первичные тубулопатии	Вторичные тубулопатии
Почечные остеопатии (рахитоподобный синдром)	Фосфат-диабет, витамин-D-зависимый рахит, витамин-D-резистентный рахит	Гипофосфатазия, целиакия, псевдогипопаратиреоз, первичный гиперпаратиреоз
Полиурия и рахитоподобный синдром	Болезнь де Тони–Дебре–Фанкони, ПТА I и II типов	Тирозинемия, ХПН, галактоземия, Лоу синдром, цистиноз, синдром Фанкони при наследственных болезнях
Нефролитиаз и нефрокальциноз	ПТА I и III типов, иминоглицинурия, глицинурия, цистинурия, синдром Барттера I и II типов	Оксалоз и вторичная гипероксалурия, ксантинурия, синдром Леша–Нихена, гиперкальциурия семейная с мочекаменной болезнью, гиперурагурия, уратный нефролитиаз
Метаболический почечный алкалоз и гипокалиемия	Синдромы Барттера, Гительмана, Лиддла	Вторичные синдромы Барттера и Гительмана
Полиурия	Почечная гликозурия, почечный несахарный диабет, почечный солевой диабет, ПТА I–III типа, синдром Барттера, синдром Гительмана, болезнь де Тони–Дебре–Фанкони	Нефронофтиз Фанкони, пиелонефрит, цистиноз, тирозинемия, ХПН, ПТА IV типа
Метаболический или гиперхлоремический почечный ацидоз	Болезнь де Тони–Дебре–Фанкони, ПТА I–IV типа, псевдогипоальдостеронизм, витамин-D-зависимый рахит	Синдром Фанкони при наследственных болезнях
Гиперкалиемия	Псевдогипоальдостеронизм, транзиторный ПТА IV типа	Почечный тубулярный ацидоз IV типа
Гипокалиемия	Синдромы Барттера, Гительмана, Лиддла	Вторичные синдромы Барттера и Гительмана, гиперальдостеронизм
Гипомагниемия	Синдром Гительмана	Вторичный синдром Гительмана
Нефролитиаз и нефрокальциноз	ПТА I и III типа, болезнь де Тони–Дебре–Фанкони, иминоглицинурия, глицинурия, цистинурия, синдром Барттера I и II типов	Оксалоз и вторичная гипероксалурия, ксантинурия, синдром Леша–Нихена
АГ	Синдром Лиддла	Гиперальдостеронизм

Патогенез

Первичная ренальная гликозурия развивается в результате изолированного нарушения транспорта глюкозы в проксимальных канальцах почек, причиной которого является генетический дефект синтеза мембранных носителей, ответственных за транспорт глюкозы. Всасывание глюкозы осуществляется благодаря наличию транспортеров в апикальном (люминальном) и базолатеральном участках мембран эпителиоцитов канальцев. Люминальный глюкозотранспортер является натрийзависимым (SGLT-2 – в извитой части проксимальных канальцев, SGLT-1 – в прямой части канальцев), базолатеральный глюкозотранспортер – натрийнезависимым (GLUT-2 – в извитой части проксимальных канальцев, GLUT-2 – в прямой части канальцев).

Ген, кодирующий SGLT-2, картирован на коротком плече 6-й хромосомы в районе 21.3 (6p21.3); ген, кодирующий SGLT-1, – на 22-й хромосоме (22q11q21). Основной тип наследования почечной гликозурии аутосомно-доминантный, однако описан и аутосомно-рецессивный путь передачи мутантного гена. Встречаются и спорадические случаи.

Выделяют 2 типа первичной ренальной гликозурии:

- тип А – изолированное нарушение реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах, «классическая ренальная гликозурия»;
- тип В – сочетанное нарушение всасывания глюкозы и галактозы в почках и кишечнике (врожденная глюкозо-галактозная мальабсорбция).

Симптоматическая (вторичная) гликозурия может быть проявлением синдрома де Тони–Дебре–Фанкони, развивается в результате токсического повреждения почек солями тяжелых металлов и др.

Клиническая картина и диагностика

В большинстве случаев первичная ренальная гликозурия протекает бессимптомно, выявляется случайно и диагноз ставят лишь на основании лабораторных данных.

При тяжелом течении заболевания, обусловленном значительными потерями глюкозы с мочой, могут наблюдаться полиурия, слабость, чувство голода. Вследствие полиурии осмотического генеза может развиваться дегидратация и гипокалиемия, что будет сопровождаться адинамией, мышечной слабостью, гипорефлексией. Дефицит углеводов обуславливает развитие ацетонурии, усиливающейся при лихорадочных состояниях, голодании. Дети отстают в физическом развитии.

При почечной гликозурии суточная экскреция глюкозы с мочой составляет от 2 до 100 г. Обычно глюкоза определяется во всех пробах мочи, включая ночные. Потеря глюкозы с мочой практически не влияет на уровень ее в крови. Тест на толерантность к глюкозе не изменен. При этом организм больных с почечной гликозурией способен усваивать и депонировать нормальное количество углеводов.

Диагноз почечной гликозурии ставят на основании нескольких признаков:

- гликозурия при нормальном уровне сахара в крови натощак;
- наличие глюкозы во всех порциях мочи (обязательным условием диагностики почечной гликозурии является идентификация глюкозы в моче, позволяющая отличить глюкозу от фруктозы при доброкачественной фруктозурии, галактозы при галактоземии и т.п.);
- толерантность к пероральной нагрузке глюкозой нормальная или немного снижена;
- отсутствие нарушения почечных функций.

Наличие у больных жажды, полиурии, сахара в моче требует дифференциальной диагностики с СД. Симптоматическую гликозурию при других тубулопатиях от первичной будет отличать экскреция с мочой фосфатов и аминокислот, уровень которых при изолированной почечной гликозурии нормальный.

Лечение

Почечная гликозурия – заболевание доброкачественное и не требует специального лечения, кроме случаев тяжелого течения.

Важно обеспечить правильное питание больных, чтобы избежать перегрузки углеводами и гипергликемии, которая способствует возрастанию потерь сахара.

При развитии гипогликемии в случае тяжелого течения заболевания следует вводить дополнительное количество глюкозы, при наличии гипокалиемии – продукты, содержащие калий (изюм, курага, свекла, морковь и др.).

Прогноз

Прогноз при почечной гликозурии благоприятный.

Почечный несахарный диабет

Почечный несахарный диабет (вазопрессин-резистентный несахарный диабет) – заболевание, в основе которого лежит отсутствие реакции клеток эпителия дистальных канальцев и собирательных трубок почек на АДГ, сопровождающееся полиурией с неспособностью концентрировать мочу (гипостенурия) и полидипсией.

Частота встречаемости около 1:500 000 населения.

Патогенез

Заболевание развивается при отсутствии реакции эпителия дистальных канальцев и собирательных трубок на действие вазопрессина (АДГ).

Незначительное повышение осмолярности крови или снижение объема плазмы стимулирует выход АДГ из нейрогипофиза. В собирательных трубках АДГ связывается с вазопрессиновыми рецепторами 2-го типа клеточных мембран (V2-рецепторы), запуская каскад внутриклеточных реак-

ций (аденилатциклаза, цАМФ, протеины водных каналов – аквапорины), в результате чего повышается проницаемость апикальных мембран клеток для воды. Благодаря противоточно-множительному механизму, тканевая жидкость интерстиция мозгового слоя почек является гиперосмолярной, что обеспечивает всасывание по градиенту концентрации осмотически свободной воды и выделение гипертонической по отношению к плазме мочи.

При почечном несахарном диабете у больных постоянно выделяется гипотоническая по отношению к плазме моча, несмотря на нормальную осмолярность плазмы и нормальный или даже повышенный уровень в ней АДГ.

Различают первичный почечный несахарный диабет и вторичный (симптоматический).

Первичный (наследственный) почечный несахарный диабет обусловлен генетической мутацией. В 90% случаев наследуется X-сцепленно (как правило, рецессивно, но описаны и доминантные случаи) и представляет собой мутацию гена AVPR2, кодирующего V2-рецепторы и картированного на длинном плече X-хромосомы (Xq28). Проявляется преимущественно у мальчиков, передается от матери.

В 10% случаев заболевание передается аутосомно-рецессивно (чаще) или аутосомно-доминантно. В основе этих вариантов заболевания лежит мутация гена AQP2, кодирующего белок аквапорин-CD, входящий в состав аквапорин-2 водных каналов в эпителии собирательных трубок. Ген картирован на 12-й хромосоме (12q13).

Вторичный почечный несахарный диабет развивается как вторичный синдром при различных заболеваниях с поражением дистальных канальцев (обструктивная нефропатия, нефрокальциноз, медуллярная кистозная болезнь, поликистоз почек, серповидно-клеточная анемия, гипокалиемия, гиперкальциемия, осложнения медикаментозной терапии и воздействие токсинов, ХПН).

Клиническая картина и диагностика

Полидипсия и полиурия появляются вскоре после рождения, обычно на 1-й неделе жизни, но, как правило, остаются не замеченными. В ряде случаев у детей отмечается лихорадка, рвота, судороги, которые являются следствием дегидратации. Иногда эти симптомы впервые выявляются при переходе с грудного на искусственное вскармливание, что связано с увеличением осмотической нагрузки.

Гипостенурия носит упорный характер – максимальная плотность мочи не превышает 1005. Все остальные функции почек нормальны. При выраженной дегидратации может наблюдаться снижение гломерулярной фильтрации и почечного кровотока.

У детей старшего возраста отмечаются выраженная полиурия (до 10–20 л/сут.), никтурия, полидипсия; реже – гидронефроз и гипертрофия мочевого пузыря как вторичные проявления болезни. Иногда отмечается

задержка умственного и физического развития больных детей, что может быть связано с неадекватным выведением жидкости, быть следствием тяжелой дегидратации и сдвигов кислотно-основного равновесия крови. В случаях тяжелого течения болезни возможно развитие ХПН и сердечно-сосудистых нарушений.

Диагноз вазопрессин-резистентного несахарного диабета устанавливается молекулярно-генетическими методами и с помощью теста с вазопрессином, который позволяет дифференцировать его от гипофизарного несахарного диабета.

Проба с вазопрессином (или десмопрессином). Позволяет оценить чувствительность канальцев к АДГ, а также определить максимальную способность почек к концентрированию мочи.

Ребенку дается 20 мл/кг воды и внутривенно вводится 0,1–0,5 МЕ вазопрессина. До проведения пробы собирается моча, определяется ее объем и относительная плотность. Повторно моча собирается через 4 ч. В норме объем мочи должен снизиться на 25%, а плотность мочи возрасти до 1020.

Десмопрессин вводится интраназально в дозе 3,5 мкг на 5 кг массы тела (но не более 40 мкг) или подкожно в дозе 4–10 мкг, максимальное концентрирование мочи выявляется через 3–5 ч и сохраняется в течение суток. Осмоляльность достигает 1000–1200 мОсм/кг, относительная плотность мочи – 1,028–1,032.

В раннем детском возрасте при обильных экстраренальных потерях жидкости, эпилепсии, пиелонефрите, мочекаменной болезни, при ПН пробы с вазопрессином и его аналогами противопоказаны.

При почечном несахарном диабете введение вазопрессина больному не вызывает повышения концентрации мочи и не снижает ее объем. Положительная реакция на введение вазопрессина будет наблюдаться при вторичном синдроме почечного несахарного диабета.

Лечение

Основа терапии – прием большого количества жидкости. При острой дегидратации жидкость вводят перорально, в больших количествах, что быстро ликвидирует гиперосмолярность плазмы. В обычном режиме водный баланс поддерживается свободным приемом жидкости, количество соли в пище ограничивается.

При тяжелой дегидратации ребенку обычно назначают капельное внутривенное введение 2,5–3% раствора глюкозы. Для устранения тяжелого солевого истощения используется 2% раствор натрия хлорида, который вводится капельно внутривенно в сочетании с раствором глюкозы. Для предотвращения сосудистой недостаточности назначают сосудотонизирующие средства (Кордиамин, Мезатон). Необходим постоянный контроль содержания ионов калия в крови.

Важным компонентом терапии является Гипотиазид, который при почечном несахарном диабете оказывает парадоксальный эффект – вызы-

вает понижение полиурии. Механизм этого эффекта недостаточно ясен, возможно, ингибируя реабсорбцию хлорида натрия в проксимальных и частично дистальных канальцах, гипотиазид снижает клиренс свободной воды; кроме того, он улучшает концентрационную способность почек и частично угнетает центр жажды. Гипотиазид назначается в дозе 1–2 мг/кг/сут. ежедневно или через день. Помимо выведения натрия и хлора, препарат приводит к потере калия, магния и бикарбонатов с мочой, усиливает реабсорбцию кальция, вызывая гипокальциурию. Поэтому при длительном лечении необходимо назначение препаратов калия и контроль электролитного состава крови.

Также может использоваться комбинированная терапия Гипотиазидом (1–2 мг/кг/сут.) и индометацином (2 мг/кг/сут.), который ингибирует образование простагландина E2. Простагландин E2 снижает реакцию эпителия канальцев на АДГ и ухудшает АДГ-стимулированное всасывание воды.

Прогноз

Прогноз первичного почечного несахарного диабета серьезен. Ограничение жидкости, особенно у детей раннего возраста, может привести к летальному исходу вследствие обезвоживания и гипернатриемии. Постоянно большие объемы мочи провоцируют увеличение мочевого пузыря, развитие мегауретера и гидронефроза, что может приводить к формированию ХПН.

Почечный солевой диабет (псевдогипоальдостеронизм)

Почечный солевой диабет (псевдогипоальдостеронизм, рецепторный гипоальдостеронизм, врожденный ренальный сольтеряющий синдром, псевдогипоадренокортицизм) – наследственное заболевание, обусловленное недостаточной чувствительностью эпителия канальцев к альдостерону, что приводит к снижению реабсорбции натрия, развитию гипонатриемии, метаболического ацидоза с гиперкалиемией, полиурии, отставанию в физическом развитии.

Выделяют первичный и вторичный псевдогипоальдостеронизм. Первичный псевдогипоальдостеронизм – генетическое заболевание с аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным типом наследования. Вторичный гипоальдостеронизм – синдром, развивающийся при ряде почечных заболеваний, протекающих с поражением канальцев (пиелонефрит, поликистоз почек и др.).

Патогенез

При первичном псевдогипоальдостеронизме наблюдается рефрактерность дистальных канальцев к альдостерону. При «классическом» аутосомно-доминантном варианте псевдогипоальдостеронизма имеются мутации в гене MLR, кодирующем канальцевые рецепторы к альдостерону и карти-

рованном на 4-й хромосоме (4q.31.1). При аутосомно-рецессивном варианте псевдогипоальдостеронизма выявляются мутации в 3 генах, кодирующих эпителиальные натриевые каналы в различных органах, которые картированы в локусах 12-й и 16-й хромосом (12p13 и 16p12). В результате резистентности рецепторов канальцев к альдостерону или нарушения натриевых каналов возникают натрийурия и гипонатриемия, гиперкалиемия из-за снижения калийуреза, метаболический ацидоз.

Вместе с натрием теряются значительные количества жидкости, развиваются дегидратация, солевое истощение, дистрофия. Концентрация натрия в плазме крови всегда снижена, как правило, менее 130 ммоль/л. Гипонатриемия и гиповолемия по принципу обратной связи вызывают повышение секреции альдостерона клетками клубочковой зоны коры надпочечников, концентрация которого повышается в крови и моче. В суточной моче больных обнаруживают 60–80 мкг альдостерона при норме около 2,5 мкг. Несмотря на значительное напряжение минералокортикоидной функции коры надпочечников, реабсорбция натрия в почках остается сниженной.

Морфологических изменений в почечной ткани, полученной с помощью пункционной биопсии, не выявляется.

Наблюдается первичный почечный солевой диабет редко. Степень распространения заболевания не изучена.

Клиническая картина и диагностика

Клинические проявления первичного псевдогипоальдостеронизма формируются в период новорожденности или в грудном возрасте. Развиваются полиурия, артериальная гипотензия, адинамия, дистрофия. В тяжелых случаях у детей раннего возраста определяется соледефицитный тип дегидратации. Даже на фоне дегидратации диурез может оставаться достаточным. Заболевание может приводить к гипотрофии и отставанию в психомоторном развитии.

Для аутосомно-рецессивного варианта заболевания характерны мультиорганные дефекты. Наряду с почками нарушение работы натриевых каналов отмечается в кишечнике, легких, слюнных и потовых железах, поэтому потери натрия происходят с калом, потом, слюной, мокротой. Этот вариант патологии имеет более тяжелое течение.

При лабораторном исследовании выявляют: снижение содержания натрия в плазме и значительное повышение его выделения с мочой; гиперкалиемию; метаболический ацидоз. Концентрация альдостерона в плазме и экскреция его с мочой значительно повышены. Содержание 17-кетостероидов и 11-оксикетостероидов в плазме, суточная экскреция их с мочой соответствуют возрасту. В ответ на введение адренокортикотропного гормона отмечается повышение концентрации минералокортикоидов в крови.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику первичного псевдогипоальдостеронизма проводят с сольтеряющей формой адреногенитального синдрома, СД, ренальной гликозурией, канальцевым ацидозом, синдромом де Тони-Добре-Фанкони, вторичным псевдогипоальдостеронизмом.

Лечение

Лечение заключается во введении достаточного количества натрия хлорида внутрь и парентерально соответственно с его суточной потерей с мочой. При расчете общего количества натрия используют следующую формулу: количество натрия (ммоль) = $(140 - Na) \cdot 1/5$ массы тела (кг), где Na – содержание натрия в сыворотке крови.

Некоторые авторы рекомендуют вводить по 3–6 г/сут. натрия хлорида. При приеме такой дозы нормализуется содержание натрия в плазме крови, снижается продукция альдостерона. Для устранения ацидоза назначают по 4–5 мл/кг/сут. 4% раствора натрия гидрокарбоната. Потребление калий-содержащих продуктов ограничено.

При аутосомно-рецессивном варианте псевдогипоальдостеронизма с мультиорганными дефектами применяется пожизненная терапия гипотиазидом в дозе 1–2 мг/кг/сут., часто в комбинации с индометацином (2 мг/кг/сут.).

Прогноз

Прогноз при аутосомно-доминантном варианте заболевания достаточно благоприятен, возможна спонтанная ремиссия к 2–4 годам. При аутосомно-рецессивном варианте прогноз серьезен, требуется пожизненная медикаментозная и диетическая коррекция.

Псевдогиперальдостеронизм (синдром Лиддла)

Псевдогиперальдостеронизм – наследственное заболевание, проявляющееся избыточным выведением калия и задержкой натрия канальцами почек на фоне низкой концентрации альдостерона в крови.

Впервые описан Г.Лиддлом в 1963 г. Тип наследования – аутосомно-доминантный, мутантные гены картированы на 16-й и 1-й хромосомах (16p 12.2–13.11 и 12p.13.1).

Патогенез

Вследствие мутации белков эпителиальных натриевых каналов, расположенных в клетках дистальных канальцев и собирательных трубок, усиливается реабсорбция натрия и повышается секреция калия в просвет канальцев. В результате развивается гипернатриемия, гипокалиемия, метаболический алкалоз, выраженная гипертензия, не связанная с ренином и обусловленная

повышением объема циркулирующей крови. Концентрация альдостерона в плазме крови нормальная или снижена.

Клиническая картина

Клиническая манифестация псевдогиперальдостеронизма чаще отмечается в период новорожденности и грудном возрасте, но может проявляться и позже. У детей отмечается полиурия, АГ, гипернатриемия, гипокалиемия и метаболический алкалоз. При выраженном увеличении ОЦК гипернатриемия может не диагностироваться за счет разведения, косвенным признаком которого является снижение гематокрита.

С течением длительного времени возможно развитие ПН.

Лечение

Необходимо соблюдение диеты с ограничением натрия и обогащенной продуктами с высоким содержанием калия (изюм, курага, свекла, морковь и др.).

Эффективно назначение триамтерена и амилорида – диуретиков, непосредственно повышающих выведение натрия в дистальных канальцах. Препарат и его доза подбираются индивидуально (амилорид от 0,2 мг/кг до 5 мг/сут.), но в любом случае данные лекарственные средства назначаются днем, так как именно в дневное время происходит основная реабсорбция и выведение натрия. Другие диуретики, как правило, не эффективны. Для лечения АГ важной является регуляция ОЦК, также используются иАПФ и БРА.

Прогноз

Прогноз серьезен, при терапии калийсберегающими диуретиками более благоприятный.

Синдромы Барттера и Гительмана

Синдром Барттера – проксимальная тубулопатия, характеризующаяся нарушением транспорта Na, K и Cl в толстой части восходящего отдела петли Генле и, как следствие, гипокалиемией, метаболическим алкалозом, гиперальдостеронизмом.

Синдром Гительмана – проксимальная тубулопатия, характеризующаяся нарушением транспорта Na, K, Mg и Cl в дистальном извитом канальце нефрона и развитием гипокалиемии, гипомагниемии, метаболического алкалоза, гипомагниемических судорог.

Эти заболевания схожи по клинической картине и механизмам развития. Некоторые исследователи расценивают синдром Гительмана как один из вариантов синдрома Барттера.

Этиология и классификация

Первичный синдром Барттера является генетически обусловленной тубулопатией с аутосомно-рецессивным типом наследования. Выделяют 4 типа синдрома Барттера (табл. 7.14).

Вторичные варианты синдрома Барттера могут быть как генетически детерминированными и определяться в структуре других наследственных синдромов (нефропатический цистиноз, семейная дисплазия почек и др.), так и приобретенными (при токсических нефропатиях, применении диуретиков, аминогликозидов, химиопрепаратов, при синдроме Шегрена и др.).

Синдром Гительмана также может быть первичным – генетически обусловленная тубулопатия (табл. 7.14) или вторичным – при токсических нефропатиях, передозировке тиазидных диуретиков и пр.

Частое развитие вторичных приобретенных вариантов синдромов Барттера и Гительмана обуславливает повышенный интерес к ним как детских, так и взрослых нефрологов.

Эпидемиология

Распространенность первичных вариантов синдромов Барттера и Гительмана точно не установлена. Она варьирует в зависимости от региона и национальности.

Таблица 7.14. Классификация первичных синдромов Барттера и Гительмана (по I.Zelikovic, 2003; с изменениями)

Синдром (тип)	Фенотип	Ген	Лocus	Наследов.	Транспортная структура	Локализация
Барттера (I тип)	Аntenатальный, гипер-PgE-синдром	SLC12A1	15q15-21	AP	NKCC2	ТВПГ
Барттера (II тип)	Аntenатальный, гипер-IgE-синдром	KCNJ1	11q24-25	AP	ROMK	ТВПГ
Барттера (III тип)	Классический	CLC12A3	1p36	AP	CLC-Kb	ТВПГ
Барттера (IV тип)	С нейросенсорной глухотой	BSND	1p31	AP	Барттин-протеин (CLC-Kb/CLC-Ka)	ТВПГ/ВУ
Гительмана	Гипокалиемия-гипомагниемия	SLC12A3 CLCNKB	16q13 1p36	AP	NCCT CLC-Kb	ДИК ТВПГ

Примечание: AP – аутосомно-рецессивный, ТВПГ – толстая часть восходящего отдела петли Генле, ВУ – внутреннее ухо, ДИК – дистальный извитой каналец.

По разным данным, частота *синдрома Барттера* составляет 1–2 случая на 1 млн населения. Однако эти данные не учитывают распространенность того или иного типа заболевания. Например, антенатальные варианты (I и II типы) в некоторых популяциях встречаются с частотой 1,2–1,5–1,7 случая на 1 млн населения, а IV тип встречается крайне редко.

Синдром Гительмана – более распространенное заболевание. Считается, что около 1% представителей европеоидной расы являются гетерозиготными носителями генов синдрома Гительмана. Частота же самого заболевания, по некоторым оценкам, может составлять до 20 случаев на 1 млн населения. Эти данные весьма условны, так как чаще синдром Гительмана протекает субклинически и может впервые проявляться уже в пожилом возрасте, поэтому редко диагностируется. Однако не вызывает сомнения, что синдром Гительмана является одной из самых распространенных наследственных тубулопатий.

Клеточно-молекулярные механизмы

Основой патологии при *синдроме Барттера* является нарушение транспорта Na, K, и Cl в дистальном прямом канальце, а именно – в толстом отделе восходящей части петли Генле. В толстом отделе восходящей части петли Генле реабсорбируются около 70% натрия. Этот процесс обеспечивается несколькими механизмами. На люминальной поверхности эпителия канальцев находится котранспортер, который обеспечивает поступление внутрь клетки одного иона натрия, 1 иона калия и 2 ионов хлора – Na, K, 2Cl-котранспортер. Поступив внутрь, ионы натрия и хлора диффундируют к базальной мембране эпителиоцита, через которую поступают в интерстиций и затем в кровь. Эти процессы обеспечиваются соответствующими структурами: Na/K-АТФаза – для натрия (3 иона натрия выводятся из клетки в интерстиций, 2 иона калия поступают в клетку), CLC-Kb/CLC-Ka-канал – для хлора (CLC-Kb-каналы представлены в эпителии толстого отдела восходящей части петли Генле и дистального канальца), CLC-Ka-каналы – в эпителии тонкого отдела восходящей части петли Генле и во внутреннем ухе.

Поступившие внутрь через Na, K, 2Cl-котранспортер ионы калия выводятся обратно в полость канальца через ROMK-каналы люминальной мембраны и снова задействуются Na, K, 2Cl-котранспортером для переноса внутрь клетки. Эта рециркуляция ионов калия необходима для работы Na, K, 2Cl-котранспортера.

Постоянная рециркуляция положительно заряженных ионов калия на люминальной мембране и активное выведение отрицательных ионов хлора через базальную мембрану обеспечивают трансэпителиальную разность потенциалов: наружная поверхность люминальной мембраны имеет положительный заряд, а поверхность базальной мембраны – отрицательный. Такая люмен-позитивная трансэпителиальная разность потенциалов обеспечивает межклеточный (парацеллюлярный) пассивный транспорт

положительно заряженных ионов (кальция, магния, калия, натрия) из полости канальца в интерстиций.

Генетически обусловленные нарушения описанных транспортеров являются причиной различных вариантов синдрома Барттера. При I типе синдрома Барттера выявляется дефект Na, K, 2Cl-котранспортера, при II типе – дефект ROMK-каналов, при III типе – нарушение CLC-Kb-канала, при IV типе – нарушение белка барттина – β -субъединицы CLC-Kb и CLC-Ka-каналов. Учитывая, что барттин входит в состав CLC-Ka-каналов во внутреннем ухе, при IV типе синдрома Барттера наблюдается также нейросенсорная глухота.

Действие петлевых диуретиков (фуросемид) основано на блокировании Na, K, 2Cl-котранспортера, т.е. их применение может привести к развитию вторичного синдрома Барттера.

При *синдроме Гительмана* основные нарушения происходят в извитой части дистального канальца. Здесь реабсорбируется около 10% натрия. Этот процесс обеспечивает котранспортер NCCT (тиазид-чувствительный), который расположен на люминальной мембране и переносит 1 ион натрия и 1 ион хлора внутрь клетки. На базальной мембране перенос натрия в интерстиций обеспечивается Na/K-АТФазой, а хлора – CLC-Kb-каналом.

Основой патологии при синдроме Гительмана является дефект NCCT-котранспортера или CLC-Kb-канала, из-за чего нарушается реабсорбция натрия и хлора и, как следствие, калия. Помимо этого нарушается работа TRPM6-канала для магния, расположенного на люминальной мембране, и парацеллюлярный транспорт магния, калия и натрия – из-за снижения трансэпителиальной разности потенциалов. Все это приводит к значительным потерям магния с мочой и развитию гипوماгнемии – характерного признака синдрома Гительмана.

Вторично синдром Гительмана развивается при длительном приеме тиазидных диуретиков, которые блокируют NCCT-котранспортер.

Патогенез

Все варианты синдрома Барттера и синдром Гительмана имеют ряд общих черт, обусловленных сходством патогенеза.

Вследствие нарушения соответствующих транспортеров увеличиваются потери калия, натрия и хлора с мочой, что приводит к развитию гипокалиемии, гипонатриемии и гипохлоремии.

Значительные потери электролитов с мочой, в первую очередь натрия, являются причиной гипоосмолярности интерстиция почек. Это нарушает пассивный транспорт осмотически свободной воды, который регулируется АДГ. В результате развивается полиурия с гипостенурией и сокращается эффективный объем внеклеточной жидкости. При синдроме Барттера I и II типа полиурия усиливается также за счет повышения продукции простагландина E (гипер-PgE-синдром), который является антагонистом АДГ.

Потеря отрицательно заряженных ионов хлора компенсируется задержкой отрицательно заряженных ионов бикарбоната, что обуславливает развитие метаболического алкалоза.

Потеря натрия и снижение объема внеклеточной жидкости приводит к активации РААС с повышением концентраций ренина (гиперренинемия) и альдостерона плазмы (вторичный гиперальдостеронизм). Альдостерон, воздействуя на клетки собирательных трубок, будет стимулировать реабсорбцию калия в обмен на водород, что усиливает метаболический алкалоз.

Несмотря на значительную активацию РААС, при синдромах Барттера и Гительмана АД остается нормальным или даже пониженным (нормо- или гипотензия). Это связано со снижением эффективного объема внеклеточной жидкости, гиповолемией и гипонатриемией. В условиях гипонатриемии снижается реактивность сосудов на вазоконстрикторные стимулы.

Таким образом, для всех вариантов синдрома Барттера и синдрома Гительмана характерны общие черты: повышение экскреции натрия, калия и хлора; гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия; метаболический алкалоз; гиперренинемия и вторичный гиперальдостеронизм; гипо-/нормотензия; полиурия. Выраженность каждого из этих признаков может варьировать.

Клиническая картина и диагностика

Синдром Барттера I и II типа отличается от других вариантов выраженной почечной экскрецией простагландина E, причина которой до конца не изучена. Известно, что при этих вариантах усилена экспрессия циклооксигеназы II, что приводит к повышенному синтезу простагландинов. Также для них характерны выраженная кальциурия и нефрокальциноз.

I и II типы синдрома Барттера часто проявляются уже внутриутробно, поэтому носят название антенатальных. Клинически они практически не отличаются друг от друга. Выраженная полиурия приводит к развитию многоводия с высоким содержанием хлора в амниотической жидкости. Постнатально наблюдаются полиурия с гипостенурией, полидипсия, частые рвоты, диарея, анорексия, дегидратация. Гипокалиемия может приводить к парезам, гипокальциемия и алкалоз – к судорогам.

Кальциурия является причиной нефрокальциноза, гипокальциемического рахита и реже – хондрокальциноза.

Состояние детей тяжелое вследствие дегидратации, электролитных нарушений и алкалоза. Как правило, выявляется гипотрофия, задержка физического и умственного развития. АГ не характерна.

При лабораторном исследовании крови выявляются гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия, гипокальциемия, алкалоз, повышение уровня простагландина E. В моче повышено содержание калия, хлора, натрия, кальция, простагландина E.

При наличии типичной клинической картины (многоводие, преждевременные роды, характерные клинические проявления в неонатальном и грудном периоде), указанных лабораторных изменений диагноз антенатальных вариантов синдрома Барттера не представляет трудностей. Пренатально диагноз может быть установлен по повышению концентрации хлора в амниотической жидкости. Для подтверждения диагноза также могут использоваться генетические методы.

Синдром Барттера III типа, классический, чаще выявляется в раннем детском возрасте, хотя возможна и более поздняя манифестация.

Клинически заболевание проявляется полиурией и полидипсией, рвотами, запорами, склонностью к дегидратации. У детей может отмечаться задержка физического развития.

Полиурия выражена в меньшей степени, чем при антенатальных вариантах, как правило, не нарушена концентрационная способность почек или выявляется умеренная гипостенурия. Экскреция кальция с мочой нормальная или немного увеличена; нефрокальциноз и хондрокальциноз не развиваются.

Среди дизэлектролитемий ведущей является гипокалиемия, приводящая к нарушениям сердечного ритма и изменениям в миокарде. Тетания и судороги не наблюдаются.

Диагноз классического синдрома Барттера ставится на основании клинической картины и характерных биохимических изменений.

Синдром Барттера IV типа – очень редкое заболевание, отличительной особенностью которого является наличие нейросенсорной глухоты.

Заболевание может проявляться внутриутробно и приводить к многоводию и преждевременным родам. Постнатально наблюдается полиурия с гипостенурией, полидипсия, нейросенсорная глухота. Лабораторно выявляются гипокалиемия, калийурия, метаболический гипохлоремический алкалоз. Кальциурия и нефрокальциноз практически не развиваются.

Синдром Барттера IV типа характеризуется ранним развитием терминальной ПН.

Нередко при этом варианте синдрома Барттера выявляются глазные anomalies.

Синдром Гительмана, как правило, манифестирует после 5–6 лет или во взрослом возрасте. Часто он протекает субклинически и проявляется только при провоцирующих состояниях, таких как лихорадка, диарея, обезвоживание.

Для синдрома Гительмана характерны: повышенная потеря магния и калия с мочой, приводящие к гипомагниемии и гипокалиемии, сниженная экскреция кальция и нормокальциемия. Развивается метаболический алкалоз. Полиурия и полидипсия выражены умеренно или отсутствуют.

У детей отмечаются быстрая утомляемость, мышечная гипотония, эпизоды тетании, чаще в виде спазмов кистей и стоп. Может развиваться хондрокальциноз с поражением суставов, депрессия и другие нарушения психики.

Диагноз синдрома Гительмана основывается на характерной клинической картине и лабораторных показателях, в первую очередь гипомагниемии.

Лечение

Лечение *синдрома Барттера* направлено на коррекцию электролитных нарушений, в первую очередь гипокалиемии, водного баланса, ингибирование синтеза простагландинов.

С целью ингибирования синтеза простагландинов назначается индометацин в дозе 3–6 мг/кг/сут. или 1,5–3 мг/кг/сут. в сочетании с Верошпироном. Терапия индометацином позволяет снизить проявления заболевания, особенно полиурию. Индометацин назначается длительно, при антенатальных вариантах с рождения. С той же целью предпринимаются попытки лечения синдрома Барттера селективными ингибиторами циклооксигеназы II (рофеноксид), однако эффективность данной группы препаратов пока не подтверждена.

Калийсберегающие диуретики (Верошпирон), назначаемые в сочетании с индометацином, по мнению большинства исследователей, повышают эффективность терапии. Средняя доза Верошпирона – 5 мг/кг/сут. Изолированное применение Верошпирона, как правило, неэффективно.

Коррекция гипокалиемии проводится с помощью препаратов калия (Панангин, 7,5% раствор калия хлорида и др.), обогащения рациона богатыми калием продуктами (см. гл. VII, раздел «Псевдогиперальдостеронизм (Синдром Лиддла)»). При выраженной гипокалиемии вначале назначаются внутривенные капельные вливания 7,5% раствора хлорида калия, а после нормализации уровня калия в сыворотке больной переводится на пероральный прием препаратов калия.

Необходимость и способы коррекции других водно-электролитных и кислотно-основных нарушений определяются клинической картиной и лабораторными показателями конкретного больного. Важно помнить, что больные с синдромом Барттера нуждаются в постоянном контроле, особенно при развитии предрасполагающих к обострению состояний (лихорадка, рвота, диарея и др.). Это имеет особое значение при неонатальных вариантах заболевания в силу их более тяжелого течения и несовершенства регуляции в неонатальном и грудном возрасте.

Лечение *синдрома Гительмана* сводится к коррекции гипокалиемии и гипомагниемии. Препараты калия и магния (магния сульфат) назначаются чаще перорально. Назначение препаратов магния снижает риск развития тетанических судорог, однако их пероральный прием должен быть прерывистым из-за возможных побочных эффектов, в первую очередь диареи. Доза препаратов подбирается индивидуально и контролируется уровнем калия и магния в сыворотке крови.

Прогноз

Синдромы Барттера и Гительмана являются заболеваниями с серьезным прогнозом.

При антенатальных вариантах синдрома Барттера возможен смертельный исход в периоде новорожденности и грудном возрасте из-за водно-электролитных нарушений. При адекватной коррекции нарушений отдаленный прогноз достаточно удовлетворителен. Основными угрозами жизни являются тяжелые дисэлектролитемии, особенно гипокалиемия, со стороны почек – развитие нефрокальциноза (часто) и формирование терминальной ХПН (редко).

При *классическом синдроме Барттера* прогноз более благоприятен при условии своевременной коррекции электролитных нарушений и контроля состояния сердечно-сосудистой системы. Описаны случаи развития терминальной ХПН.

Наиболее тяжелым в плане прогноза является *IV тип синдрома Барттера*, при котором терминальная ХПН развивается рано.

Синдром Гительмана чаще протекает субклинически и довольно благоприятен в плане прогноза. Однако возможно развитие тяжелых водно-электролитных нарушений и неврологических расстройств, которые могут служить причиной смерти больных.

Наследственный фосфат-диабет (витамин-D-резистентный или гипофосфатемический рахит)

Наследственный фосфат-диабет – генетически гетерогенное заболевание, обусловленное снижением реабсорбции фосфатов в проксимальном отделе канальцев почки и проявляющееся гиперфосфатурией, гипофосфатемией и развитием рахитоподобных изменений, резистентных к обычным дозам витамина D.

Патогенез

Выделяют 3 генетических варианта фосфат-диабета:

- X-сцепленный доминантный фосфат-диабет – «классический» вариант патологии, связанный с мутацией гена PHEX, кодирующего фосфат-регулирующую эндопептидазу (картирован Хр22.2–Хр22.1);
- аутосомно-доминантный фосфат-диабет – обусловлен несколькими мутациями генов, картированных на 5, 6 и 12-й хромосомах. Ген FGF23 (12q13.3) кодирует фактор роста для фибробластов; гены SLC34A1 (5q35) и SLC17A1 (6p) кодируют натрийзависимый котранспортер для фосфора;
- аутосомно-рецессивный фосфат-диабет с гиперкальциурией – обусловлен рядом мутаций генов NPT-2 (5q35), NPT-1 (6p22), SLC34A3 и A4 (9q34), кодирующих белки натрий-фосфатных котранспортеров.

Мутации приводят к нарушению структуры транспортных белков для фосфатов и участков для его связывания в эпителии проксимальных каналь-

цев. Также снижается количество рецепторов к $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (дигидрокси-холекальциферол, или кальцитриол). Развивается фосфатурия, гипофосфатемия, рахитоподобный синдром.

Клиническая картина и диагностика

Проявления X-сцепленного и аутосомно-доминантного фосфат-диабета сходны. Заболевание проявляется с началом ходьбы, чаще на 2-м году жизни. При X-сцепленном доминантном фосфат-диабете клинические проявления у мальчиков более выражены.

Наиболее характерные признаки:

- выраженные O-образные (варусные) деформации ног, возникающие с началом ходьбы, утиная походка, боли в костях нижних конечностей;
- задержка роста, приземистость, нормальный мышечный тонус, крепкое телосложение;
- интеллектуальное развитие не страдает;
- гипофосфатемия и гиперфосфатурия при нормальном содержании кальция в крови и повышении активности щелочной фосфатазы;
- рентгенологические рахитоподобные изменения костей – широкие диафизы с утолщением кортикального слоя, грубый рисунок трабекул, остеопороз, варусная деформация нижних конечностей, запаздывание формирования скелета; общее содержание кальция в скелете повышено.

Реабсорбция фосфатов в почках снижается до 20–30% и менее, повышается выделение фосфора с мочой до 5 г/сут. (более 20 мг/кг/сут.). Гипераминоацидурия и гликозурия не характерны. Экскреция кальция не изменена.

Не отмечается нарушений кислотно-основного состояния и содержания электролитов в плазме. Уровень неорганического фосфора в сыворотке крови снижен до 0,64 ммоль/л и менее (при норме 1,29–2,26 ммоль/л). Содержание кальция в сыворотке крови нормальное. Повышена активность щелочной фосфатазы (в 2–4 раза по сравнению с нормой). Уровень паратгормона в крови нормальный. Концентрация $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ у больных нормальная, однако снижена относительно степени гипофосфатемии.

При аутосомно-рецессивном варианте фосфат-диабета клиническая картина во многом сходная, однако наряду с гиперфосфатурией выявляется гиперкальциурия, норма- или гипокальциемия, снижение концентрации паратгормона в крови, повышение концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. В костной ткани преобладают процессы остеомаляции.

Дифференциальная диагностика

Дифференцировать наследственный фосфат-диабет необходимо с витамин-D-дефицитным рахитом, который хорошо поддается комплексному лечению, синдромом де Тони–Дебре–Фанкони, остеопатией при ХПН (табл. 7.15).

Таблица 7.15. Сравнительная характеристика рахита и рахитоподобных заболеваний

	ПТА		Болезнь де Тони–Дебре–Фанкони	Фосфат-диабет	ВДЗР	ВДДР	Этиопатогенез
	I тип	II тип					
Манифестация	Снижение секреции H^+ в дистальных канальцах	Снижение реабсорбции бикарбонатов в проксимальных канальцах	Нарушение реабсорбции ряда веществ в проксимальных канальцах	Снижение реабсорбции Са в кишечнике, реабсорбции Са и Р в проксимальных канальцах	Недостаток 1α -гидроксилазы в почках	Экзокринная недостаточность витамина D	1,5–3 мес.
Клинические проявления	2,5–3 года	5–6 мес.	2,5–3 года	1 год 3 мес. – 1 год 6 мес.	5–6 мес.	1,5–3 мес.	Изменения со стороны ЦНС (раздражительность, плаксивость, потливость, нарушения сна), снижение аппетита, мышечная гипотония
Специфические признаки	Полиурия, полидипсия, признаки поражения ЦНС (раздражительность, плаксивость), резкая мышечная гипотония, мышечные боли	Отставание в росте, гипотрофия, вальгусная деформация нижних конечностей, полиурия, полидипсия, мышечная гипотония до адинамии, склонность к запорам, увеличение печени, часто мочекаменная болезнь, инфекции	Отставание в росте и массе, прогрессирующие множественные деформации костной системы, увеличение печени, склонность к запорам, снижение резистентности к инфекциям	Выраженная O-образная деформация ног с началом ходьбы, «рахитические браслеты» на кистях	Выраженная O-образная деформация ног с началом ходьбы, «рахитические браслеты» на кистях	Костные изменения, сходные с ВДДР	Костные изменения: краниотабес, лобные и теменные бугры, «рахитические четки и браслеты», иногда деформации ног

Таблица 7.15 (окончание)

	ВДР	ВДЗР	Фосфат-диабет	Болезнь де Тони-Дебре-Фанкони	ПТА	
					I тип	II тип
Рентгенологические признаки	Системный остеопороз	Значительный системный остеопороз (особенно в зоне метафизов и эпифизов), истончение кортикального слоя	Небольшой остеопороз, варусная деформация ног, грубые бокаловидные деформации метафизов. Одностороннее (чаще медиальное) утолщение коркового слоя периоста	Общее поражение костей, выраженный остеопороз, трабекулярная истерченность в дистальных и проксимальных отделах диафизов	Вальгусная деформация ног, системный остеопороз, смазанность и нечеткость контуров метафизов, ширина рахитической зоны достигает 2 см, нередко концентрическая атрофия кости	
Изменения в крови	P ↓, Ca _{об.} ↓, Ca _{ион.} ↓, K ↓, Na ↓, ЩФ ↓, pH ↓	P ↓, Ca _{об.} ↓, Ca _{ион.} ↓, K ↓, Na ↓, ЩФ ↓, pH ↓	P ↓↓, Ca _{об.} ↑ или N, Ca _{ион.} ↓, K ↓, Na ↓, ЩФ ↓, pH ↓	P ↓, Ca _{об.} ↓, Ca _{ион.} ↓, K ↓, Na ↓, ЩФ ↓, pH ↓	P ↓, Ca _{об.} ↓, Ca _{ион.} ↓ (наиболее снижен при I типе), Na ↓, ЩФ ↓, pH ↓	
Изменения в моче	P ↑ или N, Ca ↓, аминокислотурия	P ↓, Ca ↓, тиклид ↓	P ↑↑, Ca ↓, тиклид ↓	P ↑ или N, Ca ↓ или N, генерализованная гиперкалициемия, гликозурия	P ↑ или N, Ca ↑ pH ↓, экскреция бикарбонатов ↓	

Примечание: ВДР – витамин-D-дефицитный рахит; ВДЗР – витамин-D-зависимый рахит; P – фосфор, Ca_{об.} – кальций общий, Ca_{ион.} – кальций ионизированный, Na – натрий, K – калий; ЩФ – щелочная фосфатаза; ↑↑ – значительное повышение, ↑ – повышение, N – норма, ↓ – понижение, ↓↓ – значительное понижение.

Лечение

Лечение рекомендуется начинать с введения препаратов фосфора в виде натрия или калия фосфата в дозе 10 мг/кг 4 раза в день (1–2 г/сут.), а затем приступить к использованию витамина D. Такая методика позволяет добиться эффекта при введении витамина D в умеренных дозах. Начальная доза его составляет 20 000–30 000 МЕ/сут. Через 4–6 нед. ее увеличивают на 10 000–15 000 МЕ ежедневно, пока не нормализуется уровень фосфора в крови, не снизится активность щелочной фосфатазы, не исчезнет боль в костях нижних конечностей и не восстановится структура костной ткани. Обязателен контроль выделения кальция с мочой (проба Сулковича). Отсутствие симптомов интоксикации, небольшое выделение кальция с мочой являются показаниями к увеличению дозы витамина D. В большинстве случаев оптимальной дозой витамина D является 100 000–150 000 МЕ/сут. Могут применяться активные метаболиты витамина D: Оксидевит – 0,5–2,0 мкг/сут. или кальцитриол – 0,5–1,0 мкг/сут. Показаны сочетания витамина D с дифосфонатом (Ксидифон) или со смесью Олбрайта (80 мл смеси-раствора в сутки в 5–6 приемов).

С целью стимуляции синтеза костной ткани могут использоваться препараты соматотропного гормона. Их назначение возможно только при наличии «открытых» зон роста в костях, нормальных или сниженных показателях костного возраста. Рекомбинантный гормон роста человека назначается в дозе 4 МЕ/м²/сут., в/м; соматотропин-нордитропин – в дозе 0,1 мг/м²/сут., в/м.

Наличие грубых деформаций костной системы служит показанием к ортопедическому лечению, что не исключает дальнейшую консервативную терапию.

Прогноз

Прогноз при постоянном в течение жизни лечении витамином D благоприятный.

Врожденный витамин-D-зависимый рахит

Врожденный витамин-D-зависимый рахит – заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которого лежит дефект 25(OH)D-1α-гидроксилазы или нарушение чувствительности органов-мишеней к витамину D.

Патогенез

Выделяют 2 типа заболевания.

При I типе витамин-D-зависимого рахита в основе заболевания лежит мутация гена, регулирующей активность 25(OH)D-1α-гидроксилазы и локализованного на 12-й хромосоме (12q13.3-q14). В результате нарушение

ния активности 25(OH)D-1 α -гидроксилазы в канальцах почки развивается дефицит 1,25(OH) $_2$ D $_3$ – активной формы витамина D. Из-за низкого уровня 1,25(OH) $_2$ D $_3$ снижается синтез кальций-связывающего белка, что приводит к снижению всасывания кальция и фосфора в кишечнике и развитию гипокальциемии. В ответ на гипокальциемию активируется выработка паратормона (вторичный гиперпаратиреоз), что в конечном итоге приводит к дистрофии костной ткани. Параллельно из-за дефицита 1,25(OH) $_2$ D $_3$ нарушается реабсорбция фосфатов в канальцах, что проявляется гиперфосфатурией и гипофосфатемией.

При II типе витамин-D-зависимого рахита наблюдается дефект внутриклеточных рецепторов клеток-мишеней для связывания 1,25(OH) $_2$ D $_3$ (клетки костной ткани, проксимальных канальцев и кожи). Мутантный ген картирован на 12-й хромосоме (12q12-q14). Органы-мишени рефрактерны к действию 1,25(OH) $_2$ D $_3$, несмотря на то что его содержание в крови нормальное или даже повышенное.

Клиническая картина

Клинические проявления I и II типа витамин-D-зависимого рахита сходны. Заболевание клинически проявляется на первом году жизни и сходно с витамин-D-дефицитным рахитом в его «цветущей» стадии (выраженная мышечная гипотония, деформации осевого скелета, костей конечностей, черепа, задержка роста и сроков прорезывания зубов, психомоторного развития и др.). С началом ходьбы у ребенка формируется деформация нижних конечностей.

Параклинически отмечается гипокальциемия и гипофосфатемия. Вследствие развития вторичного гиперпаратиреоза выявляется фосфатурия, аминоацидурия, гликозурия, канальцевый ацидоз (из-за повышенной экскреции бикарбонатов).

Рентгенологически выявляется выраженный системный остеопороз, истончение кортикального слоя трубчатых костей, расширение зон роста и увеличение метафизов, задержка появления ядер окостенения и пр.

Дифференциальную диагностику проводят с другими рахитоподобными заболеваниями (см. табл. 7.15).

Лечение

Назначают высокие дозы 1,25(OH) $_2$ D $_3$ (до 30–60 тыс. ЕД/сут.); либо Оксидевит (1,25-дихидроксиэлекальциферол) в дозе 0,5–3 мкг/сут. при I типе и 2–10 мкг/сут. при II типе; либо кальцитриол (0,5–1 мкг/сут.). Параллельно назначаются препараты кальция и фосфора, цитратная смесь. Курс терапии – 2 мес., при маловыраженной положительной динамике лабораторных показателей и рентгенологической картины лечение должно быть продолжено.

При выраженных костных деформациях возможно проведение корригирующей ортопедической операции.

Прогноз для жизни благоприятный, описаны случаи спонтанного выздоровления.

Синдром и болезнь де Тони–Дебре–Фанкони

Синдром де Тони–Дебре–Фанкони – тяжелая проксимальная тубулопатия, которая характеризуется следующими клинико-лабораторными признаками (полный синдром):

- фосфатурия с развитием гипофосфатемического рахита (с гипо- или нормокальциемией);
- генерализованная гипераминоацидурия;
- гликозурия;
- нарушение реабсорбции бикарбонатов с развитием проксимального канальцевого гиперхлоремического метаболического ацидоза;
- полиурия, полидипсия.

Различают 2 варианта синдрома – первичный и вторичный. Первичный идиопатический синдром де Тони–Дебре–Фанкони является наследственным заболеванием собственно почек, проявляется изолированным симптомокомплексом и носит название **«болезнь де Тони–Дебре–Фанкони»**. Вторичный синдром может встречаться в структуре других наследственных заболеваний (цистиноз, гликогеноз, галактоземия, фруктоземия, окуло-церебро-ренальный синдром и др.), либо при приобретенных заболеваниях (множественной миеломе, отравлении солями тяжелых металлов, лизолом и др.).

Генетика

Болезнь де Тони–Дебре–Фанкони – первичный идиопатический синдром с аутосомно-рецессивным (чаще), аутосомно-доминантным или X-сцепленным типом наследования. Причиной заболевания считается мутация гена HNF1, которая приводит к нарушению дифференцировки клеточных транспортных систем проксимальных канальцев в эмбриогенезе. Также выявляются нарушения ферментов цикла Кребса в эпителии канальцев, что приводит к их дистрофии и склерозу, развитию ХПН. При аутосомно-доминантном варианте заболевания выявлен ген, локализующийся на 15-й хромосоме (15q15.3).

При вторичных наследственных синдромах де Тони–Дебре–Фанкони выявлены различные генетические нарушения эпителия проксимальных канальцев: ядерной и митохондриальной ДНК, структуры митохондрий и митохондриальных ферментов, ферментов дыхательной цепи.

Патогенез

Болезнь де Тони–Дебре–Фанкони проявляется полным изолированным симптомокомплексом; вторичные наследственные синдромы могут протекать как с полным, так и неполным синдромом де Тони–Дебре–Фанкони в соче-

тании с другими нарушениями. При вторичных приобретенных вариантах синдрома симптомокомплекс также может быть неполным.

Нарушение транспортных систем проксимальных канальцев почки приводит к снижению реабсорбции фосфатов, аминокислот, глюкозы, гидрокарбонатов, повышенным их потерям с мочой и, как следствие, увеличению диуреза за счет осмотически связанной воды. Также при болезни де Тони–Дебре–Фанкони часто отмечается калийурия, натрийурия, нарушение реабсорбции осмотически свободной воды. Нарушение реабсорбции воды обычно сопровождается характерными симптомами: усилением полиурии, полидипсией, гипостенурией и рецидивами лихорадки без видимых причин, представляющей собой результат дегидратации. Усиленное выведение калия и гидрокарбонатов приводит к гипокалиемии и хроническому гиперхлоремическому метаболическому ацидозу, который также способствует гипертермии. Потеря натрия – следствие выделения значительного количества анионов.

В условиях метаболического ацидоза усиливается выведение цитратов (цитратурия); часто выявляется кальциурия и нарушение всасывания кальция в кишечнике, что обуславливает значительные вариации его уровня в сыворотке крови (гипо- и нормокальциурия). Фосфатурия, цитратурия, кальциурия становятся причиной возникновения гипофосфатемического рахита, резистентного к обычным дозам витамина D.

Рахитоподобная остеопатия развивается в результате сочетанного действия метаболического ацидоза, гипоцитратемии, гипофосфатемии и дефицита кальция. Снижение чувствительности к витамину D, по-видимому, обусловлено как патологией рецепторов, так и нарушением превращения его в активные формы в условиях метаболического ацидоза.

Генерализованная аминокислотурия с потерей всех классов аминокислот приводит к развитию белково-энергетической недостаточности, дистрофии эпителия канальцев.

Повышенная экскреция фосфора, кальция, бикарбоната, цитрата создает предпосылки для развития мочекаменной болезни.

Патологическая анатомия

На ранних этапах заболевания при морфологическом исследовании паренхима почек выглядит неизменной. В дальнейшем выявляют изменения в проксимальных канальцах в виде истончения, атрофии; расширения в области петли Генле и собирательных трубок; гиперплазию и гипертрофию юкстагломерулярного аппарата. В интерстиции обнаруживают лимфогистиоцитарную инфильтрацию и, нередко, фиброз. Клубочки интактны до развития ХПН.

Клиническая картина и диагностика

Заболевание обычно проявляется в течение первых лет жизни, чаще в конце 1-го или начале 2-го года. Клинические проявления значительно варьируют у разных больных.

Основные признаки болезни де Тони–Дебре–Фанкони:

- отставание в физическом и умственном развитии;
- рахитоподобные изменения скелета, вальгусная деформация нижних конечностей, мышечная гипотония, боли в костях, часто – переломы нижних конечностей;
- полиурия, полидипсия, кризы обезвоживания, немотивированная гипертермия;
- снижение сопротивляемости по отношению к инфекциям;
- гипераминоацидурия, фосфатурия, гликозурия;
- метаболический ацидоз.

Нередко первым признаком заболевания является гликозурия, тогда как гипераминоацидурия и фосфатурия присоединяются позднее. При нормальном уровне сахара в крови реабсорбция глюкозы в почечных канальцах составляет 45–95%. У ряда больных в моче обнаруживаются кетоновые тела, главным образом ацетоуксусная кислота.

Характерным признаком является выраженная фосфатурия, приводящая к значительной гипофосфатемии. Уровень кальция в плазме крови, как правило, снижен. Экскреция его с мочой нормальная или увеличена. В плазме повышена активность щелочной фосфатазы.

Потери калия с мочой ведут к развитию гипокалиемии с соответствующей клинической симптоматикой (мышечная гипотония, гипорефлексия, сниженное АД, изменения ЭКГ).

Метаболический ацидоз на ранних этапах заболевания обусловлен снижением реабсорбции гидрокарбонатов. Постепенно развиваются гипостенурия, протеинурия. Клубочковая фильтрация снижается лишь при ХПН.

Рентгенологические признаки выявляются не сразу, им предшествует длительный период интоксикации. На рентгенограммах костей определяются общий остеопороз, грубоволокнистая структура, разрыхление эпифизов и даже эпифизеолиз, истончение и разрыхленность кортикального слоя, бокаловидное расширение дистальных и проксимальных отделов трубчатых костей, искривление конечностей, кифоз, возможны переломы.

Описаны варианты более легкого течения болезни де Тони–Дебре–Фанкони, с умеренной задержкой физического развития, нормокальциемией, менее выраженными костными деформациями.

При любом течении заболевание прогрессирует, приводя к костной инвалидизации и развитию терминальной ХПН к 7–15 годам.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику болезни де Тони–Дебре–Фанкони проводят с другими наследственными и приобретенными синдромами де Тони–

Дебре–Фанкони, витамин-D-дефицитным рахитом, остеопатиями при ХПН, ПТА (см. табл. 7.15).

Лечение

Рациональная терапия несколько уменьшает влияние избыточных потерь с мочой различных субстанций. Важным компонентом лечения болезни де Тони–Дебре–Фанкони является соблюдение диеты с ограничением введения ацидогенных (серосодержащих) аминокислот, увеличением введения богатых фосфатами, калием, кальцием и подщелачивающих продуктов. Более всего эффективна картофельная или картофельно-капустная диета; для устранения дефицита калия назначают морковный суп Моро, сухофрукты и т.д.

Нельзя ограничивать введение жидкости. Во всех случаях необходимо тщательно следить за кислотно-основным состоянием. При резко выраженном ацидозе (снижение уровня рН плазмы, сывороточных бикарбонатов) показано введение щелочных растворов – 2–4% раствора натрия гидрокарбоната (5 мл/кг/сут.) внутривенно, перорально или в виде микстуры для питья, содержащей 2 г лимонной кислоты, 3 г натрия цитрата, 3,3 г калия цитрата на 100 мл воды (1 мл раствора содержит 1 ммоль натрия и 1 ммоль калия). Микстуру следует принимать в количестве 45–60 мл в день. Внутривенное введение растворов глюкозы противопоказано вследствие гипокалиемии и возможности развития сосудистого коллапса.

Для лечения остеопатии назначаются активные метаболиты витамина D (см. разделы «Наследственный фосфат-диабет (витамин-D-резистентный или гипофосфатемический рахит)», «Врожденный витамин-D-зависимый рахит»), витамин D₂ до 10 000–15 000 МЕ в день под контролем экскреции почками кальция. Также показаны курсы препаратов гормона роста (см. раздел «Наследственный фосфат-диабет (витамин-D-резистентный или гипофосфатемический рахит)»).

Для коррекции гипокалиемии рекомендовано принимать верошпирон в дозе 3–5 мг/кг/сут., гипонатриемии – гипотиазид в дозе 1–2 мг/кг/сут. Для коррекции митохондриальных дисфункций назначаются препараты витаминов E, A, B, C, коэнзим Q, димефосфон и др. При цистинозе показаны цистеамин внутрь по 90 мг/кг/сут., аскорбиновая кислота по 200 мг/кг/сут., а также витамин D по 10 000–15 000 МЕ/сут.

Прогноз

Прогноз зависит от варианта синдрома де Тони–Дебре–Фанкони. При болезни де Тони–Дебре–Фанкони прогноз неблагоприятный – развитие терминальной ХПН к 10–20-летнему возрасту.

Почечный тубулярный ацидоз

ПТА – клинично-лабораторный симптомокомплекс, возникающий в результате дефекта реабсорбции гидрокарбонатов в проксимальных канальцах или нарушения ацидогенеза в дистальных канальцах, характеризующийся постоянным гиперхлоремическим метаболическим ацидозом. Фактически ПТА – это неспособность почек обеспечить регуляцию кислотно-основного состояния.

По локализации дефекта выделяют:

- дистальный ПТА, I тип – дефект ацидогенетической функции дистальных канальцев;
- проксимальный ПТА, II тип – дефект проксимальных канальцев, выражающийся в неспособности реабсорбировать гидрокарбонаты при сохранении функции ацидогенеза дистальных канальцев;
- комбинированный дистальный и проксимальный ПТА, III тип;
- ПТА с гиперкалиемией, IV тип.

ПТА может быть первичным и вторичным. Первичный ПТА является изолированной наследственной патологией почек. Собственно изолированными ренальными являются только первичные ПТА I и II типов.

ПТА всех 4 типов может наблюдаться как синдром при целом ряде наследственных заболеваний (вторичный наследственный). Вторичный приобретенный ПТА может выявляться при пиелонефрите, ТИН, ХПН, лекарственных и токсических нефропатиях, гипervитаминозе D, иммунных заболеваниях почек и др. ПТА часто наблюдается при нефрокальцинозе различного происхождения, дисфункции коры надпочечников, так как глюкокортикоиды усиливают процессы транспорта H⁺ и секреции аммония в дистальных отделах нефрона.

Первичный почечный тубулярный ацидоз I типа (дистальный ПТА)

Описано несколько генетических форм первичного дистального ПТА: «классический» аутосомно-доминантный дистальный ПТА, аутосомно-рецессивный дистальный ПТА с глухотой, аутосомно-рецессивный дистальный ПТА без глухоты.

Аутосомно-доминантный ПТА I типа («классический», синдром Лайтвуда–Батлера–Олбрайта)

Впервые описан R.Lightwood в 1935 г., затем в 1936 г. – A.Butler, в 1946 г. – F.Albright. Тип наследования – аутосомно-доминантный, наблюдаются также спорадические случаи.

Патогенез. Причиной аутосомно-доминантного ПТА являются мутации в гене SLC4A1, картированном на 17-й хромосоме (17q21-22), что приводит к нарушению структуры белка AE1. Белок AE1 входит в состав Cl/HCO₃-обменителя на базолатеральной мембране эпителия дистальных канальцев.

Характерным для этой формы ацидоза является то, что в моче постоянно выделяются гидрокарбонаты, вместо которых для сохранения осмотического давления в кровь диффундируют ионы хлора. У больных нарушена секреция водородных ионов (H^+) и аммиака в просвете канальца, что приводит к накоплению их в крови с развитием гиперхлоремического ацидоза. Реабсорбция анионов бикарбоната в проксимальных канальцах не изменена.

pH мочи щелочной и не снижается менее 6,0 независимо от тяжести ацидоза. В качестве компенсаторной реакции при ацидозе снижается реабсорбция в канальцах натрия, кальция и калия (вплоть до развития гипокалиемии).

Повышенная экскреция натрия обуславливает полиурию и гипонатриемию. Гипонатриемия вызывает вторичный альдостеронизм. Альдостерон усиливает секрецию калия, повышает проницаемость для калия клеточной мембраны, обращенной в просвет канальца, при этом увеличивается экскреция калия. Повышенная экскреция кальция приводит к гипокалиемии с характерными клиническими проявлениями (мышечная гипотония, гипорефлексия, сердечная аритмия, слабость, депрессия, угнетение ЦНС, развитие парезов, параличей).

Потеря кальция стимулирует выработку паратгормона. Вторичный гиперпаратиреоз приводит к резорбции костной ткани, и в кровь поступает кальций, чем объясняется нормокальциемия.

Склонность к нефрокальцинозу и нефролитиазу объясняется экскрецией большого количества кальция со щелочной мочой, уменьшением выделения хорошо растворимого цитрата (гипоцитратурия вследствие ацидоза) и увеличением экскреции плохо растворимых сульфатов, фосфатов, глюконатов, выпадающих в осадок в щелочной среде. Образующиеся камни откладываются в интерстициальной ткани, в клетках почечного эпителия, в просвете канальцев. К 3–5 годам возникает двусторонний нефрокальциноз – отложение нерастворимых солей кальция в мозговом веществе и сосочках почек. Это, в свою очередь, создает условия для возникновения вторичной инфекции мочевыводящих путей или абактериального воспалительного процесса.

Клиническая картина. Для классического ПТА I типа наиболее характерны:

- отставание в росте, рахитоподобные изменения в костях;
- кризы обезвоживания, полиурия, полидипсия;
- нефрокальциноз (двусторонний) и мочекаменная болезнь с сопутствующим интерстициальным нефритом или пиелонефритом;
- гипокалиемия и гиперхлоремический ацидоз;
- щелочная реакция мочи и постоянный дефицит оснований в крови.

Дистальный ПТА встречается одинаково часто как у мальчиков, так и у девочек. Считается, что впервые он выявляется в возрасте 2–3 лет и даже у взрослых, откуда появилось такое определение, как «взрослый» тип ПТА или «форма взрослых». Однако его микросимптомы могут проследиваться значительно раньше клинически выраженной манифестации. В грудном

возрасте могут обратить на себя внимание недостаточная прибавка массы тела, бледность кожи, мышечная гипотония, периодическая рвота, анорексия, признаки обезвоживания на фоне полиурии и полидипсии, склонность к запорам и длительному необъяснимому субфебрилитету.

С годами задержка физического развития прогрессирует, в результате метаболического ацидоза снижается стимулированная секреция гормона роста. Увеличивается костная деформация (симметричный нанизм, относительно большая голова, короткая шея, бочкообразная грудная клетка, X-образное искривление нижних конечностей). Остеопатия с болью в костях и патологическими переломами может диагностироваться позже. У некоторых детей выявляют задержку умственного развития, агрессивность, раздражительность, раннее половое созревание. Часто развиваются интерстициальный нефрит или пиелонефрит, уролитиаз с характерной почечной коликой.

Диагностика. При лабораторном исследовании на фоне резко выраженного метаболического ацидоза выявляют гиперхлоремию, гипокалиемию, гипонатриемию, нормо- или гипокальциемию, гипофосфатемию. Полиурия – резистентная к адиурекрину, pH мочи колеблется между 6,5–7,5, гиперкальциурия – до 10–20 мг/кг/сут. (при норме 1–5 мг/кг/сут.). Одним из важных симптомов является гипоцитратурия, причем этот признак не исчезает при коррекции ацидоза. Постепенно развивается изо- и гипостенурия. Рентгенологическое и ультразвуковое исследование выявляет двусторонний нефрокальциноз, степень выраженности которого зависит от возраста больного и своевременности начатого лечения.

Аутосомно-рецессивный ПТА I типа с глухотой

Основой данного типа ПТА является мутация гена АТР6В1, кодирующего В1 субъединицу H^+ -АТФазы; ген картирован на 2-й хромосоме (2p13).

Клиническая картина заболевания сходна с таковой при аутосомно-доминантном дистальном ПТА. Двусторонняя нейросенсорная тугоухость может проявляться и в раннем, и в школьном возрасте.

Аутосомно-рецессивный ПТА I типа без глухоты

При данном типе ПТА выявлены мутации в гене АТР6NVOA4, кодирующем субъединицу H^+ -АТФазы массой 116 кДа; ген картирован на 7-й хромосоме (7p33-34).

Клиническая картина заболевания аналогична двум предыдущим формам.

Диагностируют первичный дистальный ПТА в зависимости от тяжести клинических проявлений в разном возрасте. У некоторых больных его выявляют случайно, когда единственным симптомом является задержка физического развития. Для «неполных» форм дистального ПТА характерны нефрокальциноз и отсутствие системного ацидоза. Нарушена способность

к подкислению мочи, но нет резкого снижения секреции аммония, что компенсирует ограниченную экскрецию титруемых кислот.

Прогноз ПТА I типа серьезен. Он ухудшается при развитии пиелонефрита и мочекаменной болезни, особенно при прогрессирующем снижении уровня клубочковой фильтрации, развитии ХПН.

Почечный тубулярный ацидоз II типа (проксимальный ПТА)

Проксимальный ПТА представляет собой дефект проксимальных канальцев, неспособных реабсорбировать бикарбонаты при сохранности ацидогенетической функции дистальных канальцев. Поэтому при нагрузке аммония хлоридом обычно не выявляют каких-либо отклонений от нормы. В моче обнаруживается значительное количество бикарбонатов.

В здоровой почке фильтруемые гидрокарбонаты реабсорбируются в проксимальном канальце более чем на 85%. Если их уровень в плазме превосходит почечную пороговую концентрацию, то реабсорбция происходит не полностью. Почечная пороговая концентрация гидрокарбонатов меняется с возрастом: у взрослых она составляет 25–26 ммоль/л, а у детей – 22–24 ммоль/л. У больных с проксимальным типом ПТА почечная пороговая концентрация гидрокарбонатов снижена, поэтому экскреция их с мочой резко повышена – более 15% профильтрованного количества. Почечный порог реабсорбции гидрокарбонатов снижается до 19–20 ммоль/л (при норме 22–24 ммоль/л). При этой форме канальцевого ацидоза сохранена способность снижать рН мочи и экскретировать H^+ . Механизм ацидификации мочи в дистальных канальцах не нарушен, моча может иметь кислую реакцию (рН менее 5,5). Наличие неабсорбированных в проксимальных канальцах гидрокарбонатов при потоке через дистальные канальцы приводит к стимуляции секреции альдостерона, который повышает реабсорбцию натрия и экскрецию калия. Возникают калийурия, гипокалиемия. Развивается гиперхлоремия.

На сегодняшний день выявлено 3 варианта проксимального ПТА: аутосомно-доминантный проксимальный ПТА, аутосомно-рецессивный проксимальный ПТА с глазами аномалиями, спорадический изолированный проксимальный ПТА.

Аутосомно-доминантный ПТА II типа

Генетической основой аутосомно-доминантного проксимального ПТА является дефект гена SLC9A3, кодирующего котранспортер Na^+/H^+-NHE_3 , который приводит к нарушению реабсорбции бикарбонатов в проксимальных канальцах.

Первые проявления заболевания отмечаются в возрасте 3–18 мес. (иногда в дошкольном возрасте) в виде полидипсии, полиурии, снижения аппетита, рвоты, апатии, непостоянного, иногда значительного повышения температуры тела неясного генеза. Они часто сопровождаются эксикозом. Если заболевание манифестирует в грудном возрасте, то у ребенка могут

развиваться изменения костной системы – искривления большеберцовых и бедренных костей, формирующие симптомокомплекс рахита. В целом рахитоподобный синдром, нефрокальциноз и мочекаменная болезнь при проксимальном ПТА развиваются гораздо реже, чем при дистальном. Ребенок может отставать в физическом развитии. При несвоевременной диагностике заболевания может развиваться ацидемическая кома.

При лабораторном исследовании в крови выявляют выраженный метаболический ацидоз, снижение уровня гидрокарбонатов (до 11,3–17,9 ммоль/л) и рН, повышение содержания Cl, гипокалиемию, гипо- или нормокальциемию. Реакция мочи может колебаться от кислой до щелочной. При нагрузке аммония хлоридом рН мочи снижается до 5,0–4,5.

Аутосомно-рецессивный ПТА II типа с глазами аномалиями

Этот вариант проксимального ПТА возникает вследствие мутации гена SLC4A4, кодирующего котранспортер $NaCl-Na^+/HCO_3^-$, расположенный на базолатеральной мембране эпителиоцитов проксимальных канальцев. Ген картирован на 4-й хромосоме (4q2.1).

Заболевание проявляется в младенческом возрасте. Клинические проявления сходны с аутосомно-доминантным вариантом заболевания. Чаще всего выявляются рахитоподобные изменения и задержка роста. Из поражений глаз наиболее типичны глаукома, катаракта, кератопатии.

Спорадический изолированный проксимальный ПТА

Этот вариант проксимального ПТА связан с незрелостью котранспортера Na^+/H^+-NHE проксимальных канальцев.

Заболевание проявляется в грудном возрасте полиурией, рвотой, запорами, анорексией, кризами обезвоживания, немотивированной гипертермией. Лабораторные изменения сходны с предыдущими вариантами.

При этом варианте, несмотря на тяжесть клинических проявлений, возможно спонтанное выздоровление к 3–10 годам.

Почечный тубулярный ацидоз III типа (комбинированный дистальный и проксимальный почечный тубулярный ацидоз)

Комбинированный дистальный и проксимальный ПТА III типа встречается в составе наследственных синдромов или приобретенных заболеваний.

Собственно термином «комбинированный дистальный и проксимальный ПТА с остеопорозом» называется аутосомно-рецессивное заболевание, известное также как «синдром дефицита карбоангидразы II».

Синдром дефицита карбоангидразы II возникает вследствие мутации гена, кодирующего фермент карбоангидраза II (8q22).

Клинически заболевание проявляется с первых лет жизни задержкой физического и умственного развития, рахитоподобным синдромом и остео-

порозом, ранним развитием нефрокальциноза и кальцитов в тканях организма, прежде всего в мозге.

В моче выявляется бикарбонатурия и снижение количества аммония. Развивается метаболический гиперхлоремический ацидоз с гипокалиемией.

Кроме того, комбинированный дистальный и проксимальный ПТА III типа входит в симптомокомплекс следующих заболеваний:

- семейный гиперпаратиреоз с гиперкальциурией и ПТА;
- гиперпаратиреоз;
- нефрокальциноз с синдромом Фанкони;
- почечный трансплантат с ПТА;
- ПТА у новорожденных с экстремально низкой массой тела.

Почечный тубулярный ацидоз IV типа с гиперкалиемией

ПТА IV типа с гиперкалиемией является дистальной тубулопатией, которая возникает в результате снижения чувствительности к минералокортикоидам или пониженной их продукции, что приводит к нарушению секреции ионов калия и водорода в дистальных канальцах почки.

Различают первичный и вторичный ПТА IV типа с гиперкалиемией.

Первичный ПТА IV типа с гиперкалиемией (транзиторный) наблюдается в раннем детстве (синоним – транзиторная гиперкалиемия раннего детства). Его развитие, по-видимому, связано с незрелостью дистальных канальцев в отношении реализации ответа на минералокортикоидные стимулы. Заболевание проявляется эпизодами гипертермии и метаболическим ацидозом с гиперкалиемией. Рахитоподобный синдром и нефрокальциноз не характерны. Снижена реабсорбция бикарбоната в проксимальных канальцах, однако уровень его в крови остается нормальным. Экскреция аммония снижена, уровень кальция и цитрата в моче нормальный.

Вторичный ПТА IV типа с гиперкалиемией как синдром встречается при большом количестве заболеваний, протекающих как с поражением почек, так и без него. Все заболевания, сопровождающиеся развитием ПТА IV типа с гиперкалиемией, можно разделить на 3 большие группы: 1) с минералокортикоидной недостаточностью, 2) с минералокортикоидной резистентностью и 3) с гиперкалиемией, индуцированной лекарствами.

ПТА IV типа с минералокортикоидной недостаточностью:

- в отсутствие заболеваний почек: болезнь Аддисона, изолированный гипоальдостеронизм, врожденная гиперплазия надпочечников;
- гипоренинемический гипоальдостеронизм у пациентов с хроническими нефропатиями: диабетическая нефропатия, СКВ, нефропатия при ВИЧ-инфекции;
- гипоренинемический гипоальдостеронизм у пациентов с ОГН;

ПТА IV типа с минералокортикоидной резистентностью:

- при генетических заболеваниях: первичный псевдогипоальдостеронизм I и II типа;

- при хронических интерстициальных нефропатиях: обструктивная уропатия, медуллярно-кистозная болезнь, лекарственный интерстициальный нефрит, отторжение почечного трансплантата, анальгетическая нефропатия, нефропатия при ВИЧ-инфекции;

ПТА IV типа с гиперкалиемией, индуцированной лекарствами:

- нарушение выработки ренина и альдостерона: ингибиторы циклооксигеназы, иАПФ, гепарин;
- ингибиторы почечной секреции ионов калия: калийсберегающие диуретики, триметоприм, пентамидин, циклоспорин А;
- нарушение распределения ионов калия: антагонисты инсулина, β -адреноблокаторы, наперстянка, сукцинилхолин.

Лечение

Метаболический ацидоз корректируется путем введения растворов натрия бикарбоната, однако быстрая коррекция не только не обоснована, но даже вредна из-за опасности возникновения дыхательного алкалоза, если дефицит гидрокарбонатов значителен. В первые 12 часов дефицит бикарбонатов рекомендуется устранить лишь частично (примерно на 1/3) – оставшийся дефицит ликвидируют в течение следующих 6 ч. Приблизительное количество вводимых за сутки гидрокарбонатов можно вычислить по формуле:

$$\text{HCO}_3^- \text{ (ммоль)} = \text{ВЕ (дефицит гидрокарбонатов крови)} \times \\ \times 1/3 \text{ массы тела (в кг)}.$$

При этом следует иметь в виду, что в 100 мл 1,4% раствора натрия гидрокарбоната содержится 16 ммоль, а в 100 мл 5% раствора – около 60 ммоль HCO_3^- .

При коррекции ацидоза необходимо постоянно следить за тем, чтобы уровень калия в сыворотке находился в пределах 4,0–5,5 ммоль/л. Если он снижается до 2 ммоль/л, необходимо вводить препараты калия. Для коррекции гипокальциемии рекомендуется вводить внутривенно по 10 мл 10% раствора кальция глюконата до нормализации уровня кальция в крови. Для лечения ацидоза предложено также постоянное введение внутрь различных цитратных смесей: 140 г лимонной кислоты и 98 г кристаллического цитрата натрия, растворенных в 1 л воды; 1 мл такого раствора эквивалентен 1 ммоль HCO_3^- . Раствор назначают из расчета 3–7 ммоль/кг/сут. (50–100 мл) в 3 приема. Также используются готовые буферные смеси, содержащие лимонную кислоту и ее соли (Блемарен, Магурлит).

Назначают диету растительного происхождения (картофельную), ограничивают количество белков животного происхождения. Объем жидкости не ограничивают, рекомендуют большой объем фруктовых соков. Резкого ограничения кальция в пище не требуется.

При остеомалации введение оснований, солей кальция и витамина D (см. раздел «Наследственный фосфат-диабет (витамин-D-резистентный

или гипофосфатемический рахит)») приводят к улучшению процессов оссификации.

При повышенной экскреции кальция с мочой предлагают назначать гипотиазид в дозе 1,5–2 мг/кг/сут. в течение длительного времени (1–5 лет). Этот препарат снижает экскрецию кальция с мочой и в то же время усиливает экскрецию магния; последний, как известно, подавляет кальцификацию мягких тканей. Лечение гипотиазидом способствует развитию гипокалиемии, что требует диетической коррекции. При оксалатно-кальциевом уролитиазе применяют пероральное введение окиси магния в дозе 150–200 мг/сут. в течение длительного времени (до 5 лет).

ГЛАВА VIII. ИНФЕКЦИИ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ

Э.К.Петросян, О.Л.Чугунова, О.В.Шатохина, Е.В.Мелехина

ИМС – инфекционный воспалительный процесс в мочевой системе без специального указания на этиологию и локализацию.

Код по МКБ-10:

- N10 Острый ТИН.
 - N11 Хронический ТИН:
 - N11.0 Необструктивный хронический пиелонефрит, связанный с рефлюксом.
 - N11.1 Хронический обструктивный пиелонефрит.
 - N11.8 Другие хронические ТИН.
 - N11.9 Хронический ТИН неуточненный.
 - N12 ТИН, неуточненный, как острый, так и хронический.
- Раздел N30–39. Другие болезни мочевыделительной системы:
- N30 Цистит:
 - N30.0 Острый цистит.
 - N30.2 Другой хронический цистит.
 - N30.3 Тригонит.
 - N30.8 Другие циститы.
 - N30.9 Цистит неуточненный.

Классификация ИМС

Общепринятой в мире классификации ИМС не существует. Если обобщать существующие классификации, то ИМС возможно разделить по следующим категориям:

- по наличию симптомов, характерных для ИМС (табл. 8.1):
 - симптоматическая (пиелонефрит, цистит, уретрит);
 - асимптоматическая (см. ниже);
- по уровню поражения (табл. 8.1):
 - инфекция верхних отделов мочевой системы (пиелонефрит);
 - инфекция нижних мочевых путей (цистит, уретрит);
- по наличию уродинамических нарушений:
 - первичная ИМС (нарушений нет или они не выявлены);
 - вторичная ИМС (возникающая при ПМР, аномалиях ОМС, НДМП, мочекаменной болезни и т.д.);
- по течению:
 - острое течение;
 - рецидивирующее течение (часто называют хроническим);

Таблица 8.1. Классификация ИМС в зависимости от уровня поражения ОМС и наличия клинических симптомов

Тип ИМС	Уровень поражения	Нозологическая форма	Клинические симптомы	Лечение
Фебрильная	Инфекция верхних отделов мочевой системы	Пиелонефрит	Интоксикация + Лихорадка >38°C Выраженный болевой синдром: боли в животе и поясничной области СОЭ >20 мм/ч С-реактивный белок >10 мг/л Лейкоцитурия Бактериурия	Антибиотик
Афебрильная	Инфекция нижних мочевых путей	Цистит, уретрит	Интоксикация – Субфебрильная температура Умеренный болевой синдром Дизурия + СОЭ <10 мм/ч С-реактивный белок <20 мг/л Лейкоцитурия Бактериурия	Антибиотик/уросептик
	Бессимптомная бактериурия		Бактериурия + (в диагностическом титре в двух последовательных пробах мочи) Лейкоцитурия –	Не лечить!

- по количеству рецидивов:
 - редко рецидивирующая ИМС;
 - часто рецидивирующая ИМС (2 раза в течение 6 мес. или 3 раза в течение 1 года);
- по активности:
 - активная стадия;
 - период обратного развития;
 - полная клинико-лабораторная ремиссия;
- по наличию осложнений:
 - неосложненная ИМС;
 - осложненная ИМС (карбункул почки, паранефрит, уросепсис, пиелонефрит в результате цистита, недержание мочи и др.);
- по сохранности функции почек:
 - сохранные функции почек;
 - нарушение функций почек;
 - ХПН.

Асимптоматическая бактериурия – наличие в моче бактерий в диагностическом титре в двух последовательно собранных посевах мочи на флору и чувствительность к антибиотикам при отсутствии клинических и лабора-

торных симптомов воспалительного процесса в ОМС. Асимптоматическая бактериурия – клинико-лабораторное определение воспалительного процесса, не относящееся к классификации. Асимптоматическая бактериурия встречается:

- у детей раннего возраста, у детей с иммунодефицитами;
- при наличии нетипичного возбудителя (хламидии, микоплазмы, кампилобактер, шигеллы, грибы, микобактерии);
- при почечном абсцессе без дренажа в мочевые пути, полной обструкции мочеточников, туберкулезе и паразитозе мочевой системы;
- при изменении бактериостатических свойств мочи: сбор мочи на фоне антимикробной терапии, очень низкий pH мочи (высокая кислотность мочи);
- при коротком времени инкубации мочи в мочевом пузыре: высокий диурез на фоне повышенного питьевого режима, снижения концентрационной способности почек;
- при опухолях, инородных телах мочевого пузыря и других урологических заболеваниях.

При выявлении асимптоматической бактериурии ребенку выставляется следующий диагноз: «ИМС (асимптоматическая бактериурия)».

Эпидемиология

Распространенность ИМС, включая пиелонефрит, составляет приблизительно 20 на 1000 детского населения. Около 8% девочек и 2% мальчиков хотя бы 1 раз болеют ИМС до 7-летнего возраста. Среди детей от 0 до 2 мес. жизни с фебрильной температурой примерно 5% имеют острый пиелонефрит. Примерно у 30% детей с манифестацией заболевания в течение 1-го года возможен рецидив болезни. У 1/3 детей 1-го года жизни (36,4%) выявляются признаки нефросклероза после первого эпизода ИМС.

Цистит встречается практически у 60% детей, страдающих нефроурологической патологией.

Этиология

Этиологическим фактором развития ИМС у детей является уропатогенная микробная флора. Уропатогенность – потенциальная способность микроорганизмов вызывать патологический процесс при проникновении в ОМС.

Исследования показали, что основным этиологическим фактором развития пиелонефрита у детей и взрослых являются грамотрицательные микроорганизмы из семейства *Enterobacteriaceae*. Прежде всего – это *E. coli*, реже – *Proteus* spp., *Klebsiella pneumoniae* и некоторые другие (табл. 8.2). У детей, поступающих в стационар с острой и рецидивирующей ИМС, также различается характер микрофлоры (в первом случае *E. coli* встречается в 71–73%).

Другие (небактериальные) этиологические причины ИМС у детей:

- хламидии, уреоплазмы и микоплазмы;

Таблица 8.2. Спектр микроорганизмов при острой и рецидивирующей ИМС

Бактерии	Первый эпизод ИМС, %	Рецидив ИМС, %
<i>Escherichia coli</i>	80–85	60
<i>Proteus mirabilis</i>	1,1–5,3	15
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1,3–4,1	20
<i>Enterobacter</i>	1,0–5,4	–
<i>Enterococcus</i>	1,0–3,2	–
<i>Staphylococcus</i>	3–7,3	–
Другие	2–6	5

- грибы (чаще у детей с иммунодефицитными состояниями);
- кампилобактер, шигеллы, микобактерии;
- микст-инфекция (около 62% детей с рецидивирующей ИМС): вирусно-бактериальная, вирусно-бактериально-хламидийная (микоплазменная), бактериально-хламидийная (микоплазменная);
- вирусы (не исключается связь обструктивного пиелонефрита с внутриутробным инфицированием вирусами Коксаки, гриппа, парагриппа, RS-вирусами, аденовирусами, цитомегаловирусом, вирусом простого герпеса I и II типа).

Факторы, влияющие на характер микрофлоры при ИМС:

- возраст и пол ребенка;
- срок гестации к моменту рождения ребенка (для детей 1-го года жизни);
- характер вскармливания;
- наличие нарушений уродинамики;
- резистентность организма ребенка и состояние иммунной системы;
- условия инфицирования (внебольничное или внутрибольничное);
- период заболевания (дебют или рецидив);
- состояние микробиоценоза кишечника;
- регион проживания, социальное и материально-бытовое состояние семьи;
- методы проведения посевов мочи.

Патогенез

Микроорганизмы могут попадать в мочевыводящие пути гематогенным и лимфогенным путем, однако, согласно многочисленным клиническим и экспериментальным данным, ИМС чаще всего развиваются при восходящем распространении из уретры бактерий, особенно микроорганизмов кишечной группы (*Escherichia coli* и другие представители семейства *Enterobacteriaceae*). Это является логическим объяснением более высокой частоты ИМС у девочек по сравнению с мальчиками и повышенного риска развития ИМС после катетеризации или инструментальных вмешательств на мочевом пузыре. Однократная катетеризация мочевого пузыря у амбулаторных пациентов приводит к развитию ИМС в 1–2% случаев. Постоянный

катетер с открытой дренажной системой уже в течение первых 3–4 дней практически в 100% случаев приводит к развитию бактериурии. Использование закрытой дренажной системы, в том числе с клапаном, предотвращающим обратный ток мочи, несколько замедляет, но в конечном счете не предотвращает развитие инфекции. Считается, что в этом случае бактерии проникают в мочевой пузырь через слизисто-гнойное пространство между катетером и стенкой уретры, что приводит к развитию бактериурии практически у всех пациентов в течение первых 4 нед.

Спектр возбудителей гематогенных инфекций мочевой системы ограничен лишь несколькими относительно редкими микроорганизмами, такими как *Staphylococcus aureus*, *Candida* spp., *Salmonella* и *Mycobacterium tuberculosis*, которые первично поражают какой-либо другой орган. *Candida albicans* легко вызывает развитие ИМС гематогенным путем, но также, хотя и не часто, может быть причиной восходящей инфекции постоянного катетера или после лечения антибиотиками.

Концепция вирулентности/патогенности бактерий в отношении мочевыводящих путей подразумевает, что не все виды микроорганизмов в одинаковой степени способны вызывать инфекционный процесс. Чем более компрометированы естественные защитные механизмы организма, тем меньшая вирулентность требуется для того, чтобы бактериальный штамм привел к развитию инфекции. Это подтверждается данными *in vitro* наблюдений, когда у бактерий, выделенных от пациентов с вторичными ИМС, часто обнаруживаются факторы вирулентности. Концепция вирулентности бактерий также предполагает, что некоторые штаммы бактерий в пределах одного вида обладают особыми факторами вирулентности, которые облегчают их проникновение восходящим путем из кишечника, преддверия влагалища или периуретральной области в уретру и затем в мочевой пузырь или (реже) в почки с последующим развитием системного воспаления.

Предрасполагающие факторы развития ИМС:

1. Эндогенные факторы риска развития ИМС у детей:

- ранний возраст, недоношенность;
- пол ребенка;
- нарушения уродинамики любого генеза:
 - ПМР;
 - НДМП любого генеза;
 - аномалии развития мочевых путей;
- аномалии развития уrogenитальной области (пузырно-влагалищные и пузырно-кишечные свищи, уrogenитальный синус);
- характер периуретральной флоры;
- отягощенный преморбидный фон:
 - дисплазия позвоночника;
- генетические факторы:
 - отягощенная наследственность (наличие в семье и у ближайших родственников ребенка аномалий развития мочевых путей, обменной нефропатии, мочекаменной болезни);

– особенности главного комплекса гистосовместимости (HLA-антигены В13, А2–А10, АП–А19, В13–В15, А2–В16, А9–В13); группа крови: III (В), IV (АВ);

2. Экзогенные факторы риска развития ИМС у детей:

- переохлаждение и другие острые и хронические стрессовые ситуации (физические, химические, биологические, психоэмоциональные);
- вредные привычки отца и матери (алкоголизм, курение, наркомания, токсикомания);
- неблагоприятный акушерско-гинекологический анамнез у матери (воспалительные заболевания гениталий, гормональные нарушения, эндометриоз, гестозы, угроза прерывания беременности, выкидыши, патологическое течение родов);
- искусственное вскармливание, неправильное питание;
- мастурбация, ранняя половая жизнь;
- трансуретральные медицинские манипуляции (катетеризация мочевого пузыря, введение рентгеноконтрастных препаратов и др.).

Факторы вирулентности уропатогенов:

- подвижность (жгутики);
- способность адгезии к уроэпителию (определяется неспецифическим (гидрофильно-липофильным) и специфическим (лиганд-рецепторным) взаимодействием бактерий и клеточных рецепторов и мембран клеток-мишеней):
 - фимбрии (пили) – нитевидные белковые органеллы, покрывающие всю поверхность бактериальной клетки, позволяют бактерии прикрепляться к эпителиальным клеткам и препятствуют ее захвату нейтрофилами;
 - PАР-пили (*E. coli*), обладают высокой тропностью к уроэпителию;
 - фимбрии типа S, I и X, маннозорезистентные гемагглютинины (*E. coli*), обладают антилизоцимными, антикомплементарными и антиинтерцидными (направленными против катионного белка лейкоцитов интерцида) свойствами, защищены от фагоцитоза и комплемент-связывающего лизиса;
 - О-антиген (*E. coli*) – липополисахарид, входящий в состав наружной мембраны микроорганизма, обладает как адгезивными, так и токсическими свойствами;
 - гемагглютинин и поверхностно-ассоциированный протеин (*Staphylococcus saprophyticus*);
 - D-маннозо- и D-глюкозозависимая адгезия, агглютинины, кодируемые плазмидой системы феромонов (sex pheromon system) (*Enterococcus*);
- токсичность:
 - О-антиген (*E. coli*);
 - цитотоксин-некротизирующий фактор, гемолизины, дезоксирибонуклеаза, протеазы, супероксид-анион (*Enterococcus*);

- гемолизины, лейкоцидин, стафилококковый энтеротоксин типа В, специфично взаимодействующий с дигалактозилцерамидом (рецептором на клетках проксимальных канальцев нефрона) и нарушающий клеточный метаболизм фосфатидилхолина, облегчающий последующую колонизацию (*Staphylococcus aureus*);
- факторы инвазивности – гиалуронидаза, фибринолизин (*Staphylococcus aureus*);
- способность адаптации в мочевом тракте:
 - уреазная активность, обеспечивающая ферментативную адекватность в условиях обитания (*Staphylococcus saprophyticus*);
- антифагоцитарные свойства (обеспечиваются К-антигеном и О-антигеном (*E. coli*), наличием капсулоподобной структуры (*Staphylococcus* и фимбриями);
- образование L-форм (проявление адаптации микрофлоры к паразитированию – утрата бактериями наружных слоев клеточной стенки);
- низкая иммуногенность *E. coli* связана со способностью к антигенной мимикрии и смене антигенного состава поверхности, что затрудняет синтез специфических антител к *E. coli*;
- факторы, способствующие развитию резистентности к антимикробным лекарственным средствам:
 - ферментативная инактивация – β -лактамазная активность (*Klebsiella*, *E. coli*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*);
 - модификация мишени действия – изменение структур микробной клетки с дальнейшей невозможностью их взаимодействия с антибиотиком;
 - снижение проницаемости внешних структур для антибиотиков (*E. coli*, *P. aeruginosa*);
 - эффлюкс – активное выведение антибиотика из микробной клетки (*P. aeruginosa*);
 - формирование метаболического шунта – способность к альтернативным путям метаболизма в бактериальной клетке при нарушении основного пути действием антибиотика.

Основные этапы патогенеза и факторы, способствующие либо препятствующие развитию пиелонефрита, представлены на рисунке 8.1.

Клиническая картина

ИМС может протекать как с выраженными клиническими проявлениями, так и без них. Причем выраженность симптомов зависит не от уровня инфицирования, а от течения заболевания. Как правило, острое течение характеризуется яркой клинической картиной. Рецидивирующее течение может протекать асимптоматически, что затрудняет диагностику. К основным синдромам ИМС независимо от уровня инфицирования относятся:

- синдром интоксикации;
- гипертермический синдром;

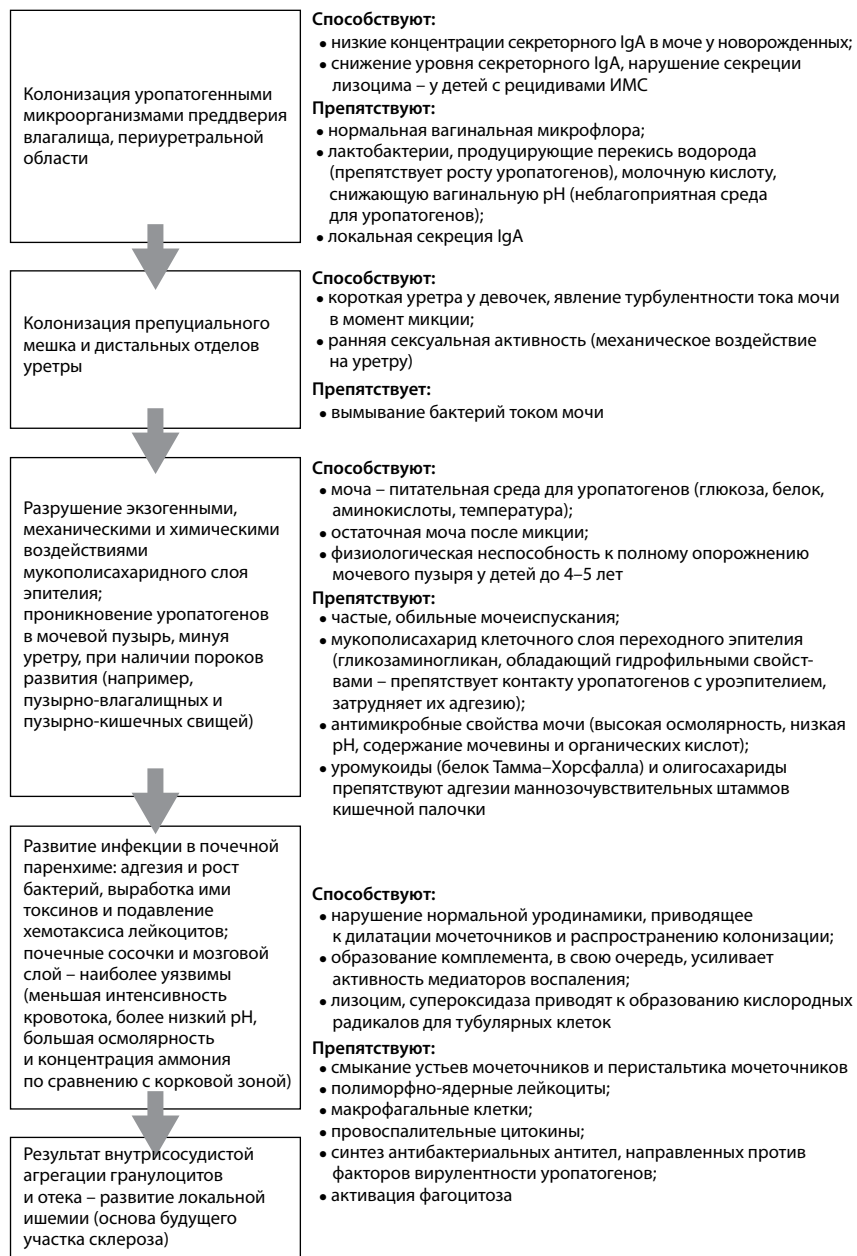


Рис. 8.1. Основные патогенетические звенья и факторы, способствующие и препятствующие развитию ИМС у детей.

- абдоминальный синдром (в том числе болевой – в поясничной области);
- дизурический синдром;
- мочевого синдром (лейкоцитурия, бактериурия).

Синдром интоксикации и гипертермии проявляется повышением температуры тела до субфебрильных и фебрильных цифр, ознобом. У детей отмечаются бледность кожных покровов, темные круги под глазами, снижение аппетита, утомляемость, тошнота, рвота. Эти симптомы наиболее выражены при тяжелом течении ИМС и в грудном возрасте.

Абдоминальный синдром встречается более чем у половины пациентов. Для него характерны боли в животе, чаще в околопупочной области, в надлобковой (при циститах) и поясничной областях. У части детей болевой синдром выявляется при пальпации живота или поколачивании по пояснице.

Дизурический синдром – один из самых распространенных при ИМС. Он встречается почти у 100% детей с острыми циститами (см. раздел «Цистит»). При пиелонефрите дизурия присутствует значительно реже, в основном у детей с тяжелым течением заболевания, НДМП, а также когда пиелонефриту предшествует цистит. К дизурии стоит отнести частые болезненные мочеиспускания малыми порциями, редкие мочеиспускания, задержку мочи, недержание мочи, появившееся на фоне заболевания, нарушение ритма мочеиспусканий. При пиелонефрите примерно у 2/3 детей родители отмечают снижение диуреза в острый период заболевания.

Мочевого синдром при ИМС – это прежде всего лейкоцитурия и бактериурия. Нередко при ИМС в анализах мочи выявляется повышенное количество эритроцитов или белка. Однако диагностическую значимость имеют только лейкоцитурия и бактериурия (исключение составляют циститы немикробного происхождения). При этом бактериурия обладает диагностическим значением только при правильном заборе мочи в стерильную емкость из средней порции. Бактериурия, обнаруживаемая в рутинных анализах (общий анализ мочи, анализ по Нечипоренко), зачастую не является истинной и зависит от соблюдения условий сбора мочи.

Следует помнить, что основой успешного лечения ИМС и предупреждения осложнений заболевания считается наиболее ранняя диагностика симптомов инфекции. Для этого существует перечень показаний для клинического исследования анализа мочи:

- температура тела выше 38°C или длительный субфебрилитет без видимых причин (всем детям, особенно раннего возраста);
- госпитализация с лихорадкой и направительным диагнозом, не связанным с поражением ОМС:
 - необъяснимая рвота и боли в животе;
 - частые мочеиспускания, дизурия, энурез;
 - снижение или потеря аппетита;
 - затянувшаяся желтуха у новорожденных;
 - неопределенные признаки нарушения самочувствия;

Таблица 8.3. Клиническая классификация ИМС у детей

Тяжелая ИМС	Нетяжелая ИМС
<ul style="list-style-type: none"> • Лихорадка >39°C • Упорная рвота • Выраженная дегидратация • Низкая комплаентность • Младенцы до 3-го месяца жизни 	<ul style="list-style-type: none"> • Лихорадка до 39°C • Сохранена возможность приема жидкости внутрь • Высокая комплаентность

Таблица 8.4. Критерии ИМС у детей

Образец мочи, полученный при надлобковой пункции мочевого пузыря	Любое количество КОЕ/мл (минимум 10 идентичных колоний)
Образец мочи, полученный при катетеризации мочевого пузыря	≥1000–50 000 КОЕ/мл
Средняя порция мочи, полученной при свободном мочеиспускании	≥10 ⁴ КОЕ/мл при наличии клинических симптомов ≥10 ⁵ КОЕ/мл при отсутствии клинических симптомов

- изменения цвета мочи;
- АГ.

С клинической точки зрения ИМС следует разделять на нетяжелые и тяжелые, поскольку тяжесть симптомов до известной степени определяет срочность и объем необходимого обследования и лечения (табл. 8.3).

Диагностика

Диагноз ИМС ставится при наличии у больного патологической лейкоцитурии (пиурии) и бактериурии (табл. 8.4).

Пиурией считается наличие более 10 лейкоцитов в 1 мм³ мочи.

Пиелонефрит

О.В.Шатохина, Э.К.Петросян

Пиелонефрит – неспецифическое инфекционно-воспалительное заболевание почек с преимущественным поражением ЧЛС, канальцев и интерстиция, проявляющееся картиной инфекционного заболевания, особенно у детей раннего возраста, характеризующееся лейкоцитурией и бактериурией, а также нарушением функционального состояния почек.

На территории Российской Федерации в практическом здравоохранении используется классификация пиелонефритов, представленная в таблице 8.5.

Первичный пиелонефрит констатируется в случае отсутствия каких-либо факторов, предрасполагающих к развитию заболевания (нет обструкции и метаболических нарушений).

Таблица 8.5. Классификация пиелонефритов (форма, течение, активность)

Форма	Течение	Активность	Функция почек
Первичный (неосложненный) Вторичный (осложненный)	Острый	Активная Неполная реконвалесценция Реконвалесценция	Стадии ОПП
–	Хронический: • редко рецидивирующий; • часто рецидивирующий	Обострение Частичная или полная ремиссия	Стадии ХБП Стадии ОПП

Острый пиелонефрит – первое манифестное проявление микробно-воспалительного процесса в ЧЛС и тубулоинтерстициальной ткани, имеющее циклическое течение с обратным развитием симптомов и клинико-лабораторной ремиссией.

Хронический пиелонефрит – хронический деструктивный воспалительный процесс в тубулоинтерстициальной ткани почек, имеющий рецидивирующее или латентное течение. Диагноз «хронический пиелонефрит» используется только в Российской Федерации и ставится при наличии признаков активности процесса в течение более 6 мес. либо при возникновении 2 эпизодов заболевания в течение 6 мес.

Вторичный микробно-воспалительный процесс в почечной ткани развивается на фоне уродинамических нарушений (аномалии развития, дизэмбриогенез почечной ткани, НДМП) или метаболических нарушений.

Часто рецидивирующий пиелонефрит – 2 обострения в течение 6 мес. или 4 обострения в течение 1 года.

Рецидивирующее течение пиелонефрита связано:

- с реинфекцией – каждый эпизод представляет собой новое инфицирование;
- персистенцией возбудителя – в случае образования биопленок (при мочекаменной болезни, постоянном мочевом катетере).

Патогенез (см. в разделе «Инфекция мочевой системы»)

Клиническая картина

Клиническая картина **острого пиелонефрита**, как правило, разворачивается быстро, в течение суток или нескольких часов. Температура тела поднимается до 39,5°C и выше, возникают потрясающий озноб, тошнота, рвота, диарея. Могут присоединиться симптомы цистита (см. раздел «Цистит»). Помимо лихорадки, тахикардии и болезненности мышц при физикальном исследовании выявляют выраженную болезненность в реберно-позвоночном углу при поколачивании и болезненность при глубокой пальпации в реберно-позвоночном углу с одной или обеих сторон, а также болезнен-

ность в проекции почек при глубокой пальпации живота. У отдельных больных встречается типичная картина сепсиса, вызванного грамотрицательными бактериями. В большинстве случаев обнаруживают лейкоцитоз, лейкоцитурию, лейкоцитарные цилиндры. В острой стадии заболевания возможна гематурия, но если позже все симптомы, кроме гематурии, исчезают, следует исключить мочекаменную болезнь, опухоль и туберкулез. В отсутствие некроза почечных сосочков и обструкции мочевых путей симптомы острого пиелонефрита начинают стихать в первые 2–3 суток после начала лечения. Бывает, что после выздоровления сохраняются бактериурия и лейкоцитурия. При тяжелом пиелонефрите лихорадка спадает медленнее, даже при правильно подобранном лечении. У детей раннего возраста проявление клинических симптомов варьирует от слабо (за исключением гипертермии) до крайне выраженных с развитием явлений менингизма, сепсиса (табл. 8.6).

Современные представления о *хроническом пиелонефрите* сводятся к следующему: «Хронический пиелонефрит не является самостоятельным патологическим процессом; он – неизбежное следствие хронической ретенции мочи в верхних мочевых путях».

Хронический пиелонефрит, по сути, представляет собой хронический интерстициальный нефрит. Его считают результатом бактериальной инфекции, однако точно такое же поражение почек возникает при многих заболеваниях неинфекционной этиологии. Это воспалительное заболевание почек с поражением лоханки и чашечек, паренхимы и промежуточной ткани, которые в детском возрасте могут быть следствием развития рефлюкс- и обструктивной нефропатии. В моче обычно обнаруживают белок (в небольшом количестве), эритроциты, лейкоциты и иногда лейкоцитар-

Таблица 8.6. Клинические проявления ИМС в зависимости от возраста детей (Smellie J.K. et al., 1964; Verrier-Jones K., 1991)

	0–1 мес.	1 мес. – 2 года	2–5 лет	5–12 лет
Лихорадка	+	++	+++	++++
Боли в животе	–	–	++	++
Боли в пояснице	–	–	–	++
Частые и/или болезненные микции	–	+	++	+++
Энурез	–	–	++	+++
Плохая прибавка в весе, отказ от еды	+++	+++	+	–
Рвота	++	++	+	+
Диарея	+	+	–	–
Судороги	+	+	+	+
Возбуждение	–	+	+	–

ные цилиндры. Изредка встречаются эритроцитарные цилиндры, однако в этом случае нужно в первую очередь исключить поражение клубочков. Заболевание проявляется повышением температуры с ознобами и проливными потами, болями в поясничной области, рецидивирующей дизурией, полиурией, никтурией. Возможные осложнения: АГ, ПН.

Клинические проявления ИМС у детей зависят от возраста и отличаются полиморфизмом и неспецифичностью. У новорожденных единственным признаком начинающегося воспаления в мочевой системе до появления специфических симптомов может быть затянувшаяся желтуха.

Самыми частыми признаками пиелонефрита у больных в возрасте до 2 лет являются быстро нарастающие симптомы общинфекционного токсикоза вплоть до нейротоксикоза:

- сухость и серо-желтый цвет кожных покровов, снижение тургора тканей;
- лихорадка;
- беспокойство;
- нарушение сна;
- снижение аппетита вплоть до анорексии, рвота, диспептические расстройства, малая прибавка массы тела и т.д.;
- возможность развития полиорганной недостаточности.

Дети в возрасте до 5 лет, как правило, жалуются на распространенные боли в животе без определенной локализации.

Только после 5-летнего возраста у больных с ИМС чаще появляются специфические симптомы поражения ОМС: дизурические явления, болезненность в надлобковой и поясничной областях.

Диагностика

Лабораторно-инструментальные признаки пиелонефрита:

- массивная лейкоцитурия;
- бактериурия;
- фосфатурия, уратурия (при метаболических нарушениях);
- нейтрофильный лейкоцитоз с повышением содержания палочкоядерных лейкоцитов;
- повышение СОЭ;
- наличие С-реактивного белка в сыворотке крови;
- повышение уровня прокальцитонина в сыворотке крови;
- необязательные признаки (могут присутствовать):
 - микрогематурия (незначительная);
 - протеинурия от следовой и выше;
 - цилиндрурия;
 - кристаллы оксалатов;
 - анемия;
- УЗИ почек и мочевого пузыря (признаки не всегда присутствуют):
 - утолщение и слоистость стенок лоханок и/или мочевого пузыря;

- пиелозктазия различной степени;
- взвесь в просвете мочевого пузыря (наличие большого количества лейкоцитов, фибрина, кристаллов солей);
- утолщение/истончение паренхимы почек;
- повышение эхогенности паренхимы почек;
- повышение подвижности почек.

План обследования больного с острым или рецидивирующим пиелонефритом включает:

- Обязательные исследования (проводятся всем больным при подозрении на пиелонефрит):
 - физикальный осмотр (с обязательным осмотром наружных половых органов);
 - измерение АД;
 - общий анализ мочи (анализ мочи по Нечипоренко) – 1, 3, 7, 14-й дни, далее индивидуально;
 - посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам и уросептикам (до начала антибактериальной терапии);
 - клинический анализ крови;
 - определение С-реактивного белка в сыворотке крови;
 - биохимический анализ крови с определением общего белка и его фракций, креатинина, мочевины, мочевой кислоты;
 - расчет СКФ по Шварцу;
 - УЗИ почек и мочевого пузыря до и после микции в условиях физиологической гидратации.
- Дополнительные методы обследования (проводятся части больных по показаниям):
 - биохимический анализ мочи с определением суточной экскреции солей, антикристаллообразующей способности мочи;
 - исследование уровня прокальцитонина в сыворотке крови;
 - исследование β_2 -микроглобулина в моче и сыворотке крови;
 - исследование фагоцитоза, иммунограмма;
 - анализы мочи на урогенитальную инфекцию (хламидии, микоплазма, уреоплазма);
 - вирусологическое обследование.
- Специальные методы обследования, проводящиеся при стихании процесса или в период клинико-лабораторной ремиссии (по показаниям):
 - ритм мочеиспусканий с учетом выпитой жидкости;
 - уродинамическое исследование;
 - анализ мочи по Зимницкому;
 - микционная цистография;
 - экскреторная урография (не проводится при сниженной СКФ и креатининемии);
 - динамическая реносцинтиграфия;
 - статическая реносцинтиграфия (не ранее чем через 6 мес. после купирования клинико-лабораторных признаков пиелонефрита).

Специальные методы обследования проводятся по показаниям с целью подтверждения или исключения анатомических аномалий ОМС, выявления нарушений уродинамики, ПМР, НДМП и т.д.

Обязательными являются консультации следующих специалистов:

- гинеколога;
- уролога;
- по показаниям – окулиста, кардиолога, отоларинголога.

Дети с рецидивирующим течением пиелонефрита подлежат совместному наблюдению с урологом.

Дифференциальная диагностика

Заболевания, с которыми проводят дифференциальную диагностику:

- цистит, уретрит;
- вульвит, вульвовагинит;
- баланит;
- интерстициальный нефрит.

Лечение

Основные принципы построения лечебных программ:

I. Режим: постельный на период лихорадки, далее общий.

II. Диета:

- возрастная, сбалансированная по основным питательным элементам, без ограничения по белку;
- ограничение экстрактивных веществ, продуктов, содержащих избыток натрия;
- обильное питье (на 50% выше возрастной нормы): некрепкий чай, соки, компоты, клюквенный морс;
- прием слабощелочных минеральных вод («Славяновская», «Смирновская» и т.д.) 2–3 мл/кг массы на прием.

III. Соблюдение режима «регулярных» мочеиспусканий (каждые 2–3 часа в зависимости от возраста).

IV. Ежедневные гигиенические мероприятия (душ, ванна, обтирания).

V. Симптоматическая терапия:

- антигипертермическая;
- дезинтоксикационная;
- гипотензивная;
- гипосенсибилизирующая;
- седативная;
- антиспастическая и противоболевая.

VI. Антимикробная терапия.

Лечение ИМС преследует основные цели:

- быстрый и эффективный ответ на терапию и профилактика рецидивов;
- предотвращение формирования резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам.

Выбор антибактериального препарата обоснован:

- высокой чувствительностью возбудителя к препарату;
- способностью антибиотика не только проникать в пораженные органы, но и создавать там терапевтически эффективные концентрации;
- наименьшей токсичностью препарата по сравнению с другими, обладающими той же антимикробной активностью и создающими такие же терапевтические концентрации;
- отсутствием противопоказаний назначения конкретного препарата конкретному пациенту.

Принципы выбора способа введения и режима дозирования:

- способ введения и режим дозирования антибиотика должны обеспечивать создание его эффективной концентрации в очаге воспаления и поддержание ее на необходимом уровне;
- выбор продолжительности курса зависит от особенностей цикла развития и размножения возбудителей, характера течения заболевания, индивидуальных особенностей пациента.

При пиелонефрите у детей терапия проводится в 3 этапа:

- I этап – антибиотикотерапия – 14 дней;
- II этап – уросептическая терапия – 14–28 дней;
- III этап – профилактическая противорецидивная уросептическая терапия.

I этап – антибиотикотерапия – 14 дней

Дети до 3-го месяца жизни – парентерально:

- цефалоспорины III–IV поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефепим);
- аминогликозиды (нетромицин, амикацин, гентамицин).

Дети старше 3 мес.:

- нетяжелые формы – *per os*:
 - защищенные аминопенициллины (амоксцициллина клавуланат);
 - цефалоспорины III поколения (цефтибутен, цефиксим);
- тяжелые формы течения:
 - цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим);
 - цефалоспорины IV поколения (цефепим);
 - аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин, амикацин) – в исключительных случаях.

Антибактериальная терапия проводится одним препаратом в течение 7–14 дней (без комбинации с уросептиками).

Показаниями к комбинированию антибиотиков являются:

- тяжелое септическое течение пиелонефрита (для повышения синергизма действия антибактериальных препаратов);
- тяжелое течение ИМС, обусловленное микробными ассоциациями;
- полирезистентность «проблемной» микрофлоры к антибиотикам;
- выявление в качестве причины воспалительного процесса внутриклеточных микроорганизмов (хламидий, микоплазмы, уреаплазмы).

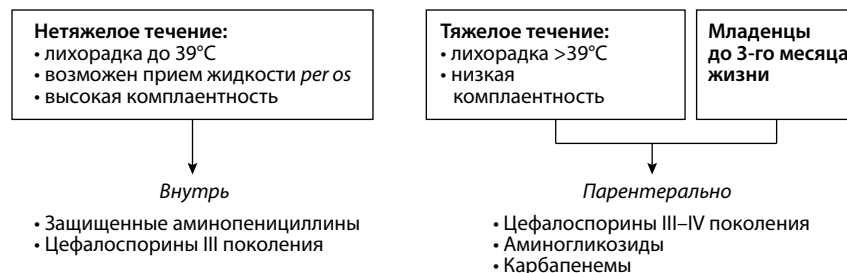


Рис. 8.2. Выбор антибиотика и способа его введения в зависимости от возраста ребенка и тяжести заболевания.

Выбор антибактериального препарата, способ введения и режим дозирования зависят также от возраста ребенка и тяжести течения болезни (рис. 8.2).

В таблицах 8.7 и 8.8 приведены основные антибактериальные препараты, применяемые у детей при лечении ИМС.

К наиболее часто используемым пероральным цефалоспорином III поколения относится цефиксим, который характеризуется высоким проникновением в ткань почек, создает в ткани почек и моче концентрацию, во много раз превышающую минимальную повреждающую концентрацию в отношении *E. coli*. Цефиксим обладает широким спектром активности и выпускается в виде диспергируемых таблеток (Супракс солютаб), гранул для приготовления суспензии и капсул (Супракс). Он является первым антибиотиком среди цефалоспоринов III поколения, который можно принимать перорально. Бактерицидный механизм действия препарата реализуется путем угнетения образования основного компонента клеточной стенки возбудителей болезни. Согласно инструкции, Супракс угнетает жизнедеятельность грамотрицательных (гемофильная и кишечная палочка, клебсиелла, протей, сальмонелла, шигелла, серрация, цитробактер, гонококки) бактерий и ряда грамположительных (различные стрептококки). Биодоступность Супракса составляет 40–50%, не зависит от приема пищи. Он имеет большой период полувыведения, благодаря чему может применяться 1 раз в сутки. С мочой из организма выводится 50% неизмененного препарата, благодаря чему он оказался высокоэффективным в лечении инфекций мочевых путей. Супракс оказывает незначительное угнетающее влияние на микрофлору кишечника по сравнению со своими аналогами. У детей старше 6 мес. возможно применение в виде гранул для приготовления суспензии, а при достижении массы 25 кг – в виде диспергируемых таблеток (Супракс солютаб), у детей старше 12 лет и массой тела более 50 кг возможно применять капсулы. Таким образом, у детей в возрасте 6 мес. и старше лечение ИМС (пиелонефрита, цистита) можно начинать (до получения результатов посева мочи) с Супракса (1 раз в день, независимо от приема пищи, рекомендуемая доза – 8 мг/кг/сут.).

Таблица 8.7. Дозы, способы и режимы введения основных антибиотиков, применяемых при лечении ИМС (цит. по: «Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии» / Под ред. Л.С.Стрauchунского, Ю.Б.Белоусова, С.Н.Козлова)

Фармакологическая группа	Наименование препарата	Дозы	Способ и режим введения
Защищенные аминопенициллины	Амоксициллина клавуланат (Флемоклав солютаб, Аугментин, Амоксиклав)	40 мг/кг/24 ч*	2–3 раза в сутки; <i>per os</i>
Цефалоспорины III поколения	Цефтибутен (Цедекс)	Дети старше 12 мес.: при массе тела <45 кг – 9 мг/кг/24 ч; при массе тела >45 кг – 200–400 мг/24 ч	1–2 раза в сутки; <i>per os</i>
	Цефиксим (Супракс, Панцеф)	Дети старше 6 мес. – 8 мг/кг/24 ч	1–2 раза в сутки; <i>per os</i>
	Цефотаксим (Клафоран)	Дети до 3 мес.** – 50 мг/кг/8 ч Дети старше 3 мес. – 50–100 мг/кг/24 ч	2–3 раза в сутки; в/в, в/м
	Цефтриаксон (Роцефин, Лендацин)	Дети до 3 мес. – 50 мг/кг/24 ч Дети старше 3 мес. – 20–75 мг/кг/24 ч	1–2 раза в сутки; в/в, в/м
	Цефтазидим (Фортум)	Дети до 3 мес. – 30–50 мг/кг/8 ч Дети старше 3 мес. – 30–100 мг/кг/24 ч	2–3 раза в сутки; в/в, в/м
Цефалоспорины IV поколения	Цефепим (Максипим)	Дети старше 2 мес. – 50 мг/кг/24 ч	3 раза в сутки; в/в
Аминогликозиды II поколения	Гентамицин	Дети до 3 мес. – 2,5 мг/кг/8 ч Дети старше 3 мес. – 3–5 мг/кг/24 ч	1–2 раза в сутки; в/в, в/м
	Тобрамицин (Небцин)	Дети до 3 мес. – 2,5 мг/кг/8 ч Дети старше 3 мес. – 3–5 мг/кг/24 ч	1 раз в сутки; в/в, в/м
Аминогликозиды III поколения	Амикацин	Дети до 3 мес. – 10 мг/кг/8 ч Дети старше 3 мес. – 15–20 мг/кг/24 ч	1–2 раза в сутки; в/в, в/м

Таблица 8.7 (окончание)

Фармакологическая группа	Наименование препарата	Дозы	Способ и режим введения
Карбапенемы	Имипенем	Дети до 3 мес. – 25 мг/кг/8 ч Дети старше 3 мес. при массе тела: менее 40 кг – 15–25 мг/кг/6 ч; более 40 кг – 0,5–1,0 г/6–8 ч, не более 2,0 г/24 ч	3–4 раза в сутки; в/в
	Меропенем	Дети старше 3 мес.: 10–20 мг/кг/8 ч (<i>max</i> 40 мг/кг/8 ч), не более 6 г/24 ч	3 раза в сутки; в/в
Фторхинолоны	Ципрофлоксацин (Цифран, Ципробай)	Дети до 1 года: 10 мг/кг/24 ч Дети 1–17 лет: 20–40 мг/кг/24 ч	2 раза в сутки; <i>per os</i>

Примечание: * – расчет дозы по амоксициллину; ** – дозы до 3 мес. указаны для детей с нормальной массой тела старше 7 дней.

Таблица 8.8. Дозы, способы и режимы введения основных уросептиков, применяемых при лечении ИМС

Фармакологическая группа	Наименование препарата	Дозы	Способ и режим введения
Производные 5-нитрофурана	Фурамаг	5 мг/кг/24 ч, не более 200 мг/24 ч	2–3 раза в сутки; <i>per os</i>
	Фурагин	5–8 мг/кг/24 ч, не более 400 мг/24 ч	3–4 раза в сутки; <i>per os</i>
Комбинированные сульфаниламиды*	Ко-тримоксазол	Дети старше 2 мес. – 5–6 мг/кг/24 ч*	2 раза в сутки; <i>per os</i>

* Расчет дозы по триметоприму.

К наиболее часто используемым пероральным цефалоспорином III поколения относится цефиксим, который характеризуется высоким проникновением в ткань почек, создает в ткани почек и моче концентрации, во много раз превышающие минимальную повреждающую концентрацию в отношении *E. coli*. Цефиксим обладает широким спектром активности и выпускается в виде диспергируемых таблеток (Супракс® Солютаб®), гранул для приготовления суспензии и капсул (Супракс®). Он является первым антибиотиком среди цефалоспоринов III поколения, который можно принимать перорально. Бактерицидный механизм действия препарата реализуется путем угнетения образования основного компонента клеточной стенки воз-

будителей болезни. Согласно инструкции, Супракс® угнетает жизнедеятельность грамотрицательных (гемофильная и кишечная палочка, клебсиелла, протей, сальмонелла, шигелла, серрация, цитробактер, гонококки) и ряда грамположительных (различные стрептококки) бактерий. Биодоступность Супракса® составляет 40–50%, не зависит от приема пищи. Он имеет большой период полувыведения, благодаря чему может применяться 1 раз в сутки. С мочой из организма выводится 50% неизмененного препарата, благодаря чему он оказался высокоэффективным в лечении инфекций мочевых путей. Супракс® оказывает незначительное угнетающее влияние на микрофлору кишечника по сравнению со своими аналогами. У детей старше 6-месячного возраста возможно применение в виде гранул для приготовления суспензии, а при достижении массы 25 кг – в виде диспергируемых таблеток (Супракс® Солютаб®), у детей старше 12 лет с массой тела более 50 кг возможно применять капсулы. Таким образом, у детей 6-месячного возраста и старше лечение ИМС (пиелонефрита, цистита) можно начинать (до получения результатов посева мочи) с Супракса®, прием осуществляется 1 раз в день, вне связи с приемом пищи, рекомендуемая доза – 8 мг/кг/сут.

При инфекциях, вызванных внутриклеточными уропатогенами (микоплазма, хламидии, уреоплазма), назначают препараты группы макролидов (джозамицин, азитромицин). Длительность лечения зависит от особенностей жизненного цикла микроорганизма. При микст-инфекции сначала проводится антибактериальная терапия по указанной выше схеме, а затем лечение макролидными антибиотиками.

При назначении антибиотиков для избегания осложнений необходимо знать об их немикробных эффектах (табл. 8.9). Так, например, цефалоспорины III поколения при длительном применении индуцируют апоптоз и способствуют склерозу почечной ткани.

Критерии эффективности лечения:

- клиническое улучшение в течение 24–48 ч с момента начала лечения;
- эрадикация микрофлоры (при правильно подобранном лечении моча становится стерильной через 24–48 ч);
- уменьшение или исчезновение лейкоцитурии на 2–3-и сутки от начала лечения.

При отсутствии клинического улучшения в течение 48 ч с момента начала лечения рекомендуется провести УЗИ ОМС для исключения

Таблица 8.9. Немикробные эффекты антибиотиков

	Влияние на апоптоз	Образование конкрементов	Нефротоксичность/Ототоксичность
Пенициллиновая кислота	↓	–	–
Цефалоспорины III поколения	↑	+	–
Аминогликозиды	–	–	+

обструкции и абсцесса почки, повторно исследовать культуру мочи, пересмотреть тактику проведения антимикробной терапии.

Отсутствие ремиссии после 14-го дня лечения возможно у пациентов с аномалией развития мочевых путей или при резистентности бактерий к антибактериальным препаратам. Вопрос о необходимости продолжения антибактериальной терапии должен решаться после проведения повторного обследования ребенка: определения культуры в моче и ее чувствительности к антимикробным препаратам, микроскопии мочи.

II этап – уросептическая терапия – 14–28 дней

Препараты для противорецидивной терапии:

- производные 5-нитрофурана:
 - фуразидин (Фурагин) – 5–8 мг/кг/сут. в 3–4 приема;
 - фуразидин калия (Фурамаг) – 5 мг/кг/сут. в 2–3 приема;
- комбинированные сульфаниамиды:
 - Бисептол – 5–6 мг/кг/сут. в 2 приема.

Длительность уросептической терапии (II этапа) зависит от тяжести течения пиелонефрита и выраженности уродинамических нарушений.

III этап – профилактическая противорецидивная уросептическая терапия

Показания к антимикробной противорецидивной терапии:

- 3 эпизода ИМС и более в течение года (ПМР, аномалии ОМС, тяжелая НДМП);
- дети младшего возраста, которые уже имели эпизод пиелонефрита (при наличии рубцов в почке, мочекаменной болезни, дизурических явлениях и все девочки с эпизодом ИМС в анамнезе);
- сексуально активные девочки-подростки с рецидивами инфекции нижних мочевых путей;
- дисфункции мочевого пузыря и кишечника (запоры).

Длительность противорецидивной терапии составляет от 1 мес. до нескольких лет и более. Длительность терапии определяется продолжительностью клинико-лабораторной ремиссии:

- 6 мес. – интервал между рецидивами от 3 нед. до 3 мес.;
- 1 год – интервал между рецидивами менее 3 нед.;
- длительно – при ПМР.

Лекарственные средства, применяемые для профилактики рецидивов ИМС:

- производные 5-нитрофурана – 1 мг/кг/24 ч;
- ко-тримоксазол – 1–2 мг/кг/24 ч (не рекомендовано детям младше 2 мес.);
- цефаклор – 10 мг/кг/24 ч;
- цефиксим – 2 мг/кг/24 ч (не рекомендовано детям младше 6 мес.);
- цефтибутен – 2 мг/кг/24 ч;
- цефуросим – 5 мг/кг/24 ч.

Все указанные дозы назначаются в один прием на ночь.

Для профилактики рецидивов применяется фитотерапия в виде официальных фитопрепаратов (Канефрон, Фитолизин, Монурель Превицист) и почечных травяных сборов. Монотерапия фитопрепаратами возможна лишь в случае, если ребенок не нуждается в проведении антибактериальной терапии, и ни при каких обстоятельствах не заменяет антибиотики и уросептики.

Таким образом, профилактика рецидивов пиелонефрита основывается на контроле анализов мочи, достаточном питьевом режиме, принудительных мочеиспусканиях, нормализации уродинамики, медицинском отводе от бассейна, зимних видов спорта, приеме растительных препаратов. Вопрос об антимикробной профилактике рецидивов в настоящее время решается неоднозначно. Профилактически антибиотики не должны назначаться рутинно после первой атаки пиелонефрита. В то же время профилактическое назначение антибиотиков может сократить риск положительных высевов из мочи, однако не сокращает риск развития симптоматической ИМС или новых поражений паренхимы. Кроме этого, имеется мнение, что длительное применение низких доз антибиотиков может привести к развитию резистентности микроорганизмов. Поэтому многие исследователи сходятся во мнении о необходимости применения иммуномодулирующих препаратов, в частности Уро-Ваксома, представляющего лиофилизированный белковый экстракт, полученный путем фракционирования щелочного гидролизата 18 уропатогенных штаммов *E. coli*, в качестве профилактики рецидивов пиелонефрита. После окончания антибактериальной терапии и санации мочи рекомендуется назначение уроантисептиков или проведение вышеизложенной иммунопрофилактики.

Санаторно-курортное лечение и реабилитация больных, перенесших пиелонефрит, проводится в климатической зоне постоянного проживания ребенка. Выезд на курорты за пределы климатической зоны разрешен при клинико-лабораторной ремиссии продолжительностью более 5 лет.

Вакцинопрофилактика

Вакцинация детей с острым пиелонефритом возобновляется через 3–6 мес. после наступления клинико-лабораторной ремиссии. Вакцинация детей с рецидивирующим течением пиелонефрита возможна в более ранние сроки.

Необходим контроль клинического анализа крови и общего анализа мочи до и после вакцинации.

Вопрос о назначении противорецидивной уросептической терапии и ее длительности на время вакцинации решается индивидуально с каждым пациентом.

Поствакцинальное наблюдение проводится в течение первых 2 дней после вакцинации, затем с 6-го по 18-й день (в период возможных поствакцинальных реакций). На 2, 6 и 18-й дни поствакцинального наблюдения назначаются анализы мочи (общий или по Нечипоренко). Все дни поствакцинального периода измеряется температура.

Диспансерное наблюдение

Диспансерное наблюдение за детьми, перенесшими острый пиелонефрит, осуществляется в течение 5 лет в случае однократного эпизода болезни, при рецидивирующем течении заболевания – до передачи во взрослую сеть с обязательным ежегодным обследованием по плану:

- общий анализ крови;
- общий анализ мочи (или анализ мочи по Нечипоренко);
- проба Зимницкого;
- УЗИ органов брюшной полости, почек;
- биохимическое исследование крови и мочи;
- определение СКФ;
- рентгеноурологическое обследование (урография, цистография, реносцинтиграфия) по показаниям.

Проводится контроль анализов мочи при интеркуррентных заболеваниях и перед вакцинацией.

Прогноз

При своевременном лечении необструктивных форм пиелонефрита прогноз благоприятный. При обструктивных формах пиелонефрита прогноз зависит от характера аномалии развития мочевой системы и степени нарушения уродинамики.

Цистит

О.Л. Чугунова, Е.В. Мелехина

Цистит – воспалительное заболевание мочевого пузыря с нарушением его функции.

Единой общепринятой классификации цистита у детей не существует. На территории Российской Федерации в практическом здравоохранении используется классификация, предложенная А.В. Люлько в 1983 г., в которой циститы классифицируют по форме, течению, характеру изменения слизистой оболочки мочевого пузыря, распространенности и наличию осложнений.

По форме выделяют циститы:

- первичный;
- вторичный.

По течению:

- острый
- хронический:
 - латентный;
 - рецидивирующий.

По характеру изменения слизистой оболочки:

- катаральный;

- буллезный;
- гранулярный;
- буллезно-фибринозный;
- геморрагический;
- флегмонозный;
- интерстициальный;
- полипозный.

По распространенности:

- очаговый:
 - шеечный;
 - ригонит;
- диффузный.

По наличию осложнений:

- без осложнений;
- с осложнениями:
 - ПМР;
 - пиелонефрит;
 - стеноз уретры;
 - склероз шейки;
 - уретрит;
 - парацистит;
 - перитонит.

Патологическая анатомия

При *остром цистите* преимущественно поражаются слизистый и подслизистый слой, тогда как *хронический* воспалительный процесс затрагивает и более глубокий мышечный слой. Критерием хронического течения является либо сам факт возникновения периодических обострений воспалительного процесса в стенке мочевого пузыря без учета их количества, либо 2 обострения в год и более.

При хроническом цистите у детей наиболее выраженные морфологические изменения происходят в мочепузырном треугольнике и шейке мочевого пузыря. Эти части органа являются особо важными в функциональном отношении. Как правило, поражаются все слои стенки мочевого пузыря. В результате стенка утолщается, теряет свою эластичность, емкость мочевого пузыря соответственно уменьшается. На ранних этапах развития хронического воспалительного процесса в мочевом пузыре отмечается инфильтрация, десквамация эпителиального покрова, отечность и инфильтрация соединительной ткани. Слизистая оболочка утолщается, разрыхляется, появляются кровотокающие грануляции.

При хронических циститах в педиатрической практике наиболее распространены катаральные, буллезные и гранулярные изменения слизистой оболочки.

Патогенез

(См. также гл. VIII «Инфекции мочевой системы»). Причины хронического развития инфекционного процесса у детей следует искать в наличии структурных, морфологических и функциональных изменений со стороны мочевого пузыря. Бактериальная обсемененность является только предпосылкой к развитию хронического воспалительного процесса.

В детском возрасте строение мочевого пузыря имеет свои анатомо-физиологические особенности, которые представлены в таблице 8.10.

Факторы риска развития хронических циститов у детей. Для возникновения и хронизации воспалительного процесса в мочевом пузыре необходимы:

- микробная обсемененность;
- нарушение барьерной функции эпителия слизистой оболочки мочевого пузыря;
- нарушение уродинамики нижних мочевых путей;
- нарушение кровообращения в стенке мочевого пузыря и в малом тазу.

Клиническая картина

При остром цистите и в период обострения хронического жалобы больных связаны в основном с дизурией. Это могут быть: частые и болезненные мочеиспускания (поллакиурия), чувство неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания, недержание мочи при смехе, ночное недержание мочи. Кроме того, у девочек возможны боли внизу живота и по ходу уретры при мочеиспускании. При упорном течении цистита, сопровождающемся

Таблица 8.10. Анатомо-физиологические особенности строения мочевого пузыря у детей

Оболочки мочевого пузыря	Особенности строения	Физиологические особенности
Слизистая	Переходный эпителий более тонкий. Мало желез в стенке мочевого пузыря	Более ранимая слизистая оболочка. Снижена местная антибактериальная защита
Подслизистая	Соединительная ткань выражена хорошо и занимает большую часть стенки мочевого пузыря. Богато васкуляризирована. Интрамуральный отдел мочеточника короче, чем у взрослых	Преобладание диффузных воспалительных процессов в стенке мочевого пузыря над локальными. Предпосылки для развития ПМР
Мышечная	Слабое развитие мышечной оболочки. Продольный мышечный слой более развит, чем циркулярный	При воспалительных процессах в мочевом пузыре быстрое развитие недержания мочи. Предпосылки для развития ПМР

упорными надлобковыми болями, уменьшающимися при опорожнении мочевого пузыря, необходимо помнить о возможном развитии у данного пациента интерстициального цистита. Воспалительный процесс при обострении хронического цистита носит, как правило, местный характер, и изменения общего состояния (повышение температуры, интоксикация) не происходит.

В период ремиссии заболевания клинически цистит себя никак не проявляет. Однако даже при отсутствии жалоб со стороны больного и изменений в анализах мочи при эндоскопическом обследовании могут выявляться изменения слизистой оболочки мочевого пузыря, характерные для хронического цистита.

При латентном течении хронический цистит протекает незаметно для больного и выявляется случайно при диспансеризации. Единственным признаком в этом случае является упорная лейкоцитурия по данным анализов мочи.

Часто у больных с хроническим циститом имеют место функциональные нарушения органов ЖКТ, нередко – глистная инвазия. Все это может поддерживать хронический воспалительный процесс в мочевом пузыре. Кроме того, у девочек с хроническим циститом часто встречаются вульвиты и вульвовагиниты, что способствует размножению патогенной грамм-отрицательной флоры и реинфицированию мочевого пузыря восходящим путем.

Диагностика

1. Клинические данные: дизурические явления, боли при мочеиспускании (реже – в животе) без нарушения общего состояния.

2. Мочевой синдром: лейкоцитурия, бактериурия, микрогематурия. Выявление культуры облигатно- и/или условно-патогенных микроорганизмов при посеве мочи.

3. Нарушение нормального ритма свободных мочеиспусканий: изменение частоты и объема свободных мочеиспусканий (см. гл. VIII, раздел «Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря»).

4. Данные инструментальных методов исследования: характерные изменения слизистой мочевого пузыря, выявляемые при цистоскопии; утолщение стенки мочевого пузыря и выявление осадка при УЗИ.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику следует проводить с синдромом дизурии и мочевым синдромом.

Синдром дизурии характерен для больных:

- с НДМП;
- дисметаболической нефропатией, протекающей с выраженной поливалентной кристаллурией;
- хроническим вульвовагинитом, уретритом.

В тех случаях, когда клиническая картина заболевания стерта и ведущим является мочевой синдром (лейкоцитурия, реже микрогематурия и микропротеинурия), необходимо исключать:

- пиелонефрит;
- ТИН.

При выраженном абдоминальном болевом синдроме, который у детей встречается редко и характерен для интерстициального цистита, необходимо исключать хирургическую патологию:

- аппендицит (при атипичном расположении червеобразного отростка);
- парапроктит.

При этих заболеваниях возможна картина реактивного цистита с минимальными изменениями в анализах мочи. Крайне редко (особенно при макрогематурии) дифференциальную диагностику проводят с сосудистыми аномалиями и опухолью мочевого пузыря.

Особые трудности представляет проведение дифференциальной диагностики хронического цистита с пиелонефритом (см. табл. 8.1).

Лечение

Лечение хронического цистита, направленное на устранение основной причины заболевания, является комплексным, длительным и индивидуальным.

Основными задачами лечения являются:

- купирование инфекционного процесса;
- восстановление целостности слизистой оболочки мочевого пузыря;
- нормализация местных факторов защиты;
- терапия НДМП (при ее выявлении).

Достигается это следующими видами терапии:

- медикаментозная терапия;
- физиотерапия.

Только комплексный и последовательный подход к терапии хронического цистита у детей является залогом высокой эффективности лечения.

Антибактериальная терапия при обострении хронического цистита проводится так же, как и при остром цистите, до полной нормализации анализов мочи и исчезновения бактериурии. Выбор антибиотика основывается на данных микробиологического исследования мочи и чувствительности бактерий к препарату. Однако при выраженных дизурических явлениях в момент обострения хронического цистита необходимо назначение антибактериальной терапии эмпирически до получения данных микробиологического исследования мочи. При цистите целесообразно использование пероральных антимикробных препаратов, выводящихся преимущественно через почки и создающих максимальную концентрацию в моче. Выбор антибактериальных препаратов определяется тяжестью состояния больного, его возрастом и характером течения цистита (табл. 8.11).

Согласно международным исследованиям, 1–2-дневные курсы лечения цистита у детей являются малоэффективными и не рекомендуются к использованию Европейской ассоциацией детских нефрологов.

При хронических циститах для профилактики рецидивирования микробно-воспалительного процесса после основного 7-дневного курса

Таблица 8.11. Препараты выбора для лечения острого цистита у детей

Препарат	Дозы
Амоксициллин/клавуланат	37,5–75 мг/кг/сут. – 3 раза в сутки, <i>per os</i>
Пероральные цефалоспорины:	
• цефаклор	50 мг/кг/сут. – 3–4 раза в сутки, <i>per os</i>
• цефалексин	50 мг/кг/сут. – 3–4 раза в сутки, <i>per os</i>
• цефуроксим	20–30 мг/кг/сут. – 2 раза в сутки, <i>per os</i>
• цефтибутен	9 мг/кг/сут. – 1 раз в сутки, <i>per os</i>
Ко-тримоксазол	5–6 мг/кг/сут. – 2 раза в сутки, <i>per os</i>
Нитрофурантоин	3–5 мг/кг/сут. – 2 раза в сутки, <i>per os</i>
Фосфомицина трометамол	100–200 мг/кг – 2 раза в сутки, <i>per os</i>

лечения антимикробными препаратами целесообразно продолжить прием уроантисептиков нитрофуранового ряда (фуразидин) в поддерживающей дозе (1/4–1/2 от возрастной суточной дозы, в течение 2–4 нед. 1 раз на ночь). Подбор препарата следует проводить с учетом результатов посева. В детской практике наиболее оправдано применение фуразидина (Фурамаг, Фурагин).

В случае выявления микст-инфекции, обнаружения микоплазм, уреоплазм, хламидий используются макролиды.

Физиотерапия в лечении хронических циститов. Важной и неотъемлемой частью комплексной терапии хронических циститов является физиотерапевтическое лечение. Данные методы могут быть использованы как в период обострения заболевания (показано применение УВЧ, СВЧ на область мочевого пузыря), так и в период стихания патологического процесса (фонофорез лекарственных препаратов на область мочевого пузыря).

Для получения стойкого эффекта при лечении хронического цистита необходимо также проводить коррекцию выявленной НДМП, метаболических нарушений, сопутствующей патологии ЖКТ.

Диспансерное наблюдение детей с хроническим циститом

В течение года с момента возникновения цистита необходимо наблюдение педиатра по месту жительства и контроль общих анализов мочи 1 раз в месяц и при интеркуррентных заболеваниях. При наличии у ребенка НДМП рекомендуется осмотр невропатолога и уролога сразу после выписки и через 2–3 мес.

При повторной госпитализации через 1 год решается вопрос о снятии ребенка с диспансерного наблюдения совместно с урологом и невропатологом.

Критерии выздоровления при хроническом цистите: отсутствие жалоб и нормальные анализы мочи на протяжении 1 года наблюдения, отсутствие воспалительных изменений слизистой оболочки мочевого пузыря при контрольной цистоскопии.

Профилактика хронических циститов у детей

Профилактика включает широкий круг мероприятий, направленных на предупреждение и своевременное лечение следующих состояний:

- врожденных уропатий;
- НДМП;
- воспалительных заболеваний наружных половых органов у девочек (вульвиты и вульвовагиниты, синехии малых половых губ);
- функциональных нарушений органов ЖКТ (синдром раздраженного кишечника, вторичный дисбактериоз кишечника);
- глистных инвазий;
- острых инфекционных заболеваний.

Все эти состояния способствуют возникновению и поддержанию воспалительного процесса в мочевом пузыре.

Кроме того, большое значение необходимо придавать мероприятиям, направленным на повышение защитных сил организма, закаливающим процедурам, соблюдению личной гигиены.

Прогноз

При своевременном лечении необструктивных форм ИМС прогноз благоприятный. Обострения ИМС у детей с обструктивными уропатиями являются основным фактором прогрессирования снижения функций почек вплоть до развития ХПН вследствие формирования ФСГС. Структурные изменения в стенке мочевого пузыря при хроническом цистите в сочетании с его дисфункцией способствуют возникновению нарушения замыкательной функции пузырно-мочеточникового сегмента, возникновению ПМР, распространению воспалительного процесса на верхние мочевые пути, развитию и тяжелому течению пиелонефрита.

Обструктивные уропатии, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, рефлюкс-нефропатия

С.В.Думова, С.С.Паунова

Код по МКБ-10: N13 Обструктивная уропатия, рефлюкс-уропатия:

- N13.0 Гидронефроз с обструкцией лоханочно-мочеточникового соединения.
- N13.3 Другие и неуточненные гидронефрозы.
- N13.4 Гидроуретер.
- N13.7 Уропатия, обусловленная ПМР.
- N13.8 Другая обструктивная уропатия, связанная с рефлюксом.
- N13.9 Обструктивная уропатия и рефлюкс-уропатия неуточненная.

Обструктивная уропатия

С.С.Паунова, М.В.Шумихина

Обструктивная уропатия – комплекс структурных и функциональных изменений мочевыводящих путей, возникающий из-за нарушения оттока мочи вследствие обструкции.

Эпидемиология

Обструктивные уропатии – наиболее часто встречающиеся пороки ОМС. Их доля составляет до 50% всех пренатально выявляемых врожденных пороков развития выделительной системы. Около 1% новорожденных имеют пренатально диагностированный гидронефроз или значительную дилатацию почечных лоханок.

В России среди причин формирования ХПН у детей врожденные обструктивные уропатии составляют чуть менее половины (41%).

Патогенез

В опытах на животных было показано, что влияние обструктивной уропатии на развивающуюся почку зависит от времени ее формирования, места и степени обструкции. Обструкция мочеточника во время раннего внутриутробного развития приводит к дезорганизации почечной паренхимы (дисплазии) и сокращению числа нефронов. Частичная или полная обструкция мочеточника у новорожденных особей вызывает вазоконстрикцию, гломерулярную гиперперфузию, замедление роста почки со стороны обструкции и интерстициальный фиброз. У более взрослых особей нарушение роста пораженной почки и, соответственно, гипертрофия контралатеральной почки встречается реже. Кроме этого, восстановление функции почек после коррекции обструкции снижается по мере взросления животного.

Вследствие обструкции могут поражаться практически все отделы мочевого тракта: собирательная система (включая мочеточник и почечную лоханку) и почечная паренхима. При поражении почечной паренхимы в процесс вовлекаются гломерулы, проксимальные и дистальные каналцы, собирательные протоки и интерстиций. Каждый из этих компонентов вовлекает последующие по принципу обратной связи, и каждый из них участвует в развитии обструктивной нефропатии.

В связи с однотипностью механизмов воспаления и фиброгенеза клеточно-гуморальный патогенез нефросклероза в результате обструктивной уропатии рассмотрен в главе VIII, разделе «Рефлюкс-нефропатия».

Классификация

К обструктивным уропатиям, при которых всегда нарушается отток мочи, относят:

- синдром Фрейли (врожденный изолированный гидрокаликоз, или синдром «верхней чашечки»);
- гидронефроз;
- мегауретер (расширение мочеточника на всем его протяжении);
- инфравезикальную обструкцию.

Врожденный гидронефроз – стойкая нарастающая дилатация ЧЛС и атрофия почечной паренхимы, обусловленные препятствием в пиелоуретеральном отделе мочеточника и нарушением кровоснабжения почки.

Гидронефроз может быть односторонним, двусторонним, перемежающимся, гигантским; встречается чаще у мальчиков. Наиболее частые причины развития гидронефроза: а) врожденный стеноз проксимального отдела мочеточника (от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров) или множественный стеноз; б) aberrантный сосуд; в) высокое отхождение мочеточника от лоханки; г) врожденные периуретральные спайки; д) клапан мочеточника; е) нейромышечная дисплазия.

Нарушение оттока мочи из почки приводит к повышению внутрилоханочного давления, постепенному увеличению собирательной системы почки от пиелоектазии до выраженного расширения и деформации, ишемии и постепенной атрофии почечной паренхимы. В подавляющем большинстве случаев присоединяется хронический рецидивирующий пиелонефрит, усугубляя и ускоряя деструктивные процессы в почечной ткани. Степень атрофии паренхимы во многом зависит от характера лоханки (внутрипочечная или внепочечная – при внутрипочечной лоханке атрофия наступает быстрее) и степени обструкции мочеточника.

Клиническая картина

Клинически гидронефроз не имеет типичных признаков и проявляется болевым синдромом разной степени выраженности: от незначительных болей до приступов почечной колики (при перемежающемся гидронефрозе), наличием пальпируемой почки и признаками хронического рецидивирующего пиелонефрита, одним из проявлений которого является стойкая лейкоцитурия. Иногда отмечается гематурия, обусловленная надрывом форниксов в результате острого нарушения оттока мочи и возникновения почечной колики.

Диагностика

Согласно ультразвуковой картине, различают несколько степеней антенатального гидронефроза, представленных в таблице 8.12.

Степень гидронефроза определяет дальнейшую тактику наблюдения и ведения больного.

Обструктивный мегауретер – нарастающая дилатация и нарушение функции мочеточника и полостной системы почки и почечной паренхимы в результате препятствия, локализуемого в юкставезикальном, интрамуральном отделах мочеточника или в области устья мочеточника.

Таблица 8.12. Степени антенатального гидронефроза по данным УЗИ

Степень	II триместр	III триместр
Начальная	От 4 до <7 мм	От 7 до <9 мм
Умеренная	От 7 до ≤10 мм	От 9 до ≤15 мм
Выраженная	>10 мм	>15 мм

Причиной мегауретера чаще всего является врожденная стриктура дистального отдела мочеточника, сужение устья с развитием уретероцеле, реже – дивертикул мочеточника, приводящий к его сдавлению и сужению просвета. В результате развивается дилатация, извитость супрастенотических отделов вплоть до возникновения тяжелого уретерогидронефроза.

Клиническая картина складывается преимущественно из симптомов хронического рецидивирующего пиелонефрита с повышением температуры тела, болями в животе и поясничной области, периодической рвотой, не связанной с приемом пищи, а также изменениями в моче в виде лейкоцитурии, не поддающейся консервативной терапии. У детей раннего возраста с двухсторонним мегауретером нередко возникают диспептические явления, обусловленные как хроническим пиелонефритом, так и ПН.

Врожденная инфравезикальная обструкция – препятствие, локализующееся по ходу мочеиспускательного канала, приводящее к нарушению оттока мочи из мочевого пузыря и верхних мочевых путей.

Эта патология чаще встречается у мальчиков (клапаны задней уретры, клапаны передней уретры, дивертикул уретры, полип уретры, эктопическое уретероцеле, меатальный стеноз, пеноскротальный стеноз и др.), реже у девочек (меатальный стеноз и стеноз кольца Лиона).

Нарушение оттока мочи приводит к повышению внутрипузырного давления, гипертрофии детрузора, мегацистису с остаточной мочой и вторичным изменениям со стороны верхних мочевых путей в виде уретерогидронефроза с деструкцией почечной паренхимы, что особенно часто встречается при клапанах задней уретры и способствует развитию ХПН.

Клиническая картина складывается из симптомов расстроенного мочеиспускания – затрудненные, прерывистые, редкие или учащенные мочеиспускания тонкой, вялой струей с натуживанием, неполным опорожнением мочевого пузыря, иногда капельное мочеиспускание, ручное выдавливание мочи из пузыря, острые задержки мочи. Отмечается чаще дневное недержание мочи, реже – ночное. При наличии пиелонефрита и вторичных изменений со стороны верхних мочевых путей в виде уретерогидронефроза, обусловленного ПМР или стенозом дистальных отделов мочеточников, присоединяется рецидивирующее течение пиелонефрита и развивается картина ХПН.

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс

С.В.Думова, С.С.Паунова

Большое значение в формировании и хронизации воспалительного процесса в мочевой системе имеет ПМР, встречающийся в 0,4–1,8% случаев у детей в возрасте от 0 до 15 лет. Возникнув в раннем возрасте, рефлюкс способствует развитию уретерогидронефроза, рубцовых изменений и отставанию почек в росте, возникновению рефлюкс-нефропатии, хронического пиелонефрита, ХПН, что приводит к инвалидизации молодых людей в наиболее трудоспособном возрасте.

ПМР является патологическим состоянием, характеризующимся обратным поступлением мочи из мочевого пузыря в верхние отделы мочевой системы из-за нарушения функционирования клапанного механизма уретеровезикального сегмента.

Код по МКБ-10:

Q62.7 Врожденный ПМР.

N11 Необструктивный хронический пиелонефрит, связанный с рефлюксом.

Классификация

Согласно международной классификации, предложенной Интернациональным комитетом по изучению ПМР у детей в 1981 г., выделяют первичный и вторичный ПМР. Под *первичным ПМР* понимают изолированную аномалию развития, характеризующуюся наличием различных типов дисплазий пузырно-мочеточникового соустья. При сочетании ПМР с другими аномалиями развития мочевых путей или приобретенными нарушениями, вызывающими развитие дисфункции пузырно-мочеточникового соустья, принято говорить о *вторичном ПМР*.

В зависимости от уровня ретроградного контрастирования мочеточника и собирательной системы почки и от степени ее деформации при микционной цистографии выделяют 5 степеней ПМР (рис. 8.3):

I степень – обратный заброс мочи из мочевого пузыря в дистальный отдел мочеточника без его расширения;

II степень – заброс мочи в мочеточник, лоханку и чашечки без дилатации и изменений со стороны форниксов;

III степень – обратный заброс мочи в мочеточник, лоханку и чашечки при незначительной или умеренной дилатации мочеточника и лоханки и склонности к образованию прямого угла форниксами;

IV степень – выраженная дилатация мочеточника, его извилистость, дилатация лоханки и чашечек, огрубленность острого угла форниксов при сохранении сосочковости у большинства чашечек;

V степень – дилатация и извилистость мочеточника, выраженная дилатация лоханки и чашечек, у большинства чашечек сосочковость не прослеживается.

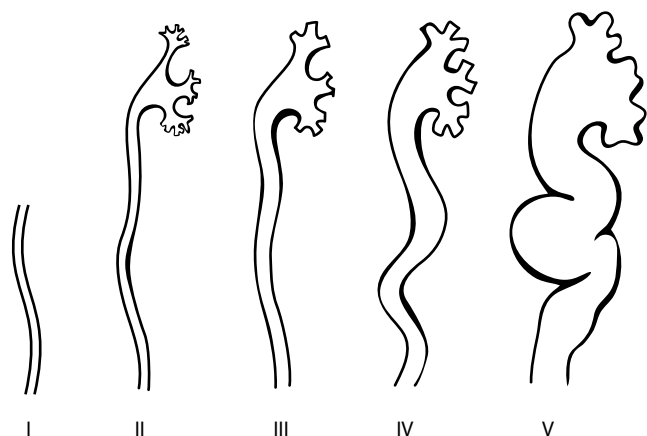


Рис. 8.3. Классификация ПМР по степеням.

Также ПМР подразделяется на *пассивный*, возникающий в покое, *активный*, образующийся только во время мочеиспускания, и *пассивно-активный*, или *смешанный*.

В зависимости от наличия инфекционно-воспалительных заболеваний ОМС выделяют *инфицированный* и *стерильный* ПМР.

Такая классификация крайне важна для определения дальнейшей тактики ведения больных, решения вопроса об оперативном лечении.

Эпидемиология

В возрасте до года ПМР выявляется преимущественно у мальчиков в соотношении 6:1, тогда как после 3 лет с наибольшей частотой встречается у девочек. Существует возрастная зависимость распространенности ПМР. Так, в возрасте до года нарушение уродинамики определяется у 70% детей, до 4 лет – у 25%, до 12 лет – у 15% и старше 15 лет – у 5%.

Этиология и патогенез

Основной причиной ПМР в настоящее время считается дисплазия уретерovesикального сегмента, т.е. замена в стенке дистального отдела мочеточника мышечных волокон коллагеновыми. Недоразвитие нервно-мышечного аппарата и эластического каркаса стенки мочеточника, низкая сократительная способность, нарушение взаимодействия между перистальтикой мочеточника и сокращениями мочевого пузыря может способствовать возникновению и прогрессированию первичного ПМР.

Уретерovesикальное соустье состоит из юкставезикальной части, интрамурального отдела и подслизистой части, заканчивающейся устьем моче-

точников. Длина интрамурального отдела увеличивается от 0,5 до 1,5 см в зависимости от возраста.

Анатомическая характеристика нормально функционирующего уретерovesикального соустья включает в себя косое вхождение мочеточника в треугольник Льео и достаточную длину его внутрипузырного отдела. Соотношение длины подслизистого тоннеля к диаметру мочеточника (5:1) является наиболее важным фактором, определяющим эффективность клапанного механизма. Клапан в основном пассивный, хотя имеет место и активный компонент, обеспечиваемый уретеротригональными мышцами и уретральными оболочками, которые в момент сокращения детрузора закрывают устье и подслизистый тоннель мочеточника. Активная перистальтика последнего тоже препятствует рефлюксу.

Особенностями пузырно-мочеточникового сегмента у детей раннего возраста являются короткий внутренний отдел мочеточника, отсутствие фасции Вальдейера и третьего слоя мышц нижней трети мочеточника, различный угол наклона внутрипузырной части мочеточника к внутривентричному его отделу (прямой угол у новорожденных и косой у старших детей), слабость мышечных элементов тазового дна, внутривентричного отдела мочеточника, фиброзно-мышечного влагиалища, мочевого треугольника Льео.

У новорожденных треугольник Льео расположен вертикально, являясь как бы продолжением задней мочеточниковой стенки. На 1-м году он мал, плохо выражен и состоит из очень тонких, плотно прилегающих друг к другу гладкомышечных пучков, разделенных фиброзной тканью.

В случаях, когда рефлюкс является следствием других заболеваний ОМС (НДМП, цистит) он расценивается как вторичный.

ПМР чаще всего сочетается с нарушениями ритма мочеиспускания в виде НДМП. Уродинамические нарушения характеризуются возникновением обструкции мочевого пузыря во время мочеиспускания, приводя к преждевременному сокращению сфинктера при сокращении мочевого пузыря. Возникающая декомпрессия мочевого пузыря способствует увеличению остаточного объема мочи и слабому сокращению мочевого пузыря. В 20% случаев в раннем возрасте ПМР развивается на фоне НДМП по гиперрефлекторному типу. При данной патологии заброс мочи возникает во время наполнения мочевого пузыря, приводя к его самопроизвольному сокращению. Отсутствует тенденция к декомпрессии, что затрудняет нормальное опорожнение. Интенсивные сокращения приводят к выраженной гипертонии стенки мочевого пузыря. У этой группы больных ПМР развивается в результате анатомических изменений в пузырно-мочеточниковом сочленении (утолщение мочевого пузыря, образование псеводивертикулов).

У девочек одной из наиболее частых причин вторичного ПМР является хронический цистит. Обратимые изменения уретерovesикального сегмента воспалительного происхождения обычно обуславливают транзиторный характер рефлюкса. Однако по мере увеличения продолжительности заболевания повышается выраженность воспалительного процесса. Он распространяется на большем протяжении и захватывает более глубокие

структуры мочевого пузыря, что приводит к «поломке» антирефлюксного механизма. Последующее прогрессирование хронического воспалительного процесса приводит к склеротическим изменениям интрамурального отдела мочеточника и атрофии мышечной оболочки, что обуславливает ригидность, а в ряде случаев втягивание запирающей эпителиальной пластинки устьев мочеточника. В результате этого устья мочеточников начинают зиять, а края их перестают смыкаться.

Запоры способствуют сдавлению нижней трети мочеточника и мочевого пузыря, нарушению васкуляризации, застою в области малого таза, лимфогенному инфицированию мочевого пузыря, возникновению цистита, кроме того, частые ложные позывы на дефекацию приводят к подъему давления в брюшной полости, индуцированию незаторможенных колебаний давления в мочевом пузыре, к провокации и обострению пиелонефрита.

Клиническая картина

Клиническая картина ПМР у детей чаще всего бывает стертой и малосимптомной. В большинстве случаев это состояние выявляется при обследовании больных с осложнениями ПМР (например, пиелонефритом).

Как правило, у детей с ПМР наблюдается большое количество стигм дизэмбриогенеза, расхождения белой линии живота, пупочные и паховые грыжи, малые аномалии развития сердца.

Существуют общие симптомы, характерные для детей с ПМР:

- большое количество стигм дизэмбриогенеза;
- НДМП;
- повторяющиеся «беспричинные» подъемы температуры;
- боли в животе, особенно связанные с актом мочеиспускания (с возрастом повышается частота и выраженность болевого и дизурического синдрома).

Диагностика

Диагностика обструктивных уропатий (в том числе ПМР и рефлюкс-нефропатии) подразумевает комплексное изучение анатомо-функционального состояния почек и мочевых путей.

Ультразвуковое измерение размеров почек, ширины собирательной системы и толщины паренхимы, доплерография интраренального кровотока с определением скорости кровотока и наличия аберрантного сосуда позволяют определить степень и заподозрить уровень обструкции.

УЗИ мочевого пузыря и мочеточников может использоваться в качестве скрининга или дополнительных методов оценки анатомо-функционального состояния мочевыводящей системы. Состояние стенок мочевого пузыря и дистальных отделов мочеточников может косвенно свидетельствовать о наличии ПМР (рис. 8.4).

Для оценки резервуарной и эвакуаторной функции мочевого пузыря и, главное, проходимости мочепускающего канала проводят комплексное

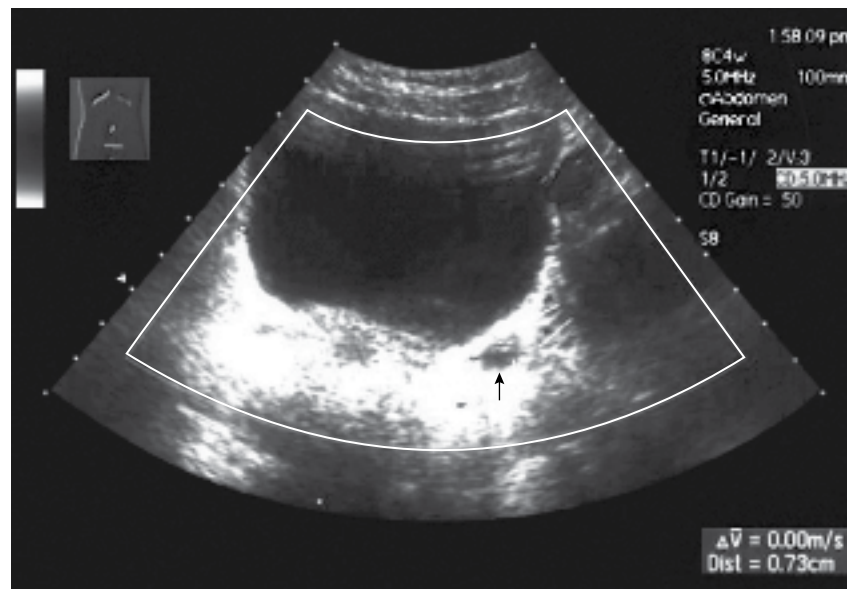


Рис. 8.4. Эхографическая картина мочевого пузыря и расширенного дистального отдела левого мочеточника (стрелка) у ребенка Б., 5 лет, с левосторонним смешанным ПМР II–III степени и левосторонней рефлюкс-нефропатией.

уродинамическое исследование нижних мочевых путей, которое называется **урофлоуметрией**. Это графический метод регистрации объемной скорости потока мочи и ее изменений в процессе акта мочеиспускания. Во время нормального мочеиспускания отток мочи начинается медленно, но почти сразу скорость потока увеличивается до тех пор, пока мочевой пузырь практически не опустеет. Затем поток мочи вновь замедляется до момента полного опорожнения мочевого пузыря. У пациентов с обструкцией мочевых путей отток мочи изменяется: постепенно увеличивается и уменьшается. Максимальная скорость потока мочи ≤ 10 мл/с указывает на наличие инфравезикальной обструкции. К снижению максимальной скорости потока мочи приводят недостаточный объем выделенной мочи и нарушения сократительной способности детрузора.

При **цистометрии** регистрируется, при каком объеме мочи в мочевом пузыре появляются позывы к мочеиспусканию. Исследование позволяет судить о нарушении функции мочевого пузыря, в том числе выявить причину частого мочеиспускания, неудержания мочи и т.д.

Профилометрия уретры позволяет записать давление стенок уретры, создаваемое для удержания мочи. Исследование помогает разобраться в различных нарушениях работы мочепускающего канала – недержание мочи, затрудненное мочеиспускание.

Для дифференциальной диагностики функционального и органического поражения лоханочно-мочеточникового и пузырно-мочеточникового сегментов показано проведение *диуретической сонографии*. Диуретическая сонография – функциональный тест, основанный на динамической оценке размеров лоханок обеих почек после введения Лазикса (обычно в дозе 0,5 мг/кг, но не более 30–40 мг) в определенных временных интервалах (0; 5; 10; 15... 60 мин). При этом в норме максимальное увеличение размеров лоханок отмечается к 10–15-й минуте исследования, через 20–30 мин после введения Лазикса лоханки постепенно сокращаются, а их полное опорожнение происходит к 45-й минуте исследования. В зависимости от степени расширения лоханки и времени ее опорожнения можно судить о наличии обструкции пиелоуретерального сегмента и ее степени.

Диагностика пузырно-мочеточникового рефлюкса подразумевает проведение *цистоуретрографии*. Существует несколько видов этого исследования: *микционная цистоуретрография* с использованием йодсодержащих контрастных соединений, *прямая и непрямая радионуклидная цистография*. Оценку анатомо-функционального состояния мочевыводящей системы любым из перечисленных методов следует проводить через 4–6 нед. после купирования эпизода ИМС для исключения транзиторных нарушений уродинамики вследствие воспалительного процесса в уретерovesикальном соединении.

Микционная цистоуретрография позволяет определить анатомическое состояние мочевыводящих путей, оценить локализацию, степень и характер ПМР. Кроме этого, проведение ее предпочтительно у мальчиков для визуализации уретры.

Однако сравнительная характеристика лучевой нагрузки рентгеновских и радионуклидных методов обследования свидетельствует о преимуществах радионуклидного выявления нарушений уродинамики, особенно при необходимости динамического наблюдения за пациентами (табл. 8.13).

Таблица 8.13. Сравнительная характеристика лучевой нагрузки рентгеновских и радионуклидных методов исследования ОМС (мЗв) (из Рекомендаций рабочей группы Королевского колледжа врачей по ведению педиатрических пациентов с острой ИМС, Лондон, 1991)

	МЦГ (2 мин – 10 кадров)	MAG-3 (200 МБк)	ВВУ (8 кадров)	DMSA (80 МБк)
Эффективная эквивалентная доза	5,4	1	4,4	1
Гонады (мальчики)	6,0	0,4	4,34	0,96
Гонады (девочки)	1	0,65	3,58	0,48
Почки	2	0,65	5,6	13,4

Примечание: ВВУ – внутривенная урография, МЦГ – микционная цистография, DMSA – нефросцинтиграфия с DMSA, MAG-3 – непрямая радионуклидная цистография с MAG-3.

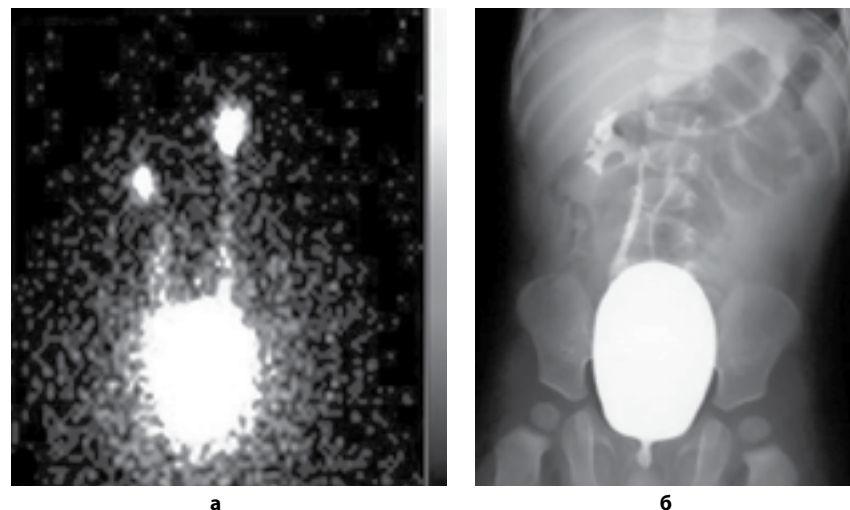


Рис. 8.5. Прямая радионуклидная цистография (двусторонний ПМР) (а) и микционная цистография (ПМР слева) (б) ребенка 7 мес. (материалы предоставлены З.Р.Сабирзяновой, руководителем научного отдела урологии ФГБУ «Российский научный центр рентгенрадиологии» Минздрава России).

Прямая радионуклидная цистография (интравезикальное введение радиофармпрепарата, меченого техницием ^{99m}Tc на основе фитина [солей инозитгексафосфорной кислоты]) на 35% чувствительнее к нарушениям уродинамики, чем контрастная цистография (рис. 8.5).

Оценивая результаты прямой радионуклидной цистографии, следует принимать во внимание объем мочевого пузыря, при котором выявляется ПМР, активность радиофармпрепарата в мочеточнике по сравнению с активностью в мочевом пузыре и продолжительность ПМР в секундах.

Обязательными показаниями для проведения радионуклидной цистографии являются рецидивирующее течение ИМС, гипоплазия почки, пиелозктазии, изменения почечной паренхимы, выявленные с помощью статической нефросцинтиграфии.

К сожалению, прямая радионуклидная цистография не позволяет установить степень ПМР согласно классификации, однако значительные преимущества этого исследования делают его приоритетным при обследовании детей с нарушениями уродинамики.

Непрямая радионуклидная цистография (внутривенное введение радиофармпрепарата, меченого ^{99m}Tc) также является достаточно информативным и малоинвазивным методом исследования уродинамики (рис. 8.6, 8.7).

Современные гамма-камеры, сопряженные с компьютером, позволяют провести это исследование в 2 этапа: построение ренографической кривой (I этап, проводится в положении больного лежа на спине) и непосред-

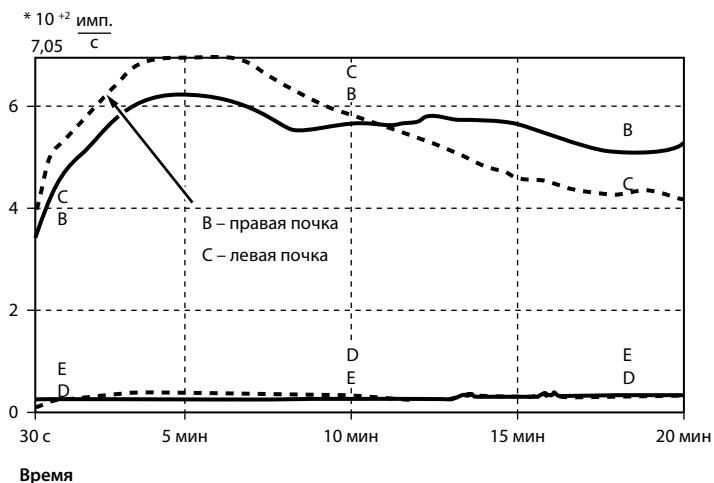


Рис. 8.6. Ренография с пентатехом пациентки Р, 6 лет, с правосторонним ПМР II степени без визуальных признаков повреждения почечной паренхимы. Определяется обструктивный тип кривой с невысокой рефлюксной волной на 10–15-й минутах.

ственно сама непрямая цистография (II этап, положение «сидя», мочеиспускание начинается по команде оператора).

Однако значительное количество ложноотрицательных результатов, большая лучевая нагрузка по сравнению с прямой радионуклидной цистографией, возрастные ограничения (младший возраст пациентов, при котором затруднен процесс сознательного управления мочеиспусканием) и зависимость результатов от функций почек ограничивают применение этого метода в педиатрической практике. Непрямая радионуклидная цистография оправдана как способ динамического наблюдения за уже установленным ПМР (не для его первичной диагностики).

При проведении *урографии* также можно предположить наличие рефлюкса по косвенным признакам: деформация полостной системы лоханки; гипотония мочеточников и лоханок, деформация чашечек; расширение и повышение контрастирования нижней трети мочеточника; гидронефроз; рубцовые изменения в почках (рис. 8.8).

Лечение

Одной из самых сложных и неоднозначных проблем педиатрической нефрологии является выбор тактики лечения детей с обструктивными уropатиями (в частности с ПМР).

Очевидно, что при выборе метода лечения следует учитывать степень и локализацию ПМР, частоту и продолжительность эпизодов ИМС, эффективность проводимой ранее терапии, наличие рефлюкс-нефропатии и ее

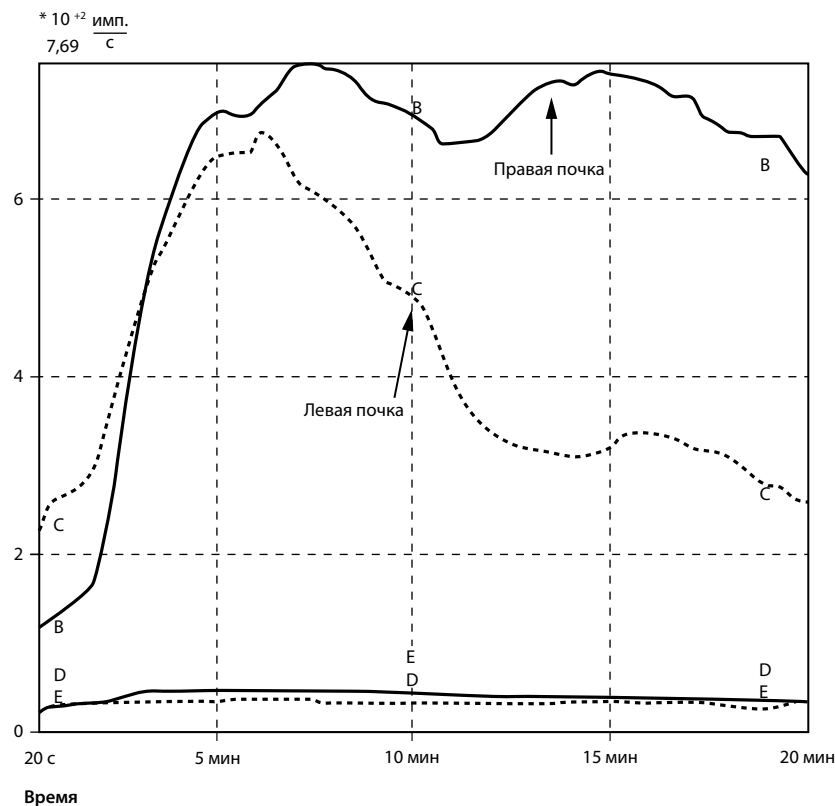


Рис. 8.7. Ренография с пентатехом пациентки К, 10 лет, с правосторонним ПМР III степени и левосторонним ПМР II степени, правосторонней рефлюкс-нефропатией. Обструктивный тип кривой справа (сосудистая фаза переходит в секреторную, но выведения радиофармпрепарата в пределах времени исследования не происходит). Стрелками указаны рефлюксные волны: высокая – на 12–15-й минутах исследования справа и малоинтенсивная – слева на 16–17-й минутах.

осложнений. Традиционно существуют два основных метода антирефлюксной терапии: *консервативный* и *хирургический*. В настоящее время широко применяется «малая хирургия», или эндоскопическая коррекция рефлюкса. При этом большое значение придается выбору материалов для трансуретрального подслизистого введения. В последнее время предпочтение отдается препаратам на основе коллагена. Ранее используемый тефлон не применяется из-за его побочных действий. Доказано, что тефлоновая паста способна мигрировать из места введения в легкие, мозг, лимфатические узлы. Описан случай образования тефлон-индуцированной гранулемы у больного после введения полимера.



Рис. 8.8. Экскреторная урография ребенка с ПМР и очаговым нефросклерозом слева. Из протокола исследования: «Правая почка овальной формы (11,7×5,5 см), левая – грушевидной (7,4×3,9 см). Контуры четкие. Правая лоханка контрастирована интенсивнее левой, несколько расширена. Чашечки крупные, форниксы затуплены. Левая лоханка небольших размеров, шейка верхней группы чашечек вытянута, сужена, чашечки подтянуты к контуру (а). Толщина почечной паренхимы справа достаточная, слева истончена до 0,4 см по верхнелатеральному краю (б). Визуально функциональная способность почек не нарушена. Заключение: левосторонняя рефлюкс-нефропатия, пиелэктазия справа».

Консервативное лечение нарушения уродинамики применяется у детей первого года жизни при любой степени рефлюкса, дошкольников (2–5 лет) при ПМР I–III степени и сочетании рефлюкса с дисфункцией мочевого пузыря. При этом большое внимание уделяется режиму мочеиспусканий и длительной антибактериальной профилактике рецидивов ИМС малыми дозами уросептиков (триметоприм или фуразидин (Фурагин) 1–2 мг/кг на ночь однократно) продолжительностью до 2 лет непрерывно. Более

продолжительная антибактериальная терапия оправдана при часторецидивирующем течении инфекции.

Однако работы последних лет подвергают сомнению сложившиеся взгляды об эффективности непрерывной антибактериальной профилактики для предупреждения рецидивирующего течения пиелонефрита и развития нефросклероза. Группа специалистов NICE (*англ.* National Institute for Health and Clinical Excellence – Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании) объединила и систематизировала результаты 10 рандомизированных контролируемых исследований по изучению эффективности антибактериальной профилактики рецидивов ИМС и прогрессирования нефросклероза у детей с ПМР, представленных в базах Medline, EMBASE, CINAHL и Cochrane Library. Результаты проведенного анализа свидетельствуют об отсутствии достоверных данных с точки зрения доказательной медицины по эффективности длительного профилактического назначения антибактериальных препаратов детям с ИМС в анамнезе.

Тем не менее выработанное в 2015 г. Европейским обществом детских урологов руководство по наблюдению за детьми с ИМС и ПМР предполагает назначение длительной антибактериальной профилактики больным младшего возраста (особенно девочкам) с патологией ОМС, всем пациентам с нарушениями уродинамики (ПМР и др.), при дисфункции мочевого пузыря и кишечника (склонность к запорам и запоры).

Режим. Для профилактики развития НДМП и ИМС рекомендуется:

- отказ от подгузников с возраста 12–15 мес.;
- гигиена промежности, лечение синехий малых половых губ у девочек, фимоза и баланита у мальчиков;
- режим принудительных мочеиспусканий (опорожнение мочевого пузыря каждые 2,5–3 часа) у детей старше 3 лет.

Диета. Стол №5 по Певзнеру. Некоторое ограничение животных белков и жиров, исключение экстрактивных веществ. Кулинарная обработка – умеренная механическая обработка (рубка, варка до мягкости, приготовление на пару).

Физиотерапия. При ПМР для улучшения сократительной деятельности мочеточников рекомендовано назначение синусоидальных моделированных токов на область мочеточников в количестве 10 процедур с ритмом синкопы в течение 7–10 мин. Курс физиотерапии повторяют через 2–3 мес. 3–4 раза.

Рефлюкс-нефропатия

С.С. Паунова

Рефлюкс-нефропатия – заболевание, возникающее на фоне ПМР, характеризующееся образованием фокального нефросклероза в результате отрицательной уродинамики и внутривнепочечного рефлюкса.

Классификация

В настоящее время для оценки тяжести рефлюкс-нефропатии используется классификация J.M.Smellie (1981), основанная на результатах экскреторной урографии и реносцинтиграфии:

1. Внутривенная урография:

A степень – умеренное склерозирование, не более 2 очагов нефросклероза;

B степень – выраженный нефросклероз (более 2 очагов), но с сохранением участков нормально функционирующей паренхимы;

C степень – диффузное истончение почечной паренхимы, дилатация полостной системы, уменьшение почки в размерах;

D степень – стадия гипопластической или диспластической почки – отсутствие или выраженное ограничение функции пораженной почки.

2. Радионуклидная реносцинтиграфия:

I тип – наличие не более 2 очагов нефросклероза;

II тип – более 2 очагов нефросклероза при сохранении участков неизменной паренхимы;

III тип – back-pressure тип – генерализованные изменения почечной паренхимы, уменьшение почки в размерах;

IV тип – конечная стадия сморщивания почки с сохранением менее 10% функционирующей паренхимы.

Этиология и патогенез

В основе формирования рефлюкс-нефропатии лежит ретроградный ток мочи из лоханки в собирательную систему почек при повышении внутрислоханочного давления. Внутривенный (интратанальный) рефлюкс, называемый также пиелотубулярным обратным током, рассматривают как один из основных факторов, способствующих развитию нефросклероза (рис. 8.9).

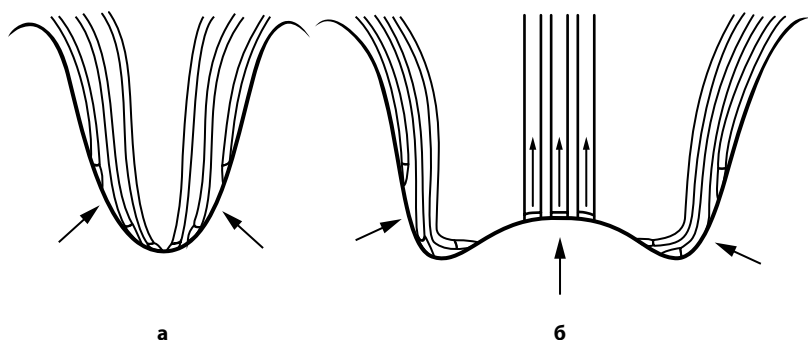


Рис. 8.9. Схема интратанального рефлюкса: *а* – обычное косое расположение устьев собирательных канальцев при их впадении в простые сосочки препятствует интратанальному рефлюксу; *б* – конфигурация устьев, впадающих в сложные сосочки, способствует возникновению рефлюкса.

Под влиянием интратанальных рефлюксов происходят морфологические изменения практически всех структурно-функциональных элементов почечной паренхимы: лимфоплазмочитарная или макрофагальная инфильтрация интерстициальной ткани почек с разрастанием соединительной ткани; изменения проксимальных и дистальных канальцев (очаговая атрофия и дистрофия с разрывами их базальных мембран); утолщение стенок сосудов, сужение их просвета, явления облитерирующего эндартериита и тромбоза вен; изменения гломерул в виде перигломерулярного склероза, сегментарного гиалиноза, спадения гломерул на фоне незрелости клубочков. Прогрессирование необратимых изменений в почках происходит за счет увеличения зон соединительнотканного перерождения почечной паренхимы, располагающихся вокруг «первичных» рубцов.

Эпидемиология

Данные по распространенности рефлюкс-нефропатии варьируют. Считается, что риск образования рубца в почечной паренхиме наиболее высок у детей первых лет жизни (19,8% до 2 лет), значительно ниже у пациентов 5–10 лет (4,6%). Формирование очага нефросклероза маловероятно у детей старше 10 лет. С другой стороны, частота склеротических изменений в почках при наличии ПМР увеличивается с возрастом больного и составляет 10% у новорожденных, 26% у детей до 8 лет, 47% у детей старше 8 лет и 94% среди взрослых. Отмечается прямая зависимость между степенью ПМР и риском развития нефросклероза. При I степени рефлюкса лишь у 5% больных развивается рефлюкс-нефропатия, при V степени – у 50%.

Этиология и патогенез

На возникновение и формирование нефросклероза большое влияние оказывает инфекция, что было показано в 1975 г. исследовательской группой во главе с С.Hodson в опытах на животных. Согласно результатам эксперимента, однократный заброс инфицированной мочи в почку вызывает острое воспаление интерстиция с последующими склеротическими его изменениями. Большую роль в развитии и прогрессировании рефлюкс-нефропатии играет общее количество атак пиелонефрита и возраст к началу заболевания. Чем меньше возраст больного и больше обострений воспалительного процесса в мочевых путях, тем больше вероятность формирования нефросклероза. Свидетельством серьезного влияния ИМС на течение рефлюкс-нефропатии являются данные об образовании рубцов в почечной паренхиме после атаки пиелонефрита. 30–60% детей с ПМР и ИМС имеют признаки нефросклероза к моменту первого обследования.

Большое значение придается виду микрофлоры, вызывающей воспалительный процесс в ОМС. Существует мнение, что р-fimbria *E. coli* чаще, чем другие микроорганизмы, приводит к развитию именно пиелонефрита. Этот вид кишечной палочки также обладает способностью проникать в слизи-

стную оболочку мочеточника, вызывая расстройства его перистальтики. Это приводит к ретроградному току мочи в почку.

В последние годы находит все большее подтверждение теория генетической предрасположенности к рефлюкс-нефропатии. Несмотря на то что ПМР имеет генетическую гетерогенность, установлено, что полиморфизм гена АПФ (DD-генотип) влияет на развитие почечного фиброза.

Мутации гена CXCR1, кодирующего синтез рецепторов к ИЛ-8 на нейтрофилах, обнаружены у больных с рецидивирующим течением пиелонефрита.

Делеция 13q хромосомы в зоне 13q33q34 ассоциируется с тяжелым рефлюксом, развитием рефлюкс-нефропатии и терминальной ХПН. Полиморфизм гена трансформирующего фактора роста- β_1 обнаружен у 82% больных с рефлюкс-нефропатией.

Существует несколько теорий развития очагового нефросклероза:

- *коллатоидная (ишемическая)*, основанная на предположении развития фокальной ишемии паренхимы почки в очаге воспаления под влиянием медиаторов воспаления, обладающих выраженным вазоконстрикторным эффектом (лейкотриены, тромбоксан A_2);
- *аутоиммунная*, подразумевающая сродство антигенного состава ткани почки и оболочки *E. coli*;
- *гуморальная*, предполагающая развитие тубулоинтерстициальных изменений под воздействием цитотоксических Т-супрессоров, не существующих в здоровой ткани;
- *иммунная*, основанная на повреждающем действии белка Тамма-Хорсфалла и последующем развитии интерстициального нефрита.

Исследования последних лет свидетельствуют о более сложном механизме развития инфильтративно-склеротических изменений в почках при ПМР. Под воздействием отрицательной уродинамики и инфекции в почечной ткани происходит процесс воспаления, протекающий по единым для всех тканей организма законам с развитием альтерации (первичное и вторичное повреждение), экссудации (сосудистые реакции, экстравазация жидкости, маргинация лейкоцитов и т.д.) и пролиферации (действие противовоспалительных медиаторов, активация фибробластов, фиброплазия и ангиогенез, репарация).

На первом этапе каскада биохимических реакций особое значение придается провоспалительным цитокинам, способствующим возникновению воспалительной реакции. Наиболее значимым среди них является ФНО α , индуцирующий синтез острофазных белков и других провоспалительных соединений, обладающих хемотрактивным действием, таких как ИЛ-1, 6, 8.

Вслед за этим в развитие воспалительной реакции вступают липидные медиаторы (простагландины), действующие в качестве синергистов других медиаторов воспаления.

Под влиянием провоспалительных факторов (ФНО α , ИЛ-1, 6 и т.д.) активированные фибробласты, миоциты и эндотелиоциты вырабатывают цитокины и факторы роста, обладающие мощным хемотрактивным дей-

ствием и оказывающие большое влияние на усиление и продление воспалительной реакции. Важную роль при этом играет трансформирующий фактор роста- β , представляющий собой многофункциональный цитокин, влияющий на пролиферацию, дифференцировку и рост тканей.

На этом этапе в регуляцию процесса воспаления включаются также и другие биологически активные соединения, наиболее значимыми из которых являются оксид азота и ангиотензин II.

Однако следует учитывать, что компоненты воспалительной реакции не следуют строго друг за другом. На протяжении большей части процесса воспаления они существуют параллельно. Пролиферация наблюдается в начальной стадии воспалительного процесса, вторичная альтерация продолжается и при экссудации. Но для «выздоровления», иными словами – восстановления структуры и функционирования ткани или органа в целом, необходимо равновесие про- и противовоспалительных систем, способных, своевременно и полноценно взаимодействуя друг с другом, завершить воспалительный процесс, направив его в сторону репарации.

В зависимости от степени и объема поражения заживление может идти по двум направлениям: регенерация и фиброплазия. На этой стадии воспаления основную роль играют ростовые факторы, главным источником которых являются местные макрофаги. Хемотаксис, активация и пролиферация главных действующих лиц фиброплазии – фибробластов, стимуляция синтеза ими составляющих межклеточного матрикса, подавление активности матрикс-разрушающих ферментов происходят под воздействием фактора роста фибробластов, трансформирующего фактора роста, инсулиноподобного фактора роста-1, ИЛ-1 и др. Исследования последних лет свидетельствуют о важной роли апоптоза в регуляции воспаления. С одной стороны, апоптоз является основным компонентом нейтрофильной фазы воспаления, освобождающим «поле боя» от погибших гранулоцитов. С другой стороны, посредством запрограммированной клеточной гибели может происходить ликвидация пораженных структур дифференцированной ткани (рис. 8.10).

Таким образом, в основе процессов, определяющих воспалительно-репаративные изменения, лежат как местные, так и общепатологические реакции, адекватность которых регулируется интегральной системой межклеточных взаимодействий посредством синтеза комплекса биологически активных соединений (цитокинов, липидных медиаторов воспаления, факторов роста, металлопротеиназ, РААС, медиаторов апоптоза и т.д.).

В результате иммунного и воспалительного процессов в почечной паренхиме происходит повреждение интерстиция и образование соединительнотканного рубца в пораженном сегменте почки (рис. 8.11).

Особенности патогенеза рефлюкс-нефропатии у детей раннего возраста. Наиболее тяжелое поражение паренхимы выявлено у детей 1-го года жизни при ПМР III и особенно IV степени. Наличие склеротических изменений в паренхиме почки имеет место у 60–70% больных с ПМР. Наибольший риск его формирования наблюдается на 1-м году жизни и составляет 40% (тогда как в старшей возрастной группе – 25%). Указанная особенность

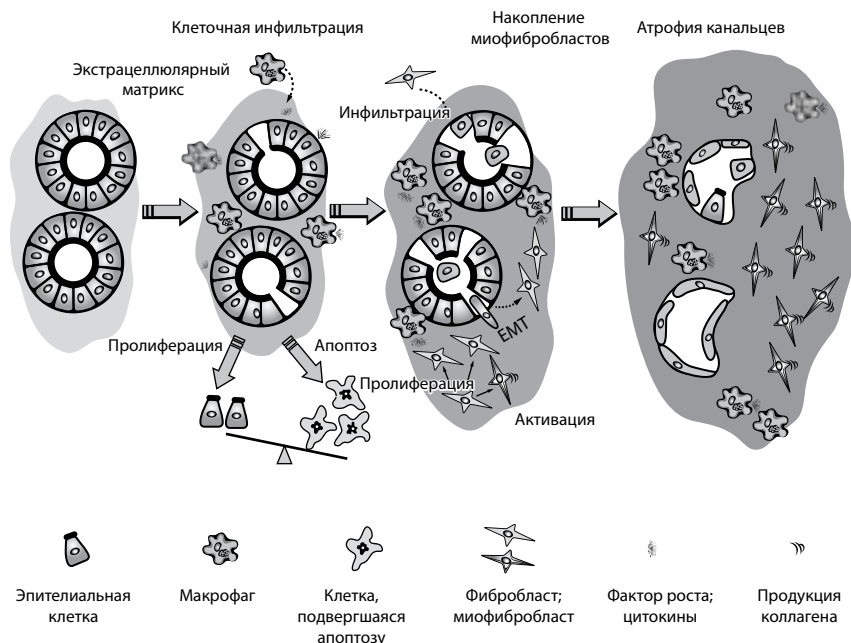


Рис. 8.10. Механизм развития обструктивной нефропатии (по J.-L.Bascands, J.Schanstra, 2005).

вызвана высокой частотой внутрипочечного рефлюкса в раннем возрасте, обусловленного незрелостью сосочкового аппарата и высоким уровнем внутрилоханочного давления. С возрастом по мере созревания сосочкового аппарата наблюдается снижение частоты внутрипочечного рефлюкса и формирования рефлюкс-нефропатии. Развитие рефлюкс-нефропатии до 2 лет наблюдается чаще, особенно при двустороннем рефлюксе и ПМР высоких степеней. Вышеназванная закономерность объясняется высокой частотой внутрипочечного рефлюкса при III–IV степени ПМР, которая коррелирует с уровнем внутрилоханочного давления и выраженностью нарушения уродинамики, а также высокой вероятностью нарушения эмбриогенеза почечной ткани.

Клиническая картина

Начальная стадия не имеет характерных признаков. Заболевание протекает с типичными явлениями ИМС или НДМП. При стерильном рефлюксе первым признаком нефропатии может стать АГ с характерным повышением преимущественно диастолического АД. АГ развивается при рефлюкс-нефропатии в среднем у 10% детей (5–27%). У взрослых АГ в результате нефросклероза встречается значительно чаще (38–50%). Являясь результа-

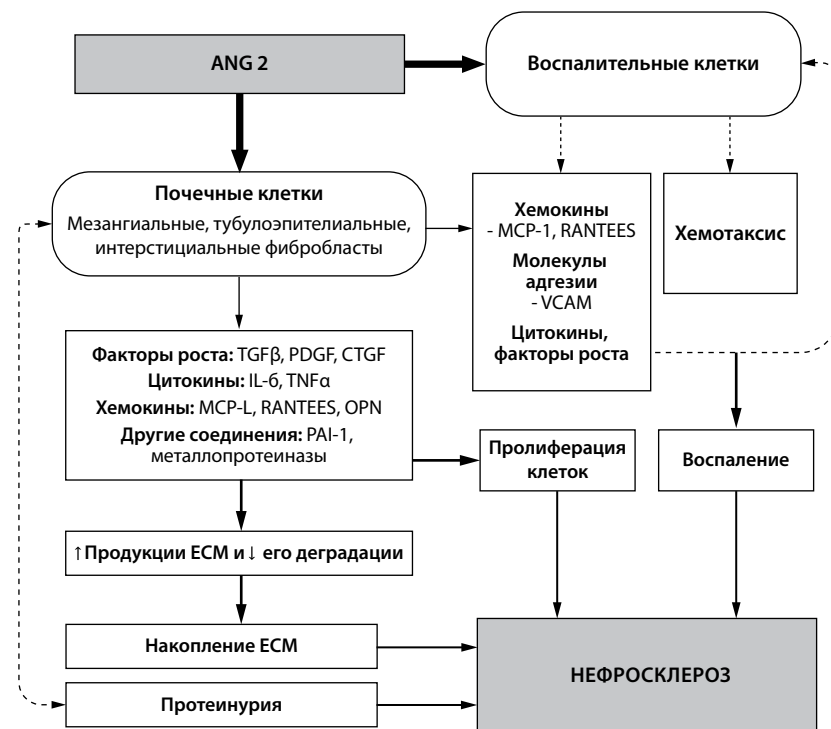


Рис. 8.11. Патогенез рефлюкс-нефропатии.

том рефлюкс-нефропатии, АГ, в свою очередь, приводит к повышению внутриклубочкового давления, гиперперфузии оставшихся нефронов и, соответственно, к продолжению склерозирования почечной паренхимы. В дальнейшем свидетельством прогрессирования заболевания служит склонность к гипо-, изостенурии, полиурии, появление стойкой протеинурии, которая при рефлюкс-нефропатии является одним из серьезных неблагоприятных прогностических признаков (наряду с АГ). Стойкая протеинурия свидетельствует о развитии вторичного ФСГС, в основе которого лежит длительная гиперфльтрация клубочков. Это приводит к повреждению клеток эндотелия, базальной мембраны, эпителия клубочка. Клиническая картина ФСГС характеризуется неполным нефротическим синдромом и, как правило, совпадает с начальными проявлениями ХПН.

Диагностика

Своевременное выявление признаков нефросклероза у больных с нарушением уродинамики и коррекция нарушений функционального состояния почек при данной патологии способствуют замедлению темпов прогрес-

сирования процесса и уменьшению риска развития осложнений рефлюкс-нефропатии.

В последние годы большое значение придается высокотехнологичным методам оценки анатомо-функционального состояния ОМС.

В настоящее время «золотым стандартом» для оценки анатомо-функционального состояния почек с определением количества функционирующей паренхимы остается статическая нефросцинтиграфия с радиофармпрепаратом, меченным ^{99m}Tc (DMSA). Через 2 ч после внутривенного введения радиофармпрепарата более 40% его накапливается в ткани почек.

В здоровом органе радиофармпрепарат распределяется относительно равномерно, с незначительным обеднением накопления его на полюсах. Острый пиелонефрит существенно нарушает захват радиофармпрепарата тканью почки, что может быть несправедливо расценено как образование инфильтративно-склеротического очага. Поэтому радиоизотопное исследование почек необходимо проводить не ранее чем через 6 мес. после купирования воспалительного процесса в ОМС.

Обнаружение очагов пониженного накопления радиофармпрепарата, деформации контуров и уменьшение размеров почек у больных, находящихся в стадии ремиссии пиелонефрита, свидетельствуют о серьезных деструктивных изменениях в паренхиме почек с формированием рубца (рис. 8.12).

Следует отметить, что появление современных цифровых УЗ-аппаратов с высокой разрешающей способностью и возможностями доплеровской оценки почечной гемодинамики позволило считать УЗИ почек и мочевых путей достаточно информативным методом для раннего выявления инфильтративно-склеротических очагов в почечной паренхиме и для динамического наблюдения больных с ПМР и рефлюкс-нефропатией.

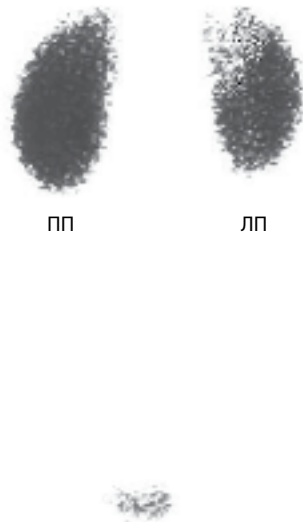


Рис. 8.12. Статическая нефросцинтиграфия с Технемом (DMSA) пациентки М., 6 лет, с левосторонним ПМР II–III степени: определяется зона снижения накопления радиофармпрепарата в верхнем и нижнем сегментах левой почки (ЛП), правая почка (ПП) без особенностей. По данным УЗИ и цветового доплеровского картирования выявлено повышение эхогенности участка паренхимы верхнего полюса слева с умеренным обеднением кровотока. На урограммах почки не изменены.

тративно-склеротических очагов в почечной паренхиме и для динамического наблюдения больных с ПМР и рефлюкс-нефропатией.

Для очагового нефросклероза характерны определенные эхографические характеристики: фокальное истончение почечной паренхимы в сочетании с нарушением кортико-медуллярной дифференцировки, гиперэхогенность паренхимы и обеднение ренального кровотока в том же месте (рис. 8.13, см. цв. вкл.).

Тяжелая рефлюкс-нефропатия сонографически проявляется в виде маленькой сморщенной почки с толстостенной дилатированной собирательной системой, почти полным отсутствием функционирующей паренхимы и резким обеднением интратрениального кровотока (рис. 8.14, см. цв. вкл.).

Сравнительный анализ результатов радионуклидного и ультразвукового сканирования почек свидетельствует о полном совпадении сонографических и радиоизотопных характеристик почечной паренхимы у больных с рефлюкс-нефропатией.

Таким образом, УЗИ органов мочевой системы с доплерографией интратрениального кровотока является достаточно информативным методом для раннего выявления инфильтративно-склеротических очагов в почечной паренхиме и для динамического наблюдения больных с ПМР и рефлюкс-нефропатией.

Лечение

Лечение рефлюкс-нефропатии носит в основном симптоматический характер и направлено на купирование эпизодов обострения ИМС, коррекцию АГ и прогрессирующей протеинурии.

ИМС является одним из основных факторов, приводящих к инфильтрации почечного интерстиция воспалительными клетками с последующей выработкой ими медиаторов воспаления и фиброгенеза. Каждое новое обострение воспалительного процесса расширяет зону поражения органа и активизирует процессы склерозирования. Большое значение при этом имеет влияние традиционных методов терапии ИМС на состояние паренхимы почек. Так, аминогликозиды, часто используемые для лечения воспаления в ОМС, даже в малых дозах кроме непосредственного нефротоксического эффекта обладают выраженным проапоптозным действием, осложняя процесс репарации почечной ткани и увеличивая вероятность развития нефросклероза. Наиболее сильными побочными действиями отличается гентамицин. В меньшей степени на апоптоз влияет нетилмицин (Нетромицин).

С другой стороны, пенициллиновая кислота ингибирует Fas-индуцированный апоптоз, блокируя самоактивацию (самозапуск) смертельно индуцирующего сигнального комплекса каспазы-8.

Назначение широко распространенных жаропонижающих средств (парацетамол) вызывает гибель клеток эпителия проксимальных канальцев, похожую на апоптоз.

Таким образом, при выборе антибактериального препарата для лечения дебюта и обострений ИМС следует учитывать не только чувствительность к нему микрофлоры, но и возможность усиления под его влиянием альтернативных изменений в почечном интерстиции.

Назначение жаропонижающих препаратов должно производиться по показаниям и с учетом их возможного отрицательного влияния на тубулярный аппарат почки. Вероятно, в ряде случаев целесообразно использование физических методов охлаждения больного с целью ограничения приема парацетамолсодержащих жаропонижающих препаратов.

Кроме традиционной длительной лекарственной антибактериальной терапии ряд исследователей рекомендует применение природных бактерицидных соединений. Существуют сведения об эффективности клюквенного сока при лечении ИМС. Клюквенный сок препятствует адгезии *E. coli* (штаммы P-fimbriae и 1-fimbriae) к уроэпителию. Похожим действием обладают апельсиновый и ананасовый соки. Однако они не столь эффективны по отношению к P-fimbriae серотипам. Доказано, что менее чем за 3 ч клюквенный сок повреждает P-fimbriae-полимер на оболочке *E. coli* и приводит к уменьшению его длины в 3 раза (со 148 до 48 нм). В результате этого значительно снижается адгезивная способность микроорганизма. Преимуществами такого лечения и профилактики обострений инфекции мочевой системы являются хорошая переносимость и отсутствие побочных действий. Проантоцианидины клюквы избирательно действуют на микрофлору мочевых путей, не оказывая влияния на биоценоз ротоглотки и кишечника.

В качестве растительных производных используют препараты Канефрон, Фитолизин, Монурель ПревиДист.

Большое значение придается ренопротективной терапии, объединяющей препараты разнонаправленного действия (иАПФ, антиоксиданты, корректоры митохондриальной дисфункции и т.д.).

Длительное (в течение 2 лет) назначение иАПФ (каптоприл) больным с тяжелой рефлюкс-нефропатией и микроальбуминурией приводит к значительному уменьшению β_2 -микроглобулинурии.

Назначение эналаприла 0,1–0,5 мг/кг/сут. (в среднем 2,5 мг/сут.) детям с ПМР и начальными проявлениями инфильтративно-склеротических процессов в почках через 6 мес. приводит к восстановлению равновесия про- и противовоспалительных цитокинов, торможению апоптоза и улучшению ультразвуковых характеристик паренхимы почек и интратрениального кровообращения.

Антиоксидантная терапия (витамины Е и С, β -каротин, препараты, содержащие селен) назначаются курсами до 3–4 нед. при отсутствии признаков активности воспалительного процесса в почках.

Коррекция вторичной митохондриальной дисфункции проводится по показаниям и подразумевает применение препаратов, содержащих убихинон, янтарную, лимонную, липоевую кислоты и карнитин.

В последнее время в литературе появляются сведения о перспективах назначения антагонистов альдостерона, блокаторов синтеза оксида азота,

антицитокиневой терапии и ингибиторов каспаз. Доказано выраженное антипротеинурическое действие эплеренона (Инспра) – антагониста минералокортикоидных рецепторов с минимальной тропностью к рецепторам прогестерона и андрогена. В эксперименте установлено, что ингибирование индуцибельной NO-синтазы снижает активность каспазы-3 и, соответственно, уменьшает апоптоз в культуре Т-клеток.

Прогноз

Успешная консервативная или оперативная коррекция нарушения уродинамики и ренопротективная терапия не всегда приводят к прекращению прогрессирования нефросклероза.

10% детей с рефлюкс-нефропатией страдают АГ. При этом, как правило, АГ носит злокачественный характер. У 5–10% детей с рефлюкс-нефропатией развивается терминальная стадия ХПН, требующая проведения диализа с последующей трансплантацией почки.

Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря

С.В.Думова, О.Б.Кольбе

НДМП – разнообразные нарушения резервуарной и эвакуаторной функций мочевого пузыря в результате нарушения регуляции мочеиспускания на различных уровнях (корковые, спинальные, периферические). **Синонимы:** нейрогенный мочевой пузырь, детрузорно-сфинктерная диссинергия.

Код по МКБ-10: N31 Нервно-мышечная дисфункция мочевого пузыря, не квалифицированная в других рубриках.

Эпидемиология

Частота нарушений акта мочеиспусканий в детском возрасте составляет порядка 10%, а у больных нефроурологического профиля – 50–60%.

Этиология и патогенез

Патогенез этого заболевания неоднозначен, а многие факторы еще неясны, поэтому терапевтическая коррекция и физиотерапевтические методы лечения не всегда эффективны. Однако НДМП является фактором риска для развития пиелонефрита, цистита, ПМР и рефлюкс-нефропатии. Поэтому необходимо дальнейшее изучение этого состояния и совершенствование методов его лечения.

В основе деятельности мочевого пузыря и сфинктеров уретры лежит строго циклическая функция, которую можно разделить на 2 фазы: *накопления* и *опорожнения*, составляющие в совокупности единый «микционный цикл».

Фаза накопления. Резервуарная функция мочевого пузыря обеспечивается четким механизмом взаимодействия детрузора и сфинктеров уретры.

Низкое внутрипузырное давление при постоянном увеличении объема мочи обусловлено эластичностью и способностью к растяжению мышцы, сгоняющей мочу. В период накопления мочи детрузоры находятся в неактивном состоянии. При этом сфинктерный аппарат надежно блокирует выход из мочевого пузыря, создавая уретральное сопротивление, во много раз превышающее внутрипузырное давление. Моча может продолжать накапливаться даже тогда, когда эластические резервы детрузора исчерпаны и повышается внутрипузырное давление. Однако высокое уретральное сопротивление позволяет сохранить мочу в мочевом пузыре. Уретральное сопротивление на 55% обеспечено напряжением поперечно-полосатой мускулатуры тазовой диафрагмы и на 45% – работой внутреннего сфинктера из гладкомышечных волокон, управляемых вегетативной нервной системой (симпатической – 31% и парасимпатической – 14%). При взаимодействии α -адренорецепторов, преимущественно расположенных в области шейки мочевого пузыря и начального отдела уретры, с медиатором норадреналином происходит сокращение гладкой мускулатуры внутреннего сфинктера мочеиспускательного канала. Под влиянием β -рецепторов, расположенных по всей поверхности детрузора, происходит расслабление мышцы, изгоняющей мочу, чем обеспечивается поддержание низкого внутрипузырного давления фазы накопления мочи.

Таким образом, медиатор симпатической нервной системы норадреналин при взаимодействии с α -рецепторами сокращает гладкую мускулатуру сфинктера, а с β -рецепторами – расслабляет детрузор.

Фаза опорожнения. Волевое сокращение детрузора сопровождается расслаблением наружного сфинктера с опорожнением мочевого пузыря под относительно низким давлением. В неонатальный период и у детей первых месяцев жизни мочеиспускание является произвольным, с замыканием дуг рефлексов на уровне спинного и среднего мозга. В этом периоде функции детрузора и сфинктера обычно хорошо сбалансированы. По мере роста ребенка в процессе формирования режима мочеиспускания имеют значение три фактора: увеличение емкости мочевого пузыря с урежением частоты мочеиспускания; приобретение контроля над сфинктером; появление торможения мочеиспускательного рефлекса, что осуществляется ингибиторными кортикальными и субкортикальными центрами.

Эффективность основных функций мочевого пузыря во многом зависит и от сохранности его синтопии – топографического отношения к соседним анатомическим образованиям. В фазу накопления детрузор находится в состоянии активного расслабления (адаптации), которая направлена на поддержание постоянно низкого (10–12 см вод.ст.) внутрипузырного давления при увеличении объема. Этот процесс имеет рефлекторное обеспечение. Однако не меньшее значение здесь принадлежит кровоснабжению и энергетическому метаболизму всех гладкомышечных структур мочевого пузыря. Функция сфинктерного аппарата направлена на поддержание внутриуретрального давления на постоянно высоком уровне (60–80 см вод.ст.). Каждый из его элементов выполняет конкретную задачу. Так, внутренний

гладкомышечный сфинктер осуществляет закрытие шейки мочевого пузыря (непроизвольный механизм удержания мочи). Наружный поперечно-полосатый сфинктер является волевым, и с его помощью пациент регулирует как удержание мочи в определенных ситуациях, так и мочеиспускание (начало, завершение, прерывание). Роль мышцы тазового дна состоит в непроизвольном замыкании уретры при повышении внутрибрюшного давления.

Таким образом, мочеиспускание является сложным актом. «Зрелый» его режим включает координированную функцию всех перечисленных выше структур, когда волевое сокращение детрузора сопровождается расслаблением наружного сфинктера с опорожнением мочевого пузыря под относительно низким давлением. Условно можно выделить три этапа регуляции мочеиспускания, каждый из которых имеет определенную физиологическую функциональную самостоятельность (рис. 8.15).

Первый этап регуляции мочеотделения представляют церебральные центры, которые расположены в продолговатом мозге, гипоталамусе, лобной и теменной (парацентральные дольки) долях головного мозга.

Второй этап представляют спинальные центры регуляции мочеотделения и периферическая иннервация мочевого пузыря, представленная симпатическим и парасимпатическим нервами.

Третий (т.е. нижний) этап регуляции мочеотделения составляют детрузор (мышца мочевого пузыря), внутренний и наружный сфинктеры уретры.

Симпатический подчревный нерв (n. hypogastricus) берет свое начало в боковых рогах сегментов спинного мозга L2–L4, иннервируя детрузор и внутренний сфинктер. Раздражение этого центра приводит к удержанию мочи.

Парасимпатические нервы берут свое начало на уровне S2–S4 сегментов спинного мозга и иннервируют: тазовый нерв (n. pelvicus) – детрузор и наружный сфинктер (частично), срамной нерв (n. pudendis) – наружный произвольный сфинктер. При раздражении парасимпатических спинальных центров регуляции мочеиспускания происходит изгнание мочи.

С рождения до 6 мес. у ребенка имеет место «незрелый тип мочеиспускания». Рефлекторные дуги мочевого пузыря замыкаются на уровне спинного и среднего мозга, и мочеиспускание осуществляется рефлекторно по мере накопления мочи (до 20 раз в сутки). С 6 мес. ребенок начинает ощущать наполнение мочевого пузыря. После года происходит еще более активное становление условного рефлекса, у ребенка формируется центральное торможение мочеиспускания ингибиторными кортикальными и субкортикальными центрами и увеличивается емкость мочевого пузыря. Завершение формирования функции мочевого пузыря («зрелый тип мочеиспускания») происходит к 3–5 годам и характеризуется рядом показателей:

- соответствие объема мочевого пузыря возрастным нормативам;
- адекватное диурезу и объему мочевого пузыря число мочеиспусканий в сутки;
- полное удержание мочи днем и ночью;

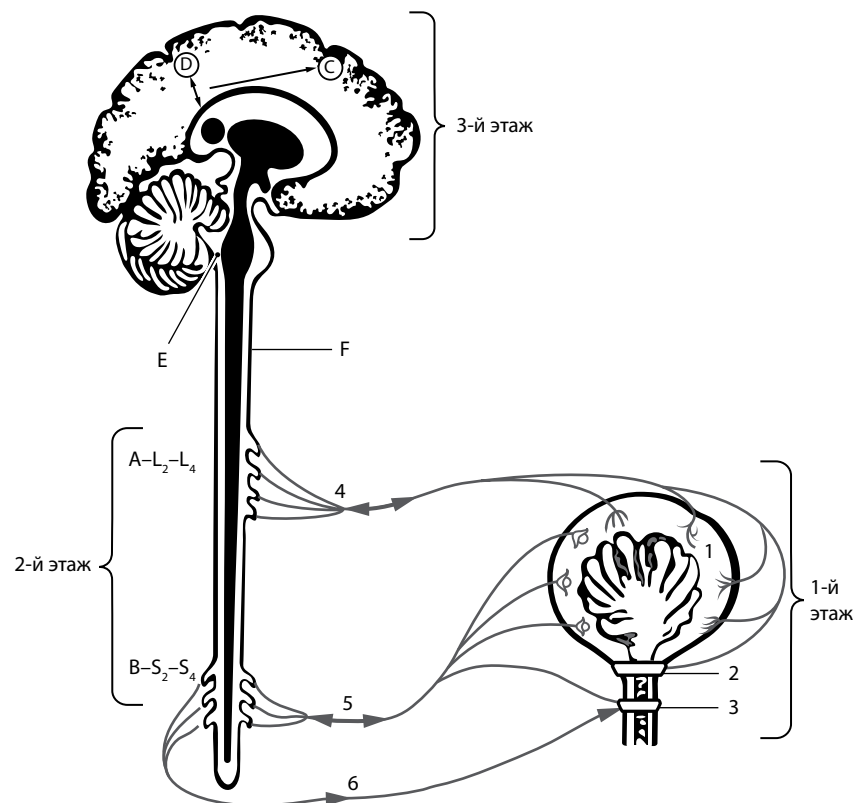


Рис. 8.15. Схема регуляции мочеиспускания: 1-й этаж: корковые центры регуляции (*F* – в продолговатом мозге, *E* – гипоталамусе, *C* – лобной и *D* – теменной долях головного мозга); 2-й этаж: спинальные центры регуляции мочеиспускания (*A* – симпатической и *B* – парасимпатической иннервации) и периферические нервы (4 – подчревный нерв, 5 – тазовый нерв, 6 – срамной нерв); 3-й этаж: 1 – детрузор, 2 – внутренний сфинктер, 3 – наружный сфинктер.

- умение задерживать на время или прерывать при необходимости мочеиспускание;
- умение опорожнять мочевой пузырь без предшествующего позыва при малом его объеме за счет волевого регулирования акта мочеиспускания;
- определенное поведение, сопровождающее акт мочеиспускания (уединение, гигиена и т.д.).

Если наполненный мочевой пузырь может разбудить ребенка, то корковый контроль над функцией мочеиспускания сформирован. Большинство случаев дисфункций мочеиспускания приходится на возраст от 3 до 7 лет.

Наиболее тяжелые расстройства функции мочевого пузыря наблюдаются при врожденных пороках развития (миелодисплазия), травмах, опухолях и воспалительно-дегенеративных процессах нервной системы на ее различных уровнях. В педиатрической практике до 90% всех расстройств мочеиспускания являются функциональными (т.е. анатомический дефект в нервной системе не определяется) и обусловлены гипоталамо-гипофизарной дисфункцией и задержкой созревания центров системы регуляции актов мочеиспускания.

Патогенез НДМП сложен и не до конца изучен. Ведущая роль принадлежит гипоталамо-гипофизарной недостаточности, задержке созревания центров системы регуляции акта мочеиспускания, дисфункции вегетативной нервной системы (сегментарного и надсегментарного уровней), нарушению чувствительности рецепторов и биоэнергетики детрузора. Кроме того, отмечается определенное неблагоприятное влияние эстрогенов на уродинамику мочевых путей. В частности, гиперрефлексия у девочек с нестабильным мочевым пузырем сопровождается нарастанием эстрогенной насыщенности, обуславливающей повышение чувствительности М-холинорецепторов к ацетилхолину. Это объясняет преобладание девочек среди больных с расстройствами мочеиспускания функциональной природы.

Среди патологических факторов, участвующих в формировании НДМП, можно выделить следующие:

- недостаточность супраспинального торможения спинальных центров регуляции мочеиспускания дизонтогенетического характера;
- несинхронное развитие систем регуляции акта мочеиспускания;
- дисфункция вегетативной нервной системы (сегментарного и надсегментарного аппарата);
- дисфункция нейроэндокринной регуляции;
- нарушения чувствительности рецепторов;
- нарушения биоэнергетики детрузора.

В последнее время утвердилось представление о том, что в детском возрасте НДМП чаще всего связано не с анатомическим поражением спинальных рефлекторных дуг, а с нарушением нейрогуморальной регуляции мочевого пузыря, обусловленным незрелостью микционных центров. НДМП могут носить временный характер и нередко склонны к самопроизвольному исчезновению к 12–14 годам. Однако за это время НДМП у многих детей приводит к развитию инфекционно-воспалительных заболеваний ОМС, которые имеют тенденцию к рецидивирующему течению и труднее поддаются лечению.

В условиях недостаточно ингибированного автоматизма мочевого пузыря при отсутствии адекватной релаксации наружного сфинктера происходит повышение внутривезикулярного давления. Подобная диссинергия возможна и в тех случаях, когда ребенок на фоне гипертонуса мочевого пузыря старается удержаться сухим волевыми усилиями. В сложившейся ситуации возникает вероятность развития несостоятельности замыкательного меха-

низма уретерovesикального соустья, обеспечивающего в нормальных условиях антирефлюксную защиту. Возникающий при этом ПМР представляет основную опасность нейрогенных дисфункций в отношении повреждения верхних отделов мочевого тракта.

Классификация

Мочевой пузырь считается норморефлекторным, если мочеиспускание возникает при его нормальном объеме.

В зависимости от объема мочевого пузыря, при котором наступает мочеиспускание, выделяют 2 принципиальных варианта НДМП. При *гипорефлекторном* мочевом пузыре мочеиспускание возникает при объеме, превышающем верхнюю границу нормы, а при *гиперрефлекторном* – нижнюю его границу.

В зависимости от адаптации детрузора к нарастающему объему мочи выделяют *адаптированный* и *неадаптированный* мочевой пузырь. Адаптация детрузора считается нормальной при незначительном равномерном повышении внутрипузырного давления в фазе накопления – и нарушенной, когда в периоде заполнения мочевого пузыря детрузор реагирует спонтанными сокращениями, вызывающими резкие скачки внутрипузырного давления более 15 см вод.ст. При этом возникают императивные позывы, императивное недержание мочи.

Так же отмечено, что наличие НДМП в некоторых случаях связано с положением тела человека. Существует особый вариант НДМП, который проявляется только в вертикальном положении – *постуральный мочевой пузырь*.

Клинически НДМП классифицируются по функциональному состоянию мочевого пузыря:

- а) гиперактивный (адаптированный, неадаптированный);
- б) норморефлекторный (неадаптированный);
- в) гипоактивный (адаптированный, неадаптированный);
- г) гиперактивный постуральный (адаптированный, неадаптированный);
- д) норморефлекторный постуральный (неадаптированный);
- е) гипоактивный постуральный (неадаптированный);
- ж) арефлекторный мочевой пузырь.

Гиперрефлекторный мочевой пузырь. Другое название гиперрефлекторного мочевого пузыря – гиперактивный мочевой пузырь.

Согласно рекомендациям Международного общества по изучению проблемы удержания мочи (*англ.* International Continence society – ICS), гиперактивность мочевого пузыря подразделяется на *нейрогенную*, когда у пациента имеется установленная неврологическая патология, и *идиопатическую*, когда причина гиперактивности не ясна.

Гиперактивный мочевой пузырь – наиболее частый вид нарушения мочеиспускания у детей. Ведущим звеном патогенеза этого заболевания считается повышенная чувствительность детрузора к медиатору пара-

симпатической нервной системы – ацетилхолину. К типичным симптомам гиперактивного мочевого пузыря относятся поллакиурия, императивные позывы, которые могут сопровождаться ургентным недержанием мочи и никтурией. У детей эквивалентом никтурии (ночные мочеиспускания) может быть *энурез* (непроизвольное мочеиспускание во время сна). Следует отметить, что энурез относится к особой форме недержания мочи и его нельзя рассматривать в качестве истинного недержания мочи. Встречаемость энуреза как моносимптома при гиперактивном мочевом пузыре крайне низкая – 3,9–5,7%.

Гипорефлекторный – гипоактивный мочевой пузырь. При этом синдроме резервуарная функция мочевого пузыря не нарушена, а в связи со снижением или отсутствием сократительной активности детрузора в фазу выделения происходит нарушение опорожнения мочевого пузыря. Клинически этот вид НДМП проявляется снижением или отсутствием позыва на мочеиспускание, редкими мочеиспусканиями, опорожнение мочевого пузыря неполное с большим количеством остаточной мочи, преобладает недержание мочи по типу парадоксальной ишурии.

Помимо гиперактивного и гипоактивного мочевого пузыря выделяют дисфункцию, обусловленную снижением растяжимости мочевого пузыря (из-за уменьшения эластичности) вследствие цистита и некоторых неврологических заболеваний. При этом в фазу наполнения происходит резкое повышение внутрипузырного давления в отсутствие сокращений детрузора.

Помимо терминов «гиперактивный» и «гипоактивный» мочевой пузырь в детской урологии нередко пользуются термином *детрузорно-сфинктерная диссинергия*. При таком виде дисфункций детрузорный компонент сочетается с изменениями тонуса уретральных сфинктеров (регистрируется при проведении профилометрии уретры, в том числе с кашлевой пробой).

Самыми выраженными нарушениями накопительной и эвакуаторной функции мочевого пузыря являются различные формы недержания мочи. В настоящее время в урологии детского возраста используется классификация недержания мочи, предложенная Е.Л.Вишневым:

1. Императивное (моторное, сенсорное).
2. Стрессовое (при напряжении).
3. Рефлекторное.
4. От переполнения:
 - малого объема (до 150 мл);
 - среднего объема (150–300 мл);
 - большого объема (более 300 мл).
5. Комбинированное.

В последнее время все чаще используется классификация У.Номсу, в которой проводится разделение дисфункций мочевого пузыря по тяжести на основании вероятности вовлечения верхних отделов мочевой системы в патологический процесс. Кроме того, учитывается функциональная целостность активности детрузора и наружного сфинктера (табл. 8.14).

Таблица 8.14. Классификация НДМП по У.Номсу

Дисфункции	Проявления
Легкие	1. Синдром дневного частого мочеиспускания 2. Стрессовое недержание 3. Недержание мочи при смехе 4. Ночной энурез
Среднетяжелые	1. Синдром ленивого мочевого пузыря (большой гипотоничный мочевой пузырь, детрузорная гипорефлексия, редкие мочеиспускания) 2. Нестабильный (гиперрефлекторный) мочевой пузырь (персистирующий инфантильный мочевой пузырь, незрелая гипертония-гиперрефлексия детрузора)
Тяжелые	1. Синдром Хинмана (тяжелый вариант детрузорно-сфинктерной диссинергии) 2. Синдром Очоа (урофациальный синдром)

Клиническая картина

Все симптомы НДМП условно делят на 3 группы:

- 1) проявление заболеваний мочевого пузыря исключительно нейрогенной этиологии;
- 2) симптоматика осложнения НДМП (цистит, ПН, ПМР, мегауретер, гидронефроз);
- 3) клинические проявления нейрогенного поражения тазовых органов (толстой кишки, анального сфинктера).

Клиническая картина НДМП многообразна (табл. 8.15). У большинства пациентов (более 90%) она характеризуется расстройствами акта мочеиспускания, у остальных (менее 10%) НДМП носит субклинический характер и выявляется исключительно методами функциональной (уродинамиче-

Таблица 8.15. Клиническая картина НДМП (Папаян А.В., 1997)

Признак	Гиперактивный мочевой пузырь	Гипоактивный мочевой пузырь
Тонус мочевого пузыря	Повышен	Снижен
Частота мочеиспусканий	Повышена, маленькими порциями	Снижена
Характер позыва на мочеиспускание	Усиление, императивные позывы	Ослаблен или отсутствует
Характер акта мочеиспускания	Стремительный	Медленный, возможно, в несколько порций
Объем мочевого пузыря	Уменьшен	Увеличен
Остаточная моча	Отсутствует	Имеется
Осложнения	Чаще отсутствуют	Часто присоединяется инфекция мочевых путей

ской) диагностики при проведении нефроурологического обследования по поводу ИМС.

Гиперрефлекторный мочевой пузырь характеризуется наличием в клинической картине поллакиурии, усилением позыва на мочеиспускание.

При гипорефлекторном мочевом пузыре наблюдаются редкие мочеиспускания, ослабление или отсутствие позыва на мочеиспускание, большой объем мочи за мочеиспускание, возможно парадоксальное недержание мочи (выделение мочи по каплям при переполненном мочевом пузыре).

Кроме того, при НДМП часто диагностируется энурез – расстройство, проявляющееся стойким произвольным мочеиспусканием во время дневного или ночного сна. Данное состояние считается патологией у детей после 3-летнего возраста. Императивные позывы, императивное недержание мочи не имеют возрастной зависимости, в то время как энурез и поллакиурия уменьшаются к 12–14 годам, что является косвенным признаком восстановления пузырного рефлекса.

Наряду с симптомами нарушения мочеиспускания у больных с НДМП отмечаются боли в животе, поясничной области, дизурические явления.

В 1,5–2% случаев расстройства акта мочеиспускания сочетаются с энкопрезом, что указывает на сопутствующие нарушения иннервационных механизмов прямой кишки.

В раннем возрасте чаще наблюдается НДМП по гиперрефлекторному типу (61,3%). На фоне НДМП по гипорефлекторному типу в большом проценте случаев наблюдается энурез, а при НДМП по гиперрефлекторному типу – дневное неудержание мочи. Наличие НДМП предрасполагает к развитию цистита или пиелонефрита в 84% случаев.

Клиническая картина некоторых отдельных форм нейрогенной дисфункции мочевого пузыря

Синдром дневного частого мочеиспускания. Впервые описан S.Koff и M.Vuurd в 1988 г. Клинические проявления заключаются во внезапном возникновении частых позывов на мочеиспускание (через 15–20 мин). Микция при этом безболезненная, и уродинамическое обследование не выявляет значительных отклонений. Указанный симптомокомплекс может сохраняться от 2 дней до нескольких месяцев и обычно ликвидируется спонтанно.

Стрессовое недержание. Редкий вариант дисфункций мочеиспускания, проявляющийся у девочек пубертатного возраста при напряжении в момент выполнения гимнастических упражнений. Обычно упускаемые порции мочи очень небольшие. Профилактика этой легкой дисфункции сводится к опорожнению мочевого пузыря перед физической нагрузкой.

Недержание мочи при смехе. Распространено среди девочек предпубертатного и пубертатного возраста и иногда сопровождается полным опорожнением мочевого пузыря. При исследовании уродинамики в редких случаях обнаруживают неингибированные сокращения мочевого пузыря (гиперрефлекторный мочевой пузырь).

Таблица 8.16. Заболевания, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику ночного энуреза как моносимптомного состояния

Тип энуреза	Дифференциальная диагностика
Энурез связан с полиурией	1. СД 2. Несахарное мочеизнурение 3. Почечно-канальцевый ацидоз 4. ХПН 5. Острый пиелонефрит
Энурез без полиурии	1. Клапаны задней уретры 2. Воспалительные процессы в наружных половых органах 3. Острый и хронический цистит 4. Глистные инвазии

Ночной энурез. Моносимптомное состояние, в 3 раза чаще встречающееся у мальчиков и связанное, по-видимому, с нарушением процессов созревания кортикальных механизмов, обеспечивающих произвольный контроль за рефлексом мочеиспускания. *Первичный энурез* (в случае отсутствия периода удерживания мочи в ночное время) чаще обусловлен перинатальной энцефалопатией. Патология может носить *вторичный* характер после эмоционального стресса, на фоне болевого синдрома, переутомления, интоксикации при тяжелых соматических и инфекционных заболеваниях (табл. 8.16).

Синдром ленивого мочевого пузыря. Чаще встречается у девочек и характеризуется редкими мочеиспусканиями через 8–12 ч, которые могут перемежаться недержанием мочи. При этом нередко отмечаются запоры, а длительная задержка мочи в мочевом пузыре приводит к развитию инфекции нижних отделов мочевой системы. Мочеиспускание у данной категории детей требует дополнительных усилий со стороны мышц передней брюшной стенки, но даже при этих условиях оно нередко носит прерывистый характер и не сопровождается полным опорожнением мочевого пузыря.

Этиологически редкие мочеиспускания могут иметь поведенческий характер или лежащий в их основе явный дефицит детрузорной активности (гипорефлексия). Признаков инфравезикальной обструкции не отмечают. Особенностью лечения является обеспечение частого мочеиспускания (через 2 ч), а для полной эвакуации мочи – двойное мочеиспускание. В редких случаях указанная дисфункция сочетается с эктазией верхних отделов мочевой системы.

Нестабильный мочевой пузырь. Наиболее частая из дисфункций мочеиспускания патология, которая обусловлена нарушениями уродинамики. Она связана с замедлением исчезновения незаторможенных сокращений мочевого пузыря. Автоматическому режиму работы, изгоняющему мочу из мочевого пузыря, могут препятствовать сокращения наружного сфинктера, произвольный контроль над которым устанавливается в раннем

детстве. В частности, подобная ситуация возникает, когда ребенок хочет остаться сухим и удержаться от мочеиспускания. Это отдаленно напоминает расстройство уродинамики при клапанах задней уретры.

Таким образом, нестабильный мочевой пузырь создает условия для повышения внутрипузырного давления, которое, в свою очередь, может обусловить возникновение одно- или двухстороннего ПМР (у 30–50% больных), нередко с развитием рефлюкс-нефропатии. У этой категории детей обычно отсутствует недержание мочи, часто имеет место обструкция уретерovesикального сегмента, приводящая к расширению мочеточника и лоханки. Указанные варианты нестабильного мочевого пузыря, протекающие с выраженной детрузорной гиперконтрактильностью, наблюдаются у детей различных возрастных групп, включая первые месяцы жизни. Эта группа больных часто не поддается лечению антихолинергетиками.

У 60–70% детей активность детрузора преобладает над резистентностью наружного сфинктера, и указанная дисфункция манифестирует частыми императивными и/или болезненными позывами, непроизвольным мочеиспусканием, ночным энурезом. Независимо от вариантов гиперрефлексии часто встречается рецидивирующая инфекция мочевых путей. В большинстве случаев антихолинергетика, принудительные мочеиспускания, периодические катетеризации снижают риск развития ПМР.

Синдром Хинмана. Данный симптомокомплекс впервые описан F.Hinman и F.Vauman в 1973 г. и является самым тяжелым вариантом детрузорно-сфинктерной диссинергии. К клиническим признакам синдрома Хинмана относят:

- недержание мочи ночью и днем;
- хронические запоры и энкопрез;
- рецидивирующая инфекция мочевых путей;
- отсутствие анатомических аномалий верхних и нижних мочевых путей, а также неврологической патологии;
- особенности психического статуса: недостаток индивидуальности; неблагоприятное психологическое окружение;
- снижение азотовыделительной функции почек с развитием ХПН;
- АГ;
- рентгенологические изменения: уретерovesикальная обструкция, ПМР, дилатация верхних отделов мочевой системы, рубцы в почках, вторично-сморщенная почка;
- положительное влияние воспитания, суггестивной терапии и тренинга мочевого пузыря;
- безуспешность восстановительной хирургии.

Эта достаточно редкая патология уникальна в отношении развития необратимых изменений почек на фоне функциональных нарушений акта мочеиспускания, когда отсутствуют механические признаки обструкции, являющиеся основными причинами нефросклероза в детской практике. В данном случае возникающая обструкция обусловлена недостаточным расслаблением наружного сфинктера при попытке мочеиспускания, что при

исследовании уродинамики подтверждается снижением скорости потока мочи, нарастанием времени опорожнения, повышенным либо уменьшенным внутрипузырным давлением, наличием резидуальной мочи, а также большого мочевого пузыря с утолщенными стенками.

Предполагается участие психологического компонента в развитии указанной дисфункции, принимают во внимание особенности психического статуса и неблагоприятный семейный анамнез (алкоголизм, психические травмы, недостаток воспитания и др.) у данной категории больных. Психотерапия детей и в семьях нередко позволяет улучшить уродинамику.

Показано 2-этапное ведение подобной категории больных. *I этап (симптоматический)* – направлен главным образом на нормализацию уродинамики и включает периодические катетеризации мочевого пузыря, частые мочеиспускания с применением метода биологической обратной связи, антихолинергетики, слабительные средства, антимикробную профилактику инфекции мочевых путей, а также отведение мочи из лоханки при гидронефрозе. *II этап (этиологический)* заключается в проведении суггестивной терапии и воспитательных мероприятий (гигиенические навыки).

Синдром Очоа (урофациальный синдром). Описан в Колумбии, частота его в других странах пока не известна. Синоним данной патологии – урофациальный синдром – обусловлен присутствующей у пациентов инверсией выражения лица при смехе, создающей впечатление крика или плача. Существует гипотеза, которая объясняет взаимосвязь выражения лица и расстройств функции мочевого пузыря. Она заключается в предположении о близости центров мочеиспускания и лицевого нерва в стволе головного мозга. Возраст больных – от 3 мес. до 16 лет. Предполагается аутосомно-рецессивный тип передачи. Клиническая картина характеризуется дневным и/или ночным энурезом, хроническими запорами, рецидивирующей инфекцией мочевых путей, высокой частотой ПМР и уретерогидронефроза (вследствие функциональной уретерovesикальной обструкции). Синдром Очоа представляет угрозу развития АГ и ХПН. Цистометрические исследования устанавливают незаторможенные сокращения мочевого пузыря и большое количество остаточной мочи. Лечебная тактика урофациального синдрома сходна с таковой при синдроме Хинмана.

Осложнения

В среднем тот или иной дефект контроля функции мочевого пузыря с соответствующей клинической картиной наблюдается у каждого 5-го ребенка. Несмотря на неврологическую сущность НДМП, наиболее значимые клинические изменения преобладают в системе мочевыведения. НДМП, обуславливая внутрипузырную гипертензию и нарушение оттока мочи из вышележащих отделов мочевых путей, играют значительную роль в развитии и поддержании рецидивирующего хронического цистита, ПМР, уретерогидронефроза, пиелонефрита, приводящих к нефросклерозу, АГ, ХПН и ранней инвалидизации.

Диагностика

Наиболее простым способом определения нарушений резервуарной и адаптационной способности мочевого пузыря является фиксация ритма спонтанных мочеиспусканий в течение суток при нормальном питьевом режиме (табл. 8.17).

Отклонения от физиологического ритма спонтанных мочеиспусканий являются наиболее частым симптомом НДМП.

Таким образом, у детей старше 3 лет количество мочеиспусканий свыше 8 раз в сутки определяет гиперрефлекторный тип мочеиспускания, а мочеиспускание 2–3 раза в сутки – гипорефлекторный тип.

Используется оценка функции уродинамики нижних мочевых путей на основе проведения функционального исследования мочевого пузыря, урофлоуметрии, ретроградной цистометрии, профилометрии уретры, измерения внутрипузырного давления при естественном заполнении мочевого пузыря, электромиографии анального сфинктера и мышц тазового дна, фармакоцистометрии. *Урофлоуметрию* проводят с помощью прибора, фиксирующего объем и скорость мочеиспускания. Стремительное мочеиспускание – признак гиперрефлексии, уплощенная кривая свидетельствует о повышении уретрального сопротивления, прерывистое мочеиспускание отмечается при пузырно-сфинктерной диссинергии. *Профилометрия пузырно-уретрального сегмента* показывает профиль изменения давления на конце катетера при его равномерном извлечении из мочеиспускательного канала и дает представление об органических или функциональных нарушениях в нижних отделах мочевыводящих путей. *Фармакоцистометрия* позволяет объективно оценить реакцию мочевого пузыря на те или иные лекарственные препараты. *Электромиографию наружного анального сфинктера* используют для косвенной оценки функции сфинктера мочевого пузыря.

При проведении *УЗИ мочевого пузыря* видна неровность его контуров, увеличение или уменьшение его размеров, неполное опорожнение мочевого пузыря. *На цистограмме* видны неровные контуры, изменение формы мочевого пузыря, провисание шейки. С помощью *урофлоуметрии* диагностируется детрузорно-уретральная диссинергия. На *рентгенограммах позвоночника* незарращение дужек поясничных позвонков диагностируется примерно в 13% случаев.

Таблица 8.17. Частота мочеиспусканий в зависимости от возраста

Возраст	Частота мочеиспусканий, раз в сутки	Средний объем мочеиспусканий, мл
Первый год	15–25	25–30
1–2 года	До 10	60
3–4 года	7–8	100
Старше 4 лет	4–6	100–150

Несмотря на скудную симптоматику начальной стадии НДМП, его последствия достаточно тяжелы и с течением времени хуже поддаются терапевтическому лечению. Поэтому при обнаружении первых признаков заболевания необходимо начинать лечение, направленное на коррекцию последствий перенесенной гипоксии, профилактику инфекции мочевых путей и нормализацию работы мочевого пузыря.

Таким образом, с учетом полиэтиологичности, сложности патогенеза, многообразия и неоднозначности клинической картины НДМП, большой частоты вторичных изменений ОМС (рецидивирующая ИМС, ПМР и т.д.) обследование детей с НДМП должно быть достаточно полным. Необходимо объективно оценить клиническую картину, структурно-функциональное состояние почек и верхних мочевых путей, а также всех анатомических образований, участвующих в накоплении и удержании мочи. Диагностический алгоритм предусматривает:

- *опрос* – включает выяснение информации о перинатальном периоде, неврологических отклонениях, хирургических вмешательствах, развитии ребенка, воспитании навыков контролируемого мочеиспускания, опорожнения кишечника, питьевом режиме, наличии мочевой инфекции и др. Не исключаются вопросы, традиционно относящиеся ко взрослым: о качестве струи мочи, ее силе, чувстве неполного опорожнения мочевого пузыря, способности быстро опорожнить его при ситуационной необходимости, умении прервать струю мочи, скорости «старта», необходимости натуживаться. При жалобах на недержание мочи уточняется его характер, частота, время появления. Проводится анализ дневника мочеиспусканий, который заполняется родителями в домашних условиях в течение 2–3 дней (отмечается время и объем каждого мочеиспускания, результаты записывают в виде таблицы). Для определения характера и степени выраженности расстройств мочеиспускания в урологии принято оценивать клиническую симптоматику по специальным таблицам (в баллах);
- *осмотр* – обращают особое внимание на зоны, которые могут быть включены в патологический процесс: спина, крестец, промежность (в том числе для выявления косвенных признаков миелодисплазии в виде аномалий крестцово-копчиковой области). Проводится оценка сохранности бульбокавернозного рефлекса, исследуется чувствительность области промежности и тонус анального сфинктера, при выявлении изменений необходимо дополнительное нейрофизиологическое обследование, консультация невролога;
- *лабораторные исследования* мочи (анализы общий, по Нечипоренко, по Зимницкому, посев мочи на флору, биохимические исследования экскреции оксалатов, фосфатов, уратов и т.д.) и крови (общий и биохимический анализы);
- *УЗИ почек и мочевого пузыря* с определением количества остаточной мочи (не должно превышать 10% от выделенной);

- *рентгенологическое обследование* (экскреторная урография, микционная цистография), при сочетанной дисфункции тазовых органов – видеоцистопроктография для выявления сопутствующих поражений почек и мочевых путей, местоположения мочевого пузыря, функционального состояния мышц тазового дна, а также костных аномалий, являющихся маркерами возможных нарушений сегментарной иннервации тазовых органов;
- *цистоуретроскопия* – по показаниям;
- *исследование уродинамики нижних мочевых путей*, включающее проведение урофлоуметрии с фармакопробами, ретроградной цистометрии в положении лежа и стоя, регистрацию внутрипузырного давления при естественном заполнении мочевого пузыря, фармакоцистометрию, профилометрию уретры и кашлевую профилометрическую пробу, сочетание урофлоуметрии и электромиографии анального сфинктера и др.

Урофлоуметрия – метод прямой графической регистрации динамики объемной скорости потока мочи. По результатам урофлоуметрии судят о суммарном состоянии проходимости уретры: пузырно-уретрального сегмента и сократительной активности детрузора. Выделяют несколько специфических изменений урофлоуграфической кривой (с соответствующими цифровыми показателями скоростей, времени мочеиспускания и эффективного объема мочевого пузыря), позволяющих дифференцировать тип мочеиспускания: стремительный, обструктивный, прерывистый. *Стремительное мочеиспускание* характерно для гиперактивного мочевого пузыря с нормальной проходимостью уретры. *Обструктивное и прерывистое мочеиспускание* свидетельствует о синдроме неполного опорожнения мочевого пузыря как функционального, так и органического генеза. Функциональная инфравезикальная обструкция может развиваться как за счет гипоактивности детрузора, так и на фоне повышения тонуса внутреннего сфинктера (затруднением раскрытия шейки мочевого пузыря) или гипертонуса наружного уретрального сфинктера.

Ретроградная цистометрия – графическая регистрация внутрипузырного давления в течение всего периода заполнения мочевого пузыря. По соотношению показателей давление/объем судят об адаптационных свойствах, чувствительности и рефлекторной возбудимости мочевого пузыря. Таким образом, с помощью цистометрии и ее модификаций (фармакоцистометрия с атропином и прозергином) устанавливают состояние детрузорного компонента в общем, механизма накопления и удержания мочи.

Профилометрия – графическая регистрация давления на всем протяжении уретры. Классическая профилометрия дает представление об активности гладкомышечного сфинктера, кашлевая проба – о состоянии мышц тазового дна в противодействии колебаниям внутриабдоминального давления. В последнее время предложены новые упрощенные методы изу-

чения координации мышц, участвующих в акте мочеиспускания, и качества самого мочеиспускания: сочетание урофлоуметрии и электромиографии.

Электромиография регистрируется по двум каналам (мышцы передней брюшной стенки, мышцы промежностей). При данном исследовании легко определить возможности релаксации тазового дна, участия дополнительного абдоминального напряжения, координированности данных групп мышц и влияния на качество мочеиспускания.

По показаниям (для диагностики миелодисплазии) выполняют **электрофизиологическое исследование**: производится оценка соматической иннервации наружного уретрального, анального сфинктеров и мышц тазового дна методом сакральных вызванных потенциалов.

При обследовании больных с НДМП необходимо придерживаться изложенных этапов. Однако для каждого конкретного пациента предполагается построение индивидуальной диагностической программы в рамках той или иной патологии.

Лечение

Необходимый комплекс лечебных мероприятий определяется педиатром, нефрологом и неврологом, так как данная патология является комплексной.

НДМП по гипорефлекторному типу

1. Режим принудительных мочеиспусканий (каждые 2–3 часа, исключая время ночного сна).

2. Ванны с морской солью.

3. Курс адаптогенов (женьшень, элеутерококк, лимонник, заманиха, родиола розовая, золотой корень по 2 капли настойки на год жизни в первой половине дня).

4. Глицин перорально 10 мг/кг/сут. в течение месяца.

5. Физиотерапия:

- электрофорез с прозеринном, хлористым кальцием;
- ультразвук на область мочевого пузыря;
- стимуляция мочевого пузыря синусомодулированными токами.

При дальнейшем лечении используются антихолинэстеразные средства:

- дистигмина бромид (Убретид), ингибирующий ацетилхолинэстеразу (назначается по 0,5 табл. (0,25 мг) 1 раз в 2–3 дня натощак);
- ацеклидин (холиномиметик, вводится по 0,4–1,0 мл 0,2% раствора подкожно 2 раза в сутки через 12 ч одновременно с цитохромом С и рибофлавином в течение 12–14 дней, повторный курс лечения проводится через 1,5 мес.);
- прозерин (электрофорез или перорально) в дозе 1 мг/год жизни;
- галантамин 1% раствор в дозе не более 10 мг/кг/сут.

НДМП по гиперрефлекторному типу

1. Препараты валерианы, корня пиона, пустырника.

2. Препараты красавки (беллоид, беллатаминал).

3. Пантогам перорально по 0,025 г 4 раза в день в течение 2–3 мес.

Таблица 8.18. Терапевтические мероприятия при НДМП

Вид НДМП	Мочеиспускания по графика	Периодические катетеризации*	Витаминотерапия	Антихолинэргетики	Психотропные и седативные средства	Антибактериальная профилактика***	Физиотерапия***	Другие методы
Синдром дневного частого мочеиспускания	-	-	-	+++	-	-	-	-
Недержание мочи при смехе	-	-	-	+++	-	-	-	-
Ночной энурез	-	-	+	+	+	-	+	Десмопрессин**
Синдром ленивого мочевого пузыря	+	+	+	-	-	-	+	М-холиномиметики (ацеклидин); слабительные
Нестабильный (гиперрефлекторный) мочевого пузыря	+	+	+	+	+	+	+	Биологическая обратная связь
Синдром Хинмана	+	+	-	+	+	+	+	Биологическая обратная связь; слабительные; психотерапия
Синдром Очоа	+	+	?	+	?	+	?	?

Примечания: * – при большом количестве остаточной мочи и/или обострении инфекции мочевых путей на фоне ПМР; ** – альтернативные показания; *** – при инфекции мочевых путей для профилактики рецидивов; ? – нет данных об эффективности.

4. Пикамилон 5 мг/кг/сут. в течение 1 мес.

5. Физиотерапия:

- электрофорез на область мочевого пузыря атропина, папаверина;
- магнитотерапия (УВЧ-ДКВ);
- ультразвук на область мочевого пузыря;
- электростимуляция мочевого пузыря по расслабляющей методике.

При неэффективности перечисленных лечебных мероприятий применяются антихолинергетики (назначается один из препаратов). Для prognostической оценки эффективности средств этой группы используют атропиновую пробу, положительные результаты которой (улучшение показателей уродинамики через 30–40 мин после подкожного введения атропина) являются показаниями к назначению антихолинергетиков:

- Атропин по 0,05–0,5 мг 1 или 2 раза в день).
- Оксibuтинин (Дриптан) относится к антагонистам М-холинорецепторов и считается «золотым стандартом» при нестабильности детрузора. Он уменьшает его спазм, блокируя проникновение ионов кальция в гладкие мышцы и обладая прямым спазмолитическим действием. Назначается детям старше 5 лет по 1 табл. (5 мг) 2 раза в день (3 раза с последней дозой на ночь при ночном энурезе).
- Мелипрамин – по 0,02–0,03 г 1 раз на ночь или по 0,01–0,025 г в 16 и 20 часов. Лечебной дозы достигают постепенно, начиная с 0,01 г. Помимо антихолинергического действия препарат обладает миотропной спазмолитической и антидепрессантной активностью.
- Десмопрессин (Адиуретин СД) – синтетический аналог вазопрессина с минимизированным воздействием на сосудистую стенку и гладкую мускулатуру внутренних органов. Применяется только при первичном энурезе у детей старше 5 лет. Начальная доза детям до 8 лет составляет 2 капли, детям старше 8 лет – 3 капли, с увеличением на 1 каплю при наличии «мокрых» ночей.

При развитии инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы на фоне данного состояния помимо основного курса антибиотиков и уроантисептиков необходим дополнительный прием уроантисептиков в 1/3 суточной дозы однократно на ночь в течение 2 мес.

Кроме того, большое внимание в терапии НДМП уделяется восстановлению биоэнергетики мочевого пузыря. С этой целью используются энерготропные препараты: Элькар, Кудесан, янтарная кислота, витамины группы В, Рибоксин, витамин Е.

Лечение других видов НДМП представлено в таблице 8.18.

При НДМП необходим ежеквартальный контроль анализов мочи и на фоне интеркуррентных заболеваний, контроль ритма мочеиспусканий, УЗИ почек и мочевого пузыря 1 раз в 9–12 мес.

ГЛАВА IX. ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

О.Л. Чугунова, А.И. Сафина, Х.М. Эмирова

ОПН – острое (часы, недели), потенциально обратимое повреждение почечной паренхимы различной этиологии и патогенеза со снижением или без снижения экскреторной функции почек.

Код по МКБ-10:

N17 ОПН:

- N17.0 ОПН с тубулярным некрозом.
- N17.1 ОПН с острым кортикальным некрозом.
- N17.2 ОПН с медуллярным некрозом.
- N17.8 Другая ОПН.
- N17.9 ОПН неуточненная.

Эпидемиология

В среднем ОПН встречается у 3 детей на 1 млн общего населения, из них 1/3 составляют дети грудного возраста.

В периоде новорожденности частота ОПН, требующая диализа, составляет 1 случай на 5000 новорожденных. По официальным данным, ОПН служит причиной 8–24% всех поступлений в отделение интенсивной терапии и реанимации новорожденных. В возрасте от 6 мес. до 5 лет частота ОПН составляет 4–5:100 000 детей. В данной возрастной группе основной причиной ОПН является ГУС. В школьном возрасте частота ОПН зависит в первую очередь от распространенности заболеваний гломерулярного аппарата почек и составляет 1:100 000 детей.

В последнее десятилетие чаще используется термин «острое повреждение почек» (ОПП, *англ.* acute kidney injury – АКI) вместо термина «острая почечная недостаточность» и сохранение понятия «ОПН» только для наиболее тяжелых случаев.

В течении ОПП в соответствии с RIFLE-критериями, разработанными в 2002 г. экспертами инициативной группы по улучшению качества острого диализа (*англ.* Acute Dialysis Quality Initiative – ADQI), выделяют 5 стадий: риск (risk – R), повреждение (injury – I), недостаточность (failure – F), полная потеря функции почек (loss – L) и терминальная стадия болезни почек (endstage kidney disease – E) (табл. 9.1).

Таким образом, ОПП в терапевтической практике определяется как повышение сывороточного креатинина на $\geq 26,5$ мкмоль/л в течение 48 ч; повышение сывороточного креатинина более чем в 1,5 раза по сравнению

Таблица 9.1. Стадии ОПП в соответствии с RIFLE-критериями (2002)

Стадия	Критерии по клубочковой фильтрации	Критерии по диурезу
Риск	↑ Scr в 1,5 раза или ↓ СКФ на 25%	<0,5 мл/кг/ч ≥ 6 ч
Повреждение	↑ Scr в 2 раза или ↓ СКФ на 50%	<0,5 мл/кг/ч ≥ 12 ч
Недостаточность	↑ Scr в 3 раза или ↓ СКФ на 75% или Scr ≥ 354 мкмоль/л с нарастанием не менее 44,2 мкмоль/л	<0,3 мл/кг/ч ≥ 24 ч или анурия ≥ 12 ч
Потеря почечной функции	Стойкая ОПН; полная потеря почечной функции >4 нед.	
Терминальная ПН	Терминальная стадия болезни почек >3 мес.	

Примечание: Scr – креатинин сыворотки крови.

с исходным уровнем (если это известно или предполагается, что это произошло в течение предшествующих 7 дней); или объем мочи <0,5 мл/кг/ч за 6 ч.

Термины ОПП и ОПН не являются синонимами, так как RIFLE-критерии для ОПП предназначены для описания трех уровней ПН (риск, травмы, недостаточность) и двух клинических исходов (потеря почечной функции и терминальная стадия).

С 2007 г. принята модифицированная педиатрическая шкала стадий ОПП – pRIFLE (табл. 9.2). Она учитывает степень снижения СКФ и диуреза. Формула Шварца для определения СКФ у детей:

$$\text{СКФ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = K \cdot \text{рост (см)} \cdot 88,4 / \text{креатинин сыворотки (мкмоль/л)},$$

где K = 0,45 для детей в возрасте от 4 мес. до 2 лет; K = 0,55 для мальчиков 2–14 лет, девочек 2–18 лет; K = 0,7 для мальчиков-подростков 14–18 лет.

А также модифицированная формула Шварца (2009):

$$\text{СКФ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = 39,1 \cdot [\text{рост (м)} / \text{креатинин сыворотки (мг/дл)}]^{0,516} \cdot [1,8 / \text{цистатин С сыворотки (мг/л)}]^{0,294} \cdot [30 / \text{азот мочевины крови (мг/дл)}]^{0,169} \cdot 1,099_{\text{для мальчиков}} \cdot [\text{рост (м)} / 1,4]^{0,188}.$$

Таблица 9.2. Стадии ОПП в соответствии с pRIFLE-критериями (2007)

Стадия	Критерии по СКФ*	Критерии по диурезу
Риск	↓ СКФ на 25%	<0,5 мл/кг/ч в течение 8 ч
Повреждение	↓ СКФ на 50%	<0,5 мл/кг/ч в течение 16 ч
Недостаточность	↓ СКФ на 75% или ↓ СКФ <30 мл/мин/1,73 м ²	<0,3 мл/кг/ч в течение 24 ч или анурия в течение 12 ч
Потеря почечной функции	Стойкая ОПН; полная потеря почечной функции >4 нед.	
Терминальная ПН	Терминальная стадия болезни почек >3мес.	

* СКФ рассчитывается по формуле Шварца (или по модифицированной формуле Шварца).

Таблица 9.3. Значения СКФ у детей различных возрастных групп

Возраст	СКФ±m (мл/мин/1,73 м ²)
29–34 нед. гестационного возраста – первая неделя постнатального возраста	15,3±5,6
29–34 нед. гестационного возраста – 2–8 нед. постнатального возраста	28,7±13,8
29–34 нед. гестационного возраста – старше 8 нед. постнатального возраста	51,4
Первая неделя жизни мальчиков и девочек	41±15
2–8 нед. жизни доношенных мальчиков и девочек	66±25
Старше 8 нед. постнатального возраста	96±22
2–12 лет, мальчики и девочки	133±27
13–21 год, мальчики	140±30
13–21 год, девочки	126±22

В таблице 9.3 представлены нормальные значения СКФ у детей различных возрастных групп.

В 2007 г. сообществом экспертов различных специальностей по ОПП (англ. Acute Kidney Injury Network – AKIN) была предложена новая система стратификации тяжести ОПП, представляющая собой модификацию системы RIFLE для повышения ее чувствительности (табл. 9.4).

Данная система, основанная на изменениях креатинина сыворотки крови (Scr) и/или объема мочи, во многом близка к системе RIFLE, но все же отличается от нее по ряду признаков. Классы L и E по системе RIFLE выведены из данной классификации и рассматриваются как исходы ОПП. В то же время категория R в системе RIFLE по сути совпадает с критериями диагноза I стадии ОПП в системе AKIN, а классы I и F по RIFLE соответствуют стадиям II и III по AKIN.

Таблица 9.4. Стадии ОПП по AKIN (2007)

Стадии	Критерии, основанные на Scr	Критерии, основанные на объеме мочи
I	↑ Scr на ≥26 мкмоль/л, или от 150 до 200% (в 1,5–2 раза) от базового	<0,5 мл/кг/ч в течение более 6 ч
II	↑ Scr более чем на 200%, но менее чем на 300% (более чем в 2, но менее чем в 3 раза) от базового	<0,5 мл/кг/ч в течение более 12 ч
III	↑ Scr более чем на 300% (более чем в 3 раза) от базового или Scr ≥350 мкмоль/л с быстрым нарастанием более 44 мкмоль/л	<0,3 мл/кг/ч в течение 24 ч или анурия в течение 12 ч

Примечание: Scr – креатинин сыворотки крови.

Классификация

В зависимости от уровня воздействия приводящего к развитию ОПП повреждающего фактора ОПП делят на *преренальное* (при нарушениях почечной перфузии вследствие резкого снижения АД, гиповолемии, шока различного генеза, при блокаде почечных канальцев, например при гемолизе и рабдомиолизе); *ренальное* (непосредственное повреждение паренхимы почек при различных заболеваниях почек, в том числе воспалительных, сосудистых, токсических воздействиях); *постренальное* (при обструкции нижних отделов мочевой системы).

Основные преренальные, ренальные и постренальные причины ОПП представлены в таблице 9.5.

По степени сохранности диуреза выделяют *олигурическое* (со снижением диуреза) и *неолигурическое* ОПП. Объективная оценка диуреза определяется возрастом пациента. В первые 2 суток жизни диурез составляет не менее 0,5–1 мл/кг/ч (транзиторная олигурия новорожденных), возрастая в дальнейшем до 4 мл/кг/ч. Поэтому под истинной олигурией у детей следует понимать снижение почасового диуреза менее 0,5 мл/кг/ч, а у ново-

Таблица 9.5. Причины ОПП

Тип ОПП	Механизм	Клинические примеры
Преренальное	Дефицит ОЦК	Обезвоживание на фоне рвоты, ожогов. Массивные кровопотери. Использование диуретиков
	Нарушение гемодинамики	Шок, сепсис, сердечная недостаточность
	Инtrarенальная вазоконстрикция	Стеноз почечной артерии, применение нестероидных противовоспалительных средств, иАПФ, циклоспорина
	Кардиоренальный и гепаторенальный синдром	
Ренальное	Гломерулярный	ГН
	Внутриклеточный	Инфекции (бактерии, грибы, вирусы). Системные заболевания. Лекарственные препараты (НПВС, сульфаниламиды, антибиотики)
	Тубулярный	Длительная ишемия различного генеза. Гемолиз. Синдром лизиса опухоли. Лекарственные препараты (аминогликозиды, метотрексат, контрастные вещества)
	Сосудистый	Тромбоз почечных вен и артерий. Инфаркт почки
Постренальное	Инtrarенальная обструкция	Мочекаменная болезнь, гифы грибов, опухоли
	Экстраренальная обструкция	Врожденные аномалии развития мочевой системы

рожденных – менее 1 мл/кг/ч. Под анурией подразумевается отсутствие мочи в течение 24 ч.

Пре- и постренальное повреждение почек относят к функциональным нарушениям, ренальное – к органическим. Однако длительно текущая (более 24–48 ч) функциональная ОПН переходит в органическую, так как за это время начинает повреждаться паренхима почек, независимо от первоначального фактора, приводящего к развитию ПН.

В связи с незрелостью почек функциональное ОПП в периоде новорожденности встречается значительно чаще, чем в старшем возрасте. Этому способствует относительно высокое сопротивление почечному кровотоку при низком перфузионном давлении, повышенная чувствительность к гиповолемии, гипоксии и ацидозу.

Следует подчеркнуть, что нельзя отождествлять понятия «олигурия» и «ОПП». Так, развитие олигурии (уменьшение суточного объема мочи более чем на 2/3) может являться защитной физиологической реакцией почек на снижение почечного кровотока в ответ на дегидратацию, гиповолемию, АГ, гипотермию и др. Если степень снижения ренального кровотока отражается на состоянии фильтрационной функции почек и приводит к умеренному развитию азотемии (повышению сывороточного креатинина на 20–50%), то правомочно говорить о развитии функциональной (преренальной) ПН. В тех случаях, когда функциональные нарушения приводят к структурным изменениям паренхимы почек, олигурия отражает развитие истинной, органической (ренальной) ОПН и всегда сопровождается выраженной азотемией.

Этиология

Преобладающими в разные возрастные периоды являются различные факторы. В неонатальном периоде чаще развивается преренальная ОПН (около 96%), у детей грудного возраста – ренальная ОПН вследствие течения ГУС, у детей 7–12 лет с одинаковой частотой встречаются как преренальная, так и ренальная ОПН, а в подростковом возрасте преобладает ренальная ПН.

Причины ОПП у новорожденных:

- преренальные факторы: внутриутробная дегидратация, кровотечение, асфиксия, шок, врожденные пороки сердца, застойная сердечная недостаточность и другие состояния, приводящие к гиповолемии и снижению почечной перфузии. Преренальная ОПН может перейти в ренальную в результате прогрессирования;
- ренальные факторы: шок, тромбозы почечных сосудов, ятрогенные воздействия в ante- и постнатальном периодах;
- постренальная обструкция мочевых путей: инфекции (например, двусторонняя блокада лоханочно-мочеточникового соустья грибковыми эмболами при диссеминированном кандидозе), пороки развития мочевой системы (клапан и стриктура уретры, уретероцеле, обструкция мочеточниково-лоханочного и мочеточниково-пузырного сегментов),

блокада мочевых путей кристаллами солей (уролитиаз может развиваться даже у новорожденных, особенно у недоношенных с гиперкальциурией).

У новорожденных детей чаще, примерно в 80–85% случаев, ОПП развивается вследствие воздействия преренальных факторов. Основные факторы риска развития ОПП у детей неонатального периода: гипоксия плода и новорожденного, генерализованная инфекция, гиповолемия и тромбоз почечных сосудов. Ишемические повреждения – наиболее частая причина ОПП. В результате ишемии почек может развиваться некроз и апоптоз. Дополнительными факторами, способствующими развитию некроза почечной ткани, могут быть полипрагмазия, использование нефротоксичных медикаментов и перегрузка белковыми препаратами.

Причины ОПП в грудном и старшем возрасте:

- заболевания и состояния, связанные с поражением клубочкового аппарата почек (системные васкулиты, ГН, ГУС, посттравматический шок и в эндемических районах – геморрагическая лихорадка с почечным синдромом), приводящие к развитию ренального ОПП;
- преренальные и ренальные факторы (дегидратация, кровотечение, сепсис, гипоксия, шок, тромбоз почечной вены), приводящие к острому канальцевому некрозу.

В отличие от взрослых у детей обструктивное (постренальное) ОПП встречается крайне редко (менее 1% от всех случаев развития олигурии).

Следует отметить, что вследствие функциональной незрелости почек дети раннего возраста более подвержены развитию ОПН в ответ на стрессовые ситуации, чем дети старшего возраста и взрослые.

Клиническая картина и патогенез

Клинические проявления ОПН (ОПП) включают:

- недомогание, слабость, бледность;
- отсутствие аппетита, тошноту, рвоту, вздутие живота;
- олигоанурию (не всегда);
- периферические отеки (не всегда);
- отек легких;
- АГ;
- сердечную недостаточность;
- неврологические нарушения (судороги, кома).

В течении ОПП выделяют несколько стадий:

I. Начальная (преданурическая) стадия. В начальной стадии преобладают симптомы того патологического процесса, который осложняется повреждением почек.

Опорный пункт диагностики – прогрессирующая олигурия, темп развития которой различен:

- острейший – продолжается до 12–24 ч (характерен для шока);
- средний – 2–4 дня (характерен для ГУС);

- постепенный – 5–10 дней (наблюдается при бактериальных инфекциях).

В этот период важно своевременно выявить и предотвратить момент смены функциональных изменений в почках на органические.

В клинической картине можно выделить следующие ведущие синдромы, характерные для пациентов с развившимся ОПП:

- церебральная ишемия III степени тяжести;
- уровень почасового диуреза $\leq 1,5$ мл/кг/ч;
- гиперкреатининемия;
- низкие значения СКФ относительно возрастных норм;
- мочевого синдром с выраженной протеинурией;
- при УЗИ почек повышение эхогенности паренхимы почек, снижение максимальной и минимальной скоростей кровотока в магистральных почечных артериях, повышение индекса резистентности и пульсационного индекса.

Патогенез начальной стадии ОПП представлен на рисунке 9.1.

Ведущими патофизиологическими звеньями в развитии симптомов ОПН являются водно-электролитные нарушения, метаболический ацидоз, накопление углекислоты, усиление вентиляции легких, поражение легких и патологическое дыхание. Причины возникновения и прогрессирования ОПН патогенетически можно разделить на 3 группы: преимущественное нарушение почечной гемодинамики (централизация кровообращения, артериальная гипотензия, острая гипоксия и гиперкапния), преимущественная внутрисосудистая блокада почечного кровотока (острый тромбоз геморрагический синдром, локализованное внутрисосудистое свертывание), преимущественное тубулоинтерстициальное повреждение почек.

II. Олигоанурическая стадия. Эта стадия длится 2–14 дней и более. Все разнообразие проявлений ОПП в олигоанурической стадии укладывается в 4 клинико-лабораторных синдрома:

- гипергидратация – характеризуется прогрессивным нарастанием отеков вплоть до анасарки, отека легких, эклампсии;
- нарушения кислотно-основного состояния – их характер зависит от соотношения между нарушением кислотно-выделительной функции почек и влиянием осложнений со стороны дыхательной системы и ЖКТ. В неосложненных случаях типичен метаболический ацидоз с ацидотическим дыханием и респираторным алкалозом, в осложненных ацидоз сменяется метаболическим алкалозом (длительные рвоты) или сочетается с дыхательным ацидозом (отек легкого);
- нарушения обмена электролитов – в типичных случаях гипонатриемия, гипохлоремия, гипермагниемия, гиперфосфатемия, гипокальциемия. При ОПН можно было бы ожидать гиперкалиемию, как патогномоничный лабораторный признак. Однако у части больных, несмотря на резкое уменьшение диуреза, концентрация калия в сыворотке крови снижается. Причина – рвота и профузные поносы, способствующие избыточному выделению калия из организма даже при анурии;

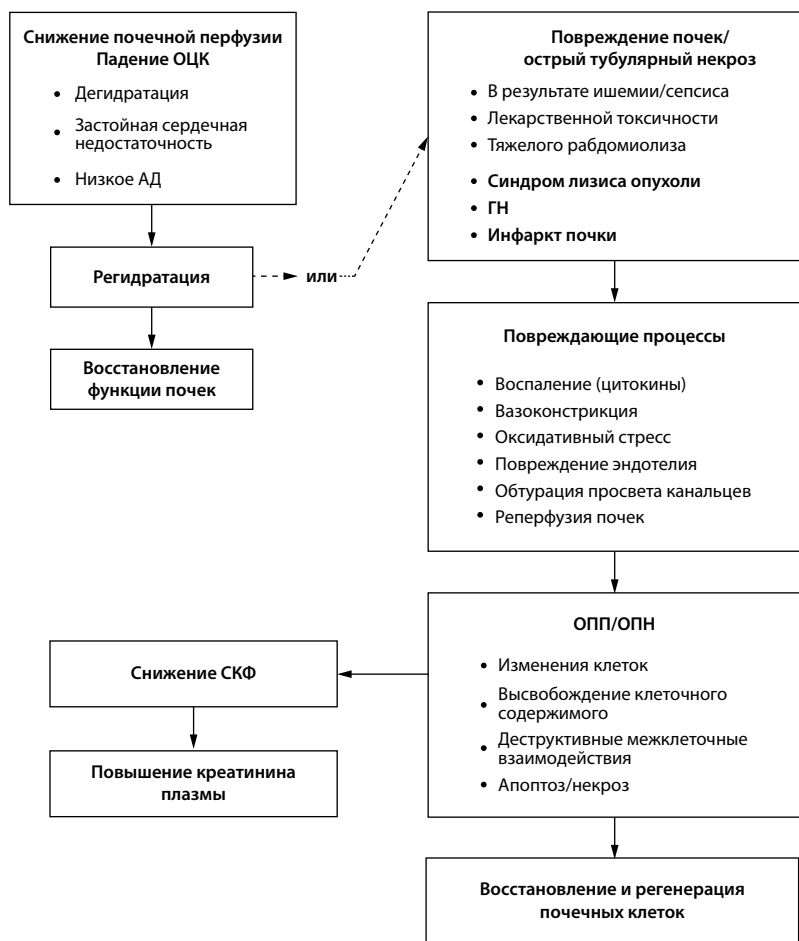


Рис. 9.1. Патофизиология ОПП.

- уремическая интоксикация – клинически проявляется кожным зудом, беспокойством или заторможенностью, неукротимыми рвотами, диареей, признаками сердечно-сосудистой недостаточности. По лабораторным данным, у новорожденных степень азотемии более четко отражает креатининемия, а не повышение уровня мочевины.

Патогенез анурической стадии ОПП: устойчивый спазм афферентных сосудов клубочков, закупорка канальцев, обратное всасывание фильтрата, уменьшение проницаемости капилляров клубочков, высокое интерстициальное давление в почке.

Синдром ОПН редко бывает изолированным, чаще он развивается в составе полиорганной недостаточности. Особенностью течения данного

синдрома является его цикличность с возможностью полного восстановления нарушенных почечных функций. Тем не менее летальность при ОПН составляет от 10 до 75%. Широкий разброс выживаемости связан с различным характером заболеваний, обуславливающих развитие ОПП.

В неонатальном периоде риск развития ОПП повышен из-за незрелости почек. Главной отличительной особенностью у доношенного новорожденного является низкая СКФ и минимальный почечный кровоток. У новорожденных детей также весьма ограничена физиологическая способность почек как к концентрированию, так и к разведению мочи, следовательно возможности регуляции нарушений гемостаза минимальны. В то же время функционирующие нефроны у них находятся в юкстамедуллярном слое и относительно хорошо защищены от гипоксии. Поэтому преходящая ишемия почек у новорожденных хотя и возникает достаточно часто (при неблагоприятном течении родов, развитии асфиксии), но редко приводит к истинному кортикальному некрозу. Фактически почки реагируют на изменение гемодинамики и гипоксию только снижением скорости фильтрации. После нормализации гемодинамики и ликвидации повреждающего агента исчезают и нарушения функции почек.

В ряде случаев прогрессирование нарушений общей гемодинамики и циркуляции крови, резкое обеднение почечного кровотока вызывают почечную афферентную вазоконстрикцию с перераспределением ренального кровотока. При тяжелой ишемии коркового слоя почки СКФ падает до критических величин, практически до нуля, с последующим ишемическим некрозом эпителия извитых канальцев почек. Основным клиническим признаком острого тубулярного некроза является развитие олигоанурии.

Синдром ОПН может быть обусловлен воспалением в паренхиме и интерстиции почек – ОГН или ТИН. Наряду с ишемией паренхиматозному поражению почек способствует эндогенная интоксикация (микробные токсины, провоспалительные медиаторы, биологически активные вещества, свободные радикалы кислорода и др.), которая влияет на систему свертывания крови.

У больных с чисто нефротическим синдромом ОПН может быть связана с отеком интерстициальной ткани, с повышением гидростатического давления в проксимальных канальцах и в боуеновой капсуле и, соответственно, со снижением фильтрационного давления и величины СКФ. Гемодиализ с массивной ультрафильтрацией или введение альбумина, устраняющего интерстициальный отек, способны восстановить функцию почек.

В ряде случаев анурия при гломерулярном поражении почек может быть следствием обтурации канальцев белковыми массами или кровяными сгустками, например у больных с IgA-нефропатией с эпизодами макрогематурии.

Снижение СКФ может быть обусловлено процессами быстро развивающейся пролиферации в клубочках со сдавливанием капиллярных петель и/или тубулоинтерстициальными изменениями, а также высвобождением вазоактивных веществ и цитокинов из моноцитов и других клеток, что является прямым показанием для проведения плазмафереза.

При септических состояниях патогенетическим звеном является тяжелый анаэробный бактериальный шок и связанный с ним гемолиз.

Несмотря на многообразие этиологических факторов органической ОПН, ее патогенез состоит из следующих основных патологических процессов:

- почечная вазоконстрикция, вызывающая тканевую ишемию;
- снижение проницаемости гломерулярных капилляров, приводящее к падению СКФ;
- обструкция канальцев клеточным детритом;
- трансэпителиальный обратный ток фильтрата в околоканальцевое пространство.

В олигоанурическую стадию ОПН гемодинамический фактор не играет доминирующей роли. Когда почечное повреждение уже произошло, попытки повысить ренальный кровоток не дают существенного повышения СКФ и не улучшают течение ОПН.

III. Полиурическая стадия, или период восстановления диуреза. Эта стадия продолжается 15–30 дней и характеризуется постепенным восстановлением диуреза (вследствие значительного повреждения реабсорбционной способности нефронов и изменения нормального кортико-медуллярного осмотического градиента, в условиях снижения скорости фильтрации происходит увеличение фракционной или абсолютной экскреции воды).

Сначала восстанавливается *водовыделительная функция* почек – диурез в 2–3 раза превышает возрастную норму и сочетается с низкой осмолярностью мочи. Затем *солевывделительная* – гипонатриемия сменяется гипернатриемией, а гиперкалиемия – гипокалиемией, так как возрастают потери натрия и калия с мочой, но относительное выделение ионов натрия меньше, чем воды.

Показатели азотемии некоторое время могут оставаться высокими или в течение 2–3 дней продолжают даже нарастать, поэтому в начале полиурической стадии приходится проводить диализ.

В состоянии ребенка вначале *нет заметного улучшения*, сохраняются заторможенность, мышечная гипотония, гипорефлексия.

В моче содержится много белка, лейкоцитов, цилиндров, эритроцитов, что связано с выделением погибших клеток канальцевого эпителия и рассасыванием инфильтратов.

Клиническая картина может быть связана с возникающей дегидратацией и дизэлектrolитемией – потеря массы тела, вялость, заторможенность, рвота часто присоединяются инфекции. На эту стадию приходится около 30% летальных исходов ОПН.

IV. Стадия восстановления – продолжительность 12 мес. и более.

Отмечается медленное восстановление парциальных почечных функций. Долго сохраняется вялость и быстрая утомляемость детей, низкий удельный вес мочи, никтурия.

В стадию восстановления роль гемодинамического фактора вновь выступает на первый план. Увеличение почечного кровотока параллельно повышает СКФ и усиливает диурез. Длительность восстановительной ста-

дии определяется остаточной массой действующих нефронов. Скорость восстановления почек находится в прямой зависимости от почечного кровотока в фазе восстановления.

Патологические изменения при ОПН в большинстве случаев ограничиваются различной степенью дистрофических изменений нефрона. Своевременное использование консервативных методов детоксикации, заместительной почечной терапии позволяет трактовать синдром ОПН как обратимое состояние.

В редких наблюдениях процесс улучшения сопровождается прогрессирующей атрофией паренхимы, что клинически проявляется хронизацией процесса и последующим переходом в ХПН.

Лабораторная и инструментальная диагностика

Диагностика ОПП включает выявление азотемии, олигоанурии, установление причины ОПП.

Алгоритм диагностики ОПП:

- подтверждение наличия олигоанурии (исключить преренальные причины и обструкцию мочевыводящих путей);
- исключение гепаторенального синдрома;
- диагностика заболеваний, приведших к ОПП;
- исключение нарушения кровоснабжения почек (тромботическая или эмболическая окклюзия почечных сосудов);
- определение стадии ОПП.

Для окончательного выбора тактики лечения ОПП необходимо проведение лабораторных тестов, позволяющих определить не только причину ПН, но и тяжесть почечной дисфункции (табл. 9.6).

В настоящее время наиболее перспективными ранними маркерами ОПП являются липокалин-2 и цистатин С сыворотки крови. Липокалин-2, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (NGAL), или сидерокалин, синтезируется многими тканями и стимулируется при воспалении. Любая экскреция NGAL в мочу происходит только тогда, когда она связана с повреждением проксимальных ренальных канальцев, где осуществляется основная реабсорбция липокалина. Цистатин С, хотя он и относится к группе маркеров ОПП, не является непосредственно маркером паренхиматозного повреждения, а отражает изменения СКФ. Цистатин С – негликозилированный белок, ингибитор цистеиновых протеиназ, с постоянной скоростью синтезируется всеми клетками, содержащими ядра, свободно фильтруется через клубочковую мембрану, полностью метаболизируется в почках, не секретируется проксимальными почечными канальцами. Чем тяжелее ренальная патология, тем хуже цистатин С фильтруется и метаболизируется в почках, и в результате изменяется его уровень в крови и в моче.

Проведение инструментальных исследований у пациентов с ОПП позволяет определить причину его развития и тяжесть почечной дисфункции (табл. 9.7).

Таблица 9.6. Лабораторные исследования при ОПП

Анализ	Комментарии
Кислотно-основное состояние	Определяют у всех пациентов (наличие и степень ацидоза)
Анализ крови	Анемия свидетельствует о ХПН, кровотечении или гемолизе. Лейкоцитоз свидетельствует о сепсисе. Анемия с наличием фрагментированных эритроцитов в сочетании с тромбоцитопенией характерны для ГУС
Другие исследования	В крови – креатинин, мочевины, цистатин С, электролиты, мочевая кислота (повышена при синдроме лизиса опухоли), лактатдегидрогеназа (повышена при ГУС), билирубин, креатинкиназа (повышена при тяжелых травмах и метаболических заболеваниях)
Специфические иммунологические исследования	Тесты для определения специфической патологии: комплемент, антитела (антинуклеарные антитела, анти-ДНК, антинейтрофильные цитоплазматические антитела (р- и сАНЦА), анти-ГБМ)
Бактериологические анализы	Зависит от ситуации: кровь и моча, тест на веротоксин, продуцируемый <i>E. coli</i> при ГУС
Анализ мочи	Включая микроскопию осадка для выявления эритроцитов, цилиндров, бактерий и кристаллов
Биохимический анализ мочи	Определение натрия и креатинина для расчета фракционной экскреции натрия. Определение суточной протеинурии (гломерулярной и тубулярной) или соотношения к креатинину в порционной моче
Сохранение биологических материалов	Для определения метаболитов токсинов (кровь, моча)
Маркеры почечного повреждения	Липокалин-2, ассоциированный с нейтрофильной желатиной (NGAL), молекула повреждения почек-1 (англ. Kidney injury molecule-1 – KIM-1), ИЛ-18, цистатин С, остеоопонтин, β_2 -микроглобулин

Дифференциальная диагностика

Если сам диагноз ОПП не вызывает, как правило, сомнений, то установить вид (преренальный, ренальный, постренальный) почечного повреждения зачастую бывает довольно трудно. Иногда ОПП наслаивается на имеющуюся и не распознанную ранее почечную патологию.

Для дифференциальной диагностики функциональных и органических нарушений в олигурическую стадию ОПН проводят диагностическую нагрузочную пробу (пробу с водной нагрузкой): в течение часа внутривенно вводят 5% раствор глюкозы и изотонический раствор хлорида натрия в соотношении 3:1 из расчета 20 мл/кг массы с последующим однократным введением Лазикса (2–3 мг/кг). При функциональных расстройствах после пробы диурез превышает 3 мл/кг/ч. Олигурия сохраняется при органиче-

Таблица 9.7. Инструментальные исследования при ОПП

Исследование	Комментарии
УЗИ почек с доплерографией сосудов	Диагностика постренальной обструкции, аномалий почек и мочеточников, нефросклероза, нефрокальциноза, стеноза почечных артерий
Рентгенологическое обследование	На снимке грудной клетки выявление отека легких, плеврального выпота, увеличения размеров сердца. На снимке кисти – признаки ХПН (остеодистрофия, несоответствие костного возраста паспортному). На обзорном снимке живота выявление нефрокальциноза, уролитиаза, непроходимости кишечника, объемных образований, костных изменений
ЭхоКГ, ЭКГ	Выявление сопутствующей патологии, перикардального выпота, признаков гиперкалиемии, снижения глобальной сократимости миокарда, формирования дилатационной кардиомиопатии
ЭЭГ, КТ, МРТ головного мозга	Показаны при неврологических симптомах
Биопсия почки	Показания: быстро прогрессирующий ГН, интерстициальный нефрит, ОПП трансплантированной почки, ГУС (редко)

ских поражениях нефрона после нормализации системной гемодинамики и газового состава крови.

Определение уровня натрия в моче и фракционной экскреции натрия помогает дифференцировать преренальное и ренальное ОПП. Показатель, определяемый, как отношение концентрации натрия в моче и плазме (U/P_{Na}) к отношению концентрации креатинина в моче к креатинину в плазме (U/P_{cr}), называется фракционной экскрецией натрия (FE_{Na}):

$$FE_{Na} (\%) = \frac{U_{Na}/P_{Na}}{U_{cr}/P_{cr}} \cdot 100\% = \frac{U_{Na} \cdot P_{cr}}{P_{Na} \cdot U_{cr}} \cdot 100\%,$$

где FE_{Na} – фракционная экскреция натрия, U_{Na} – натрий мочи, P_{Na} – натрий плазмы, U_{cr} – креатинин в моче, P_{cr} – креатинин в плазме.

Реабсорбция воды определяется осмолярностью мочи или отношением ее к осмолярности плазмы (U/P). При снижении почечной перфузии и сосудистого объема натрий мочи и фракционная экскреция натрия будут снижаться (ниже 10 ммоль/л и меньше 1% соответственно), а осмолярность мочи и соотношение осмолярности мочи и плазмы возрастать (более 500 мосмоль/л и выше 1,5% соответственно). Уровень натрия в моче <10 ммоль/л отражает снижение почечной перфузии и сосудистого объема (преренальная ОПН).

При ренальной ОПН, вследствие снижения канальцевых функций, также отмечаются характерные изменения состава мочи. При этом обнаруживают высокий уровень натрия в моче (>50 ммоль/л). Нарушения функции канальцев приводят к тому, что моча становится изотоничной по отношению к плазме. Эти исследования имеют ограниченное значение у новорожден-

ных в связи с недостаточным развитием проксимальных канальцев. Кроме того, на показатели FE_{Na} влияет прием вазоактивных препаратов (допамин, добутамин, адреналин) или диуретиков.

Лечение

Консервативная терапия ОПП (ОПН). Терапевтические мероприятия при олигурии необходимо начинать с введения катетера для выявления обструкции нижних мочевых путей. При отсутствии внутривисочечной обструкции и врожденного порока сердца в качестве причины олигурии должна быть заподозрена преренальная ОПН, требуется начать введение жидкости.

При подозрении на преренальную ОПН лечение необходимо начинать как можно быстрее, не ожидая результатов лабораторных исследований. Для восстановления ОЦК рекомендуется проведение инфузионной нагрузки физиологическим раствором или 5% раствором глюкозы в объеме 20 мл/кг в течение 2 ч. На этом фоне вводится диуретик – Лазикс в дозе 2 мг/кг (*проба с водной нагрузкой*). Жидкостная нагрузка является как диагностической, так и терапевтической процедурой. Когда гиповолемия – единственная причина наблюдаемой олигоанурии, диурез нормализуется, как правило, в пределах нескольких часов. Увеличение диуреза свидетельствует о преренальной олигурии. Отсутствие диуреза при достижении нормоволемии (в течение 18–24 ч) свидетельствует об органической ОПН и требует уменьшения объема вводимой жидкости и прекращения введения Лазикса. Проведение инфузионной терапии без должного контроля и в неадекватном объеме на фоне органической ОПН может привести к перегрузке жидкостью организма (отек легких, отек мозга, АГ, сердечная недостаточность).

Необходима своевременная коррекция преренальных нарушений (при острых состояниях) и адекватная хирургическая тактика (при постренальных причинах), а также поддержание нормальных показателей гомеостаза для завершения репаративных процессов в почке.

Позднее поступление больного в стационар – при сохранении олигурии и азотемии более 24–48 ч – с большой степенью вероятности свидетельствует о развитии у ребенка, особенно старшего возраста, ренальной ОПН.

Рекомендации KDIGO по лечению ОПП (2012)

Оценка качества доказательств и силы рекомендаций даны в соответствии с градацией, приведенной в клинических рекомендациях KDIGO – см. таблицы П.8 и П.9 (Приложение).

В качестве начальной терапии для поддержания внутрисосудистого объема использовать изотонические растворы кристаллоидов, а не коллоиды; у пациентов с шоком – комбинации вазопрессоров с растворами.

У пациентов с высоким риском при подготовке к оперативному вмешательству (2С), и у больных с септическим шоком (2С), с целью предотвращения развития или усугубления ОПП предлагается поддержание параметров оксигенации и гемодинамики согласно протоколам.

Рекомендуется избегать ограничения поступления белка для предотвращения или отсрочки начала заместительной почечной терапии (2D).

Предлагается назначать 0,8–1,0 г/кг/сут. белка пациентам с ОПП, не нуждающимся в диализе и без признаков гиперкатаболизма (2D), 1,0–1,5 г/кг/сут. – пациентам с ОПП, получающим заместительную почечную терапию (2D), и вплоть до 1,7 г/кг/сут. максимально – пациентам, получающим продленную заместительную почечную терапию и больным с гиперкатаболизмом (2D).

Пациентам с ОПП:

- для новорожденных с тяжелой перинатальной асфиксией рекомендуется осуществлять питание преимущественно энтерально (2С);
- для новорожденных с перинатальной асфиксией, имеющих высокий риск развития ОПП, рассмотреть возможность однократного использования теофиллина (2В);
- не использовать аминогликозиды для лечения инфекций, за исключением ситуаций, когда недоступны альтернативные менее нефротоксичные препараты (2А);
- для пациентов с нормальной функцией почек и в стабильном состоянии, рекомендуется назначение аминогликозидов в однократной суточной дозе, а не режимы введения препарата несколько раз в день (2В).

Не рекомендовано:

1. Использование диуретиков для предотвращения ОПП.
2. Использование диуретиков для лечения ОПП, за исключением случаев перегрузки жидкостью.
3. Использование низких доз допамина.

Показания к проведению заместительной почечной терапии. Основой лечения пациентов с органическим ОПП является *заместительная почечная терапия*, включающая гемодиализ и перитонеальный диализ. У детей первых двух лет жизни предпочтение отдается проведению перитонеального диализа.

Диализ становится жизненно необходимым, когда имеющиеся нарушения переходят в стадию декомпенсации и, соответственно, не могут быть скорректированы консервативными методами. Более того, начало заместительной почечной терапии может быть связано со значительной задержкой жидкости, особенно у детей раннего возраста, когда не представляется возможным длительно ограничивать поступление жидкости из-за необходимости кормления.

Абсолютным показанием к началу диализной терапии служит органическая (ренальная) ПН, клиническим признаком которой является анурия.

Показаниями к экстренному диализу при ОПН являются:

- 1) анурия >1 сут.;
- 2) олигурия, осложненная:
 - гипергидратацией с отеком легких и/или дыхательной недостаточностью, неконтролируемой АГ,

- нарушениями со стороны ЦНС,
- сердечной недостаточностью,
- гиперкалиемией $>7,0$ ммоль/л,
- декомпенсированным метаболическим ацидозом (ВЕ ниже 12 ммоль/л),
- приростом креатинина $>70-120$ мкмоль/л/сут.;

3) потребность в обеспечении адекватного питания при длительной олигурии.

Вариантами заместительной почечной терапии в педиатрической практике являются перитонеальный диализ, гемодиализ, продолженная вено-венозная гемо(диа)фильтрация.

Прогноз и исход

Прогноз при ОПП зависит во многом от причины, вызвавшей снижение почечной функции, от адекватности и своевременности начала терапии.

Факторами неблагоприятного прогноза являются:

- сепсис;
- ОПП после операции на сердце;
- полиорганная недостаточность;
- позднее поступление на диализ;
- гипотензия и потребность в вазопрессорной терапии;
- искусственная вентиляция легких;
- тяжелый отек мозга, легких;
- ранний возраст больного;
- ОПП в стадии F (Failure) по rRIFLE.

Летальность при ОПН у детей с факторами неблагоприятного прогноза достигает 50%. При ГУС прогноз зависит от сроков начала заместительной почечной терапии – при раннем начале диализной терапии ближайший прогноз, как правило, благоприятный.

Высокая летальность наблюдается у новорожденных с врожденной сердечной недостаточностью или с аномалиями развития мочевой системы; низкая – у детей с обратимыми состояниями, такими как гипоксия или шок. Среди выживших новорожденных с ОПН более 40% имеют сниженную СКФ и канальцевые дисфункции. При урологических аномалиях частота остаточных нарушений функции почек возрастает до 80%.

Работами морфологов показано, что после ОПН полного структурного восстановления почки не происходит и всегда имеются очажки склеротических изменений. Своевременное лечение диализом значительно улучшает прогноз и снижает смертность. Прогноз при неолигурической ОПН обычно лучше, чем при ОПН с олигурией: полное восстановление функции почек отмечается более чем у половины больных, у остальных развивается ТИН. Результаты отдаленного катамнеза детей, перенесших олигурическую ОПН, свидетельствуют о формировании терминальной ХПН в 25% случаев.

Профилактика

Профилактические меры в отношении развития ОПП включают своевременную коррекцию снижения ОЦК, адекватные мероприятия, направленные на борьбу с шоком, гипоксически-ишемическим поражением органов и систем; исключение нефротоксичных препаратов, контроль над хирургическими больными в постоперационном периоде в плане предупреждения развития у них ДВС-синдрома и инфекционных осложнений; проведение УЗИ почек у детей начиная с первых месяцев жизни для исключения аномалий развития ОМС.

Таким образом, ранняя диагностика ОПП у детей любого возраста способствует проведению своевременных терапевтических мероприятий, позволяющих предотвратить развитие ХПН, а в ряде случаев добиться полного восстановления функции почек.

ГЛАВА X. ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

Э.К.Петросян, М.С.Молчанова

В 2005 г. самая авторитетная организация в мире, созданная для разработки протоколов лечения болезней почек, – KDIGO (*англ.* Kidney Diseases: Improving Global Outcomes – «Улучшение глобальных результатов лечения заболеваний почек») – подтвердила инициативу K/DOQI (*англ.* Kidney Disease Outcomes Quality Initiative – «Инициатива Национального фонда заболеваний почек») использовать термин «ХБП». В МКБ-10 ХБП не упоминается. Вместе с тем в международной классификации ICD-9-СМ начиная с 1 октября 2005 г. всем 5 стадиям ХБП уже были присвоены свои коды.

С 2003 г. в детской нефрологии также используется понятие ХБП. Этот термин заимствован у терапевтов-нефрологов и впервые был представлен в журнале *Pediatrics* R.J.Hogg с соавт. в 2003 г. Критерии определения ХБП у взрослых и детей идентичны: у пациента ХБП, если присутствует любой из следующих критериев:

1) повреждение почек ≥ 3 мес., обнаруженное по структурным или функциональным нарушениям почек со снижением СКФ или без него, которое проявляется одним или более из следующих признаков:

- нарушение в анализах крови или мочи,
- нарушение, выявленное при визуализационных исследованиях,
- нарушение, выявленное при биопсии почки;

2) СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² на протяжении ≥ 3 мес. с другими признаками повреждения почек, приведенными выше, или без них.

ХБП может быть как самостоятельным диагнозом, так и обобщающим термином. Например, если у ребенка впервые случайно выявлена протеинурия или эритроцитурия и этот мочевого синдром наблюдается более 3 мес., то ХБП может рассматриваться как первичный диагноз. В другом случае, при наличии прогрессирующего течения ГН или первичного снижения канальцевой функции, диагноз формулируется как «ХБП – ХГН» (с его расшифровкой) или «ХБП – тубулопатия» (с возможной расшифровкой). Таким образом, постановка диагноза ХБП проводится независимо от исходного заболевания, подразумевая дальнейшее прогрессирование процесса даже при отсутствии снижения СКФ.

Понятие ХБП, не связанное с нозологическим диагнозом, не только не отменяет нозологического подхода к диагностике конкретного заболевания, но в ряде случаев подчеркивает его значимость.

На этапе возможного развития ХБП в процессе наблюдения за пациентом и его лечением существует вероятность прогрессирования нефропатии

Таблица 10.1. Классификация стадий ХБП по NKF/KDOQI (2002)

Стадия	Описание	СКФ*, мл/(мин · 1,73 м ²)
I	Признаки нефропатии (поражение почек и/или микроальбуминурия), нормальная или повышенная СКФ	≥ 90
II	Признаки нефропатии (поражение почек и/или микроальбуминурия), умеренное снижение СКФ	60–89
III	Снижение клубочковой фильтрации средней степени	30–59
IV	Снижение клубочковой фильтрации выраженной степени	15–29
V	Терминальная ПН	< 15

* СКФ рассчитывается по формуле Шварца или по модифицированной формуле Шварца (см. гл. IX «Острое повреждение почек»).

и снижения функции почек. Возможность утраты функции почек с развитием ХПН – **важнейший момент в понимании термина «ХБП».**

Раннее выявление ХБП позволяет замедлить прогрессирование нефропатии, а в ряде случаев даже предотвратить утрату функции почек. Более того, сниженная клубочковая функция у детей может быть восстановлена при длительном использовании органопротекторной терапии. Ренопротекция на ранних этапах может также способствовать увеличению СКФ и, возможно, восстановлению утраченной функции почек.

Классификация представлена в таблице 10.1.

Следует еще раз обратить внимание на то, что стадии ХБП определяются согласно СКФ, а не уровню креатинина крови. Это связано с тем, что креатинин крови начинает увеличиваться, когда СКФ уменьшается наполовину от нормального значения. Установлено, что у пациентов с ПН начинается компенсаторная секреция креатинина канальцами, которой в норме не бывает. Другими словами, гиперкреатининемия наблюдается при наличии свыше 50% неработающих нефронов. Кроме того, отличия в калибровке креатинина между клиническими лабораториями достигают 20%. Поэтому предлагается вообще отказаться от широкой практики рутинного определения СКФ (пробы Реберга–Тареева) ввиду более корректного определения уровня клубочковой фильтрации по данным креатинина и цистатина С крови, с учетом массы тела и возраста пациента, или менее доступного радионуклидного метода определения СКФ при проведении реносцинтиграфии.

Сама по себе концентрация креатинина сыворотки крови не должна использоваться для оценки функции почек. Клинические лаборатории могут рассчитывать СКФ с использованием формулы Шварца в дополнение к выдаче результата уровня креатинина сыворотки.

Для детей требуется специфическая оценка функции почек, так как нормальный уровень СКФ изменяется в зависимости от возраста, пола и раз-

Таблица 10.2. Нормальный уровень гломерулярной фильтрации у детей и подростков (Warady B.A., Chadha V., 2007)

Возраст	СКФ, мл/(мин · 1,73 м ²)
1 нед. жизни	41±15
2–8 нед. жизни	66±25
Старше 8 нед. жизни	96±22
2–12 лет	133±27
13–21 год – юноши	140±30
13–21 год – девушки	126±22

меров тела и нарастает по мере созревания ребенка, приближаясь к средним взрослым значениям к 2-летнему возрасту (табл. 10.2).

Этиология

К причинам развития ХБП у детей относятся:

- гиподисплазия
 - в сочетании с уропатией,
 - без уропатии;
- первичные и вторичные ХГН (ФСГС, иммунокомплексные нефриты, люпус-нефрит);
- наследственные и врожденные нефропатии (врожденный нефротический синдром, нефропатии в составе синдромов, синдром Альпорта);
- ГУС;
- поликистозная болезнь почек;
- нефронофтиз Фанкони;
- цистиноз;
- кортикальный некроз (перинатальный);
- идиопатический интерстициальный нефрит (в том числе медикаментозный);
- опухоль Вильмса;
- различные наследственные заболевания почек.

Существенное влияние на развитие и прогрессирование ХБП оказывает целый ряд факторов. Их разделяют на 2 группы:

- немодифицируемые факторы – низкая масса тела при рождении (исходно низкое число нефронов), этнические особенности, возраст (в подростковом возрасте отмечается более быстрое прогрессирование ХБП) и различные генетические факторы риска;
- модифицируемые факторы – гипертензия, протеинурия, ожирение, дислипидемия, нарушения минерального обмена, гиперурикемия, анемия, курение.

Патогенез

В настоящее время достигнуты значительные успехи в раскрытии патогенетических механизмов прогрессирования хронических заболеваний почек. При этом особое внимание уделяется так называемым неиммунным факторам (функционально-адаптивным, метаболическим и др.). Такие механизмы в той или иной степени действуют при хронических поражениях почек любой этиологии, значимость их возрастает по мере уменьшения количества действующих нефронов, и именно эти факторы во многом определяют скорость прогрессирования и исход заболевания.

Механизмы прогрессирования хронических заболеваний почек

Системная и гломерулярная гипертензия. Потеря почечной массы вследствие иммунного воспаления или дисплазии приводит к развитию гиперперфузии и гиперфильтрации в оставшихся клубочках. Эти процессы обуславливают нарушение ауторегуляции гломерулярного давления, активируя системное повышение давления. Повышение внутривенного давления индуцирует гломерулярную и тубулярную гипертрофию. Другим проявлением повышения внутривенного давления является увеличение степени протеинурии, которая характеризует как гломерулярное, так и тубулярное повреждение. В настоящее время уже доказано, что степень протеинурии и ее длительность коррелирует со степенью прогрессирования почечной патологии.

РААС. Активация РААС является одним из ведущих компонентов прогрессирования ХБП. До недавнего времени РААС рассматривали как циркулирующую гормональную систему, которая играет ключевую роль в регуляции водно-электролитного обмена, а также в поддержании сосудистого тонуса. Однако обнаружение ее компонентов в различных органах/тканях позволило говорить о наличии локальных РААС, функционирующих на интракринном, паракринном и аутокринном уровнях, независимо от циркулирующей РААС.

Установлено, что тканевые РААС играют важную роль в обеспечении как физиологических, так и патологических процессов. Из всех компонентов РААС наибольшее внимание к себе привлекает ангиотензин II, образующийся из неактивного белка ангиотензиногена в результате действия на него протеолитических ферментов: ренина и АПФ.

Связываясь со специфическими рецепторами, ангиотензин II оказывает целый ряд воздействий на сердечно-сосудистую систему, вызывая сужение сосудов, задержку натрия и воды, в том числе и за счет стимуляции выработки альдостерона, и, следовательно, повышение системного АД.

Системная АГ, в свою очередь, может быть причиной развития другого гемодинамического фактора прогрессирования ХБП – внутривенной гипертензии. У здоровых лиц сосуды почек «защищены» от передачи высокого АД феноменом ауторегуляции почечного кровотока, нарушение которого при заболеваниях почек приводит к передаче высокого АД

непосредственно на капилляры клубочка. Повышение внутриклубочкового давления может быть также связано с прямым действием ангиотензина II на выносящую артериолу, что вызывает ее спазм и приводит к увеличению градиента почечного транскапиллярного давления.

Системная и внутрпочечная гипертензия вносят свой вклад в развитие и прогрессирование протеинурии. Кроме того, в развитии протеинурии наряду с гемодинамическими факторами могут участвовать и негемодинамические. Показано, что ангиотензин II, действуя на структуры клубочка, увеличивает размер пор в капиллярах, повышая тем самым проницаемость клубочкового фильтра для белков плазмы. Увеличивая внутриклеточный уровень кальция в подоцитах, ангиотензин II приводит к нарушению цитоскелета подоцита, тем самым вызывая нарушение основной функции подоцита – регуляции ультрафильтрации белка. Такое увеличение проницаемости ГБМ приводит к тому, что белки, откладываясь в клетках мезангия и канальцев, вызывают их повреждение и инициируют процессы склероза.

Помимо вазоконстрикторного влияния избыток ангиотензина II при хронической гиперактивации тканевых РААС способен оказывать ряд других потенциально негативных эффектов:

- участвовать в формировании и закреплении дисфункции эндотелия;
- стимулировать рост гладкомышечных клеток сосудистой стенки, что приводит к росту сосудистого сопротивления;
- повышать экспрессию молекул адгезии, таких как моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1), «привлекающий» моноциты – неперенные участники любого воспалительного и атеросклеротического процесса;
- стимулировать выработку тканевого ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), повышающего риск локального сосудистого тромбоза;
- вызывать так называемый оксидативный стресс (через активацию реакций свободнорадикального окисления), которому отводится решающая роль в повреждении эндотелия;
- стимулировать пролиферацию фибробластов и выработку ими коллагена посредством активации трансформирующего фактора роста (TGFβ), увеличивая внутриклеточный матрикс, в частности в почечной ткани, что в конечном итоге приводит к ее сморщиванию.

Таким образом, можно выделить патогенетически важную роль РААС и, соответственно, ангиотензина II как основного эффекторного белка системы в становлении и прогрессировании поражения почечной ткани при различных почечных заболеваниях и АГ.

Тубулярный фиброз. Усиленная реабсорбция профильтрованного белка тубулярными клетками приводит к нарушению внутриклеточных лизосомальных ферментативных систем и к развитию оксидативного стресса в эпителии канальцев, что обуславливает экспрессию таких факторов роста, как инсулинподобный, гепатоцитарный и трансформирующий (TGFβ). Находясь в состоянии оксидативного стресса, тубулярный эпителий секретирует хемотаксические факторы, хемоаттрактанты (MCP-1, RANTES), привлекая акти-

вированные T-лимфоциты, которые, в свою очередь, также являются стимуляторами профибропластических факторов – фибронектина, соединительнотканного фактора роста и эндотелина-1. Эти процессы приводят к развитию асептического воспаления, исходом которого является фиброз канальцев. Кроме того, привлеченные под влиянием хемокинов макрофаги усиливают процессы повреждения канальцев, продуцируя цитокины и факторы роста.

Подоцитопения. Современные исследования продемонстрировали роль подоцитов в прогрессировании ХБП. В физиологическом состоянии подоциты продуцируют гепарин-подобную субстанцию, которая ингибирует пролиферацию мезангиоцитов, тем самым регулируя гломерулярное повреждение. Являясь источниками таких белков, как ангиопоэтин-1 и васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF), подоциты регулируют ангиогенез и сосудистую проницаемость.

Ключевую роль этих гломерулярных клеток в патофизиологии ХБП определили работы по влиянию токсических веществ на подоциты (адрицилин и аминогликозид-индуцированные нефропатии), в результате которого развивался ФСГС, обусловленный потерей подоцитов и «склеиванием» между собой «оголенных» листков базальной мембраны рядом расположенных капилляров. Более того, врожденные и инфантильные формы нефротического синдрома с аутосомно-рецессивным и аутосомно-доминантным типом наследования, в основе которых лежат генетические мутации генов структурных белков подоцита (NPHS1, NPHS2, CD2AP, α-актинин-4, TRPC-6) или ферментов и ростовых факторов (PLCE1 и WT1) подоцита, приводящие к нарушению структуры подоцита, вызывают усиленный апоптоз этих клеток с развитием подоцитопении и формированием фокально-сегментарного склероза.

Роль эндотелия. Поврежденные эндотелиальные клетки под действием уремии и в ответ на снижение плазмотока секретируют эндотелин, тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фибробластный фактор роста (FGF). Более того, они являются источниками ангиотензиногена и трансформирующего фактора роста (TGFβ), влияющих на формирование фиброза. Как известно, при хроническом воспалении эндотелий теряет свою антикоагулянтную функцию, индуцируя прокоагулянтную активность с помощью повышения уровня ингибитора активатора плазминогена (PAI-1). Высокая экспрессия интрацеллюлярных молекул адгезии (ICAM-1) и тромбоцитарного фактора роста, а также поврежденная в результате воспаления ГБМ индуцируют тромбоцитарную агрегацию, обуславливая микротромбоз сосудов и фибриновые депозиты.

Роль **дислипидемии** в прогрессировании ХБП до конца не изучена, однако при длительном наблюдении за больными с ХБП была обнаружена корреляция между уровнем липидемии и степенью прогрессирования заболевания. Среди причин дислипидемии следует выделить резистентность к инсулину, гиперпаратиреоз, снижение массы тела, ацидоз, нарушение катаболизма триглицерид-обогащенных липопротеинов вследствие снижения фермента липопротеинлипазы и печеночной триглицеридлипазы.

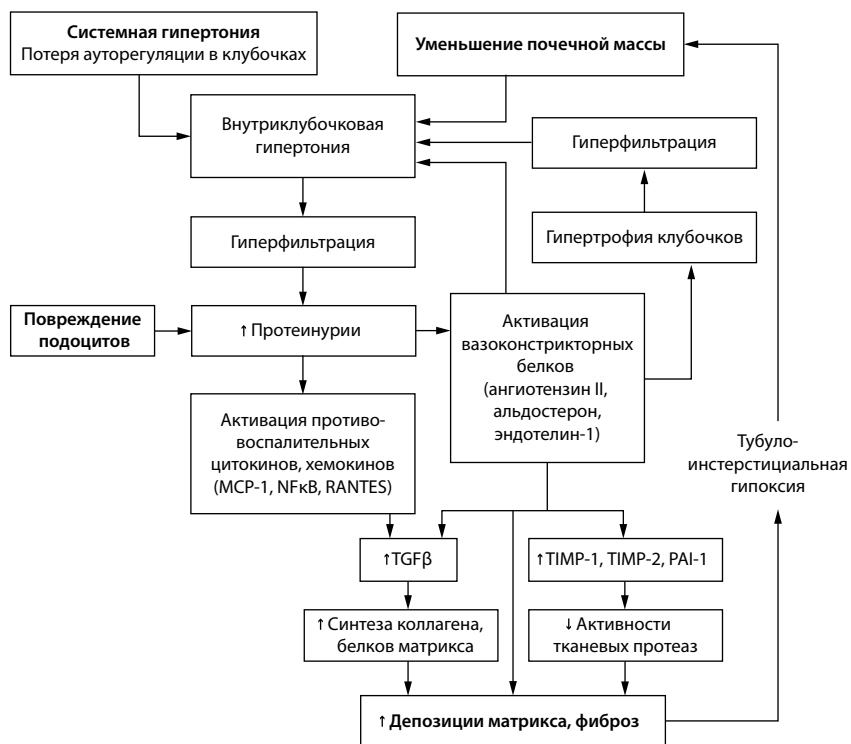


Рис. 10.1. Схема патогенеза нефросклероза.

Обнаружено, что дислипидемия приводит к повреждению эндотелия, мезангиальных клеток, а также подоцитов. На мезангиальных клетках экспрессируются рецепторы к низкомолекулярным липопротеинам. Окисление последних приводит к мезангиальной пролиферации, увеличению мезангиального матрикса и продукции мезангиоцитами хемокинов, цитокинов и факторов роста.

В настоящее время уже доказано, что синдром инсулин-резистентности сопровождается повышением липидов крови и снижением функции почек. Сочетание метаболического синдрома с повышенной экскрецией микроальбуминурии отмечалось у пациентов без диабета.

Таким образом, дислипидемия – независимый фактор развития ХБП и фактор ее прогрессирования.

Основные звенья патогенеза ХБП показаны на рисунке 10.1.

Клиническая картина

Клиническая картина ХБП складывается из следующих основных синдромов.

Более чем у половины детей ХБП сопровождается АГ. В ее возникновении несомненна роль угнетения продукции вазодилаторов (кининов). Дисбаланс вазоконстрикторов и вазодилаторов при ХБП обусловлен потерей почкой способности контролировать в организме уровень натрия и ОЦК. В терминальной фазе ХБП стойкая гипертензионная реакция может быть адаптационной, поддерживающей фильтрационное давление. В этих случаях резкое снижение АД может быть фатальным.

Большинство детей с ХБП имеют **кардиоваскулярную патологию**, причем ею обусловлены 30–50% летальности в этой группе больных. Чаще всего у детей возникают аритмии, патология сердечных клапанов и кардиомиопатия. Выделяют два основных механизма развития кардиоваскулярной патологии – ремоделирование миокарда (гипертрофия левого желудочка), вызванное гипертензией, повышением объема ОЦК и анемией, и повреждение сосудов, связанное также с гипертензией, атеросклерозом, эндотелиальной дисфункцией и кальцификацией стенок сосудов.

Нарушение равновесия кислот и оснований (метаболический ацидоз). Снижение клубочковой фильтрации при ХБП до 50% от нормы приводит к нарушению ацидоаммиогенеза, истощению щелочного резерва. Развивается ацидоз вследствие снижения выделения ионов водорода (в виде аммония), в условиях сохранной способности к ацидификации мочи, и нарушения процессов реабсорбции бикарбонатов в канальцевом аппарате почек. Изменение кислотно-основного состояния способствует развитию остеопатии, гиперкалиемии, анорексии. Снижение почечных функций сопровождается гиперфосфатемией и гипокальциемией, подъемом уровня щелочной фосфатазы в крови, гиперсекрецией паратгормона паразитовидными железами.

Остеодистрофия. По мере снижения функции почек падает продукция активных метаболитов витамина D. В результате снижается всасывание кальция в кишечнике и реабсорбция в почках, что приводит к развитию гипокальциемии. Отмечается прямая корреляция между падением почечной функции и снижением концентрации в крови 1,25(OH)₂-витамина D₃.

Более того, гиперфосфатемия, обусловленная снижением функции, также способствует развитию гипокальциемии, вторичного гиперпаратиреоза, остеопороза, АГ, атеросклероза и повышенной выработке фактора роста фибробластов (FGF)-23, также подавляющего секрецию 1,25(OH)₂-витамина D₃. Гиперпаратиреоз в сочетании с нарушением продукции активного метаболита витамина D (1,25(OH)₂-витамина D₃) способствует повышению активности остеокластов в костях, что приводит к резорбции кальция из костей и развитию почечной остеодистрофии.

Анемия. Почки являются источником около 90% эндогенного эритропоэтина, поэтому развитие ПН приводит к патогенетически значимому дефициту ренального эритропоэтина, вследствие чего происходит нарушение образования эритроцитов, синтеза глобина и, следовательно, анемии. Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем креатинина

и гемоглобина в крови. У детей анемия развивается на более ранних этапах ХПН в отличие от взрослых.

Нарушения роста и развития. У детей с ХБП нередко отмечается задержка роста. Причем чем в более раннем возрасте развилась ПН, тем значительнее будет отставание в росте. Наиболее выраженные отклонения в физическом развитии выявляются у детей с врожденной патологией ОМС.

Патогенез нарушений роста до конца неясен. Возможные причины отставания роста при ХБП:

- эндогенные (почечное заболевание);
- недостаток белка или калорий в пище;
- нарушение водно-электролитного баланса;
- ацидоз;
- почечная остеодистрофия;
- почечная анемия;
- гормональные нарушения.

Доказано, что задержка роста при ХБП у детей не является следствием недостаточной секреции гормона роста или недостатка инсулиноподобного фактора роста-1. Предполагают, что она обусловлена повышением содержания белков, связывающих инсулиноподобный фактор роста из-за снижения клубочковой фильтрации. Это приводит к снижению биологической активности инсулиноподобного фактора роста-1.

До 50% всех детей пубертатного возраста с ХБП имеют задержку полового созревания и гипогонадизм. Уремия, развившаяся до и во время полового созревания, вызывает более выраженные изменения в эндокринной тесткулярной функции, чем ХБП, развившаяся после созревания гонад.

Нерациональное питание у детей быстро приводит к развитию белково-энергетической недостаточности, которая обычно сочетается с проявлениями остеодистрофии.

Помимо задержки роста дети с ХБП часто демонстрируют **нарушение когнитивных функций и психического развития**. Причины нарушений до сих пор не до конца ясны, однако исследователи связывают их с влиянием уремии и накоплением других токсических метаболитов в тканях мозга. Также имеют значение внешние факторы, такие как ограничение возможностей получения образования для детей с тяжелым хроническим заболеванием. Вероятно, сказывается и белково-энергетическая недостаточность. Чем в более раннем возрасте развивается ХБП у детей, тем более выраженные нарушения психического развития у них отмечаются. По данным исследований А. Rotundo и соавт. (1982), более 80% детей, заболевших ХБП на первом году жизни, в дальнейшем продемонстрировали прогрессирующую энцефалопатию и задержку умственного развития.

Водно-электролитный дисбаланс. Среди причин развития ХБП в детском возрасте следует выделить тубулопатии, которые уже на первой стадии ХБП характеризуются электролитными нарушениями. При снижении функций почек, особенно тубулярной, происходит нарушение метаболизма натрия, его потеря с мочой, обусловленная полиурией. Повышенное потребление соли

может привести к увеличению объема внеклеточной жидкости с развитием АГ, что, в свою очередь, усиливает экскрецию натрия. Вызванный таким образом натрийурез приводит к нарушению экскреции калия в дистальных канальцах. Более того, наблюдаемый у больных с ПН ацидоз усугубляет гиперкалиемию, обусловленную выходом внутриклеточного калия в сосудистое русло.

Геморрагический синдром. Геморрагические проявления связаны с нарушением тромбообразования, коагуляции, с состоянием сосудистого русла. Возможно появление ДВС-синдрома. Для ХБП не столько характерно уменьшение количества тромбоцитов, сколько тромбоцитарная дисфункция (снижение функциональной активности III тромбоцитарного фактора), генерализованное поражение эндотелия сосудов в звеньях коагуляции и фибринолиза.

Синдром вторичного иммунодефицита. Иммунодефицитное состояние – это снижение иммунной реактивности, предрасположенность к инфекционным заболеваниям, афебрильное течение инфекционного процесса. У детей с ХБП отмечается лимфопения, связанная с дефицитом как Т-, так и В-лимфоцитов.

Проявления ХБП зависят:

- 1) от стадии;
- 2) выраженности расстройств различных компонентов гомеостаза.

В начальной стадии ХБП больные могут не предъявлять жалоб; клиническая картина обусловлена проявлением заболевания, в результате которого развилась ПН. При прогрессировании ХБП прежде всего появляются признаки неврологического синдрома: слабость, сонливость, утомляемость, апатия. **Гастроэнтерологический синдром** выражается тошнотой, рвотой, потерей аппетита, вплоть до отвращения к пище, поносом (реже запором). Иногда больных можно накормить лишь утром. Обычно диспепсические жалобы связывают с развитием уремического гастрита, однако большее значение, вероятно, имеет уремическая интоксикация, так как после гемодиализа жалобы быстро исчезают. При нарастании ПН гастроэнтерологический синдром прогрессирует, появляются признаки энцефалопатии (вялость, раздражительность, бессонница), а также симптомы периферической нейропатии (расстройство чувствительности и моторики).

Задержкой «уремических токсинов» объясняется зуд. Анемия может быть одним из первых проявлений ПН. Раннее появление анемии присуще пациентам с нефронофтизом Фанкони, почечными дисплазиями, тубулопатиями. Анемия при ХБП нормоцитарная, нормохромная и является одним из фундаментальных факторов, ухудшающих качество жизни пациентов. К факторам, усугубляющим анемию, можно отнести кровотечения, нарушение питания, недостаточность железа и витаминов. Анемия хорошо переносится больными на ранних этапах. Даже при уровне гемоглобина 80–90 г/л может отсутствовать клиника анемического синдрома, поскольку у пациентов развиваются приспособительные реакции, улучшающие кислородно-транспортную функцию крови. При длительно существующей анемии появляется бледность кожных покровов и слизистых оболочек, астения, анорексия, одышка и нарушение когнитивных функций.



Рис. 10.2. Признаки остеопороза на рентгенограмме кистей у больного с III стадией ХБП.

При длительной задержке в организме мочевой кислоты могут появиться боли в суставах – проявление «уремической» подагры. АГ приводит к снижению зрения вследствие развития тяжелой ретинопатии.

Вследствие развивающегося остеопороза могут наблюдаться патологические переломы. Для ренальных остеопатий характерны боли в костях, которые при этом не имеют четкой корреляции с рентгенологической картиной (рис. 10.2).

Боли локализуются главным образом в поясничном отделе позвоночника, ребрах, бедренных костях и голеньях. Другим симптомом почечных остеопатий являются деформации скелета (рис. 10.3), обусловленные остеомаляцией или переломами костей. Последние весьма характерны для ренальных остеопатий. Чаще всего возникают компрессионные переломы тел позвонков, переломы ребер и трубчатых костей.

Другим клиническим симптомом недостатка витамина D является миопатия. Периартрит, наблюдаемый у детей с гиперфосфатемией, сопровождается околосуставным воспалением. В его генезе играют роль внескелетная кальцификация и отложения оксиапатита кальция. Этот синдром

наблюдается, как правило, у пациентов с гиперфосфатемией и высоким уровнем паратгормона. Однако следует отметить, что экстраскелетная кальцификация и, в частности, периартикулярная с явлениями периартрита может возникать и при низком уровне паратгормона в крови в связи с высокой гиперфосфатемией и повышением фосфорно-кальциевого произведения.

Уремическая интоксикация до полового созревания обуславливает снижение экзокринной функции гонад с задержкой полового развития ребенка.

Диагностика

Этапы диагностики ХБП включают:

- *сбор анамнеза заболевания* (наличие и продолжительность протеинурии, АГ, задержка физического развития, рецидивирующая инфекция мочевой системы и др.);
- *оценку семейного анамнеза* (выявление поликистоза, синдрома Альпорта, системных заболеваний соединительной ткани и др.);
- *объективный осмотр* (обнаружение задержки роста, дефицита массы тела, деформаций скелета, признаков анемии, повышения АД, патологии глазного дна, снижения остроты слуха, симптомов гипогонадизма и др.);
- *инструментальные методы обследования, используемые для установления этиологии основного заболевания, приведшего к ХБП.* Методы исследования включают УЗИ ОМС с оценкой почечного кровотока, нефросцинтиграфию, денситометрию, а также, по показаниям, микционную цистографию, экскреторную урографию, нефробиопсию и др.

Клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования для определения тяжести ХБП (оценка уровня креатинина, азота мочевины, СКФ) *и выявления осложнений ХБП* (определение уровня общего белка, альбумина, калия, натрия, кальция, фосфора, железа, щелочной фосфатазы, ферритина и трансферрина, паратгормона, гемоглобина, абсолют-



Рис. 10.3. Деформация нижних конечностей у больного с IV стадией ХБП.

ного числа лимфоцитов, суточной экскреции белка, электролитов, аммиака и титруемых кислот, концентрационной способности почек, оценка кислотно-основного состояния, ЭКГ, ЭхоКГ, мониторинг АД, денситометрия, рентгенологическое подтверждение остеодистрофии и др.).

В зависимости от заболевания, вызвавшего необратимую гибель нефронов, ХБП может быть диагностирована как на ранних этапах, так и в стадии декомпенсации. Например, при ГН с яркими проявлениями заболевания (гематурия, протеинурия, АГ, отеки) ХБП выявляется на ранних стадиях. В случае латентного течения наследственных и врожденных нефропатий ХБП диагностируется только лишь в терминальной стадии.

Наличие у ребенка жажды, субфебрильной температуры, полиурии, задержки физического развития (более чем на 1/3 от возрастной нормы) должно явиться поводом для исключения развития ПН. При выявлении лабораторными исследованиями полиурии, никтурии, гипоизостенурии, анемии, азотемии, электролитных нарушений диагноз ПН не оставляет сомнений. Уровень мочевины не всегда точно отражает тяжесть нарушений функциональных способностей почек и массу функционирующих нефронов. Мочевина при ряде заболеваний не только фильтруется, но частично реабсорбируется и секретуруется. Креатинин крови является более стабильным показателем, поэтому его концентрация в крови используется для определения клубочковой фильтрации. В настоящее время для определения значения СКФ у детей используется формула Шварца (подробно описана в гл. IX «Острое повреждение почек»).

Дифференциальная диагностика

На начальных стадиях ХБП полиурия может ошибочно трактоваться как:

- *гипофизарный несахарный диабет*, однако отсутствие эффекта от применения ауредина, отрицательная проба с питуитрином, наличие гиперазотемии позволяют заподозрить развитие ПН;
- *ОПП*. В отличие от ХБП при ОПП отмечаются внезапное начало и обратная последовательность в развитии олигоанурической и полиурической фазы.

Выраженная анемия при ХБП нередко ошибочно трактуется как *анемия неясной этиологии*. Резистентность к противоанемической терапии, наличие у больных полиурии, гипостенурии, развитие в дальнейшем гиперазотемии указывают на наличие ПН.

Во время терминальной стадии ХБП практически исключен ошибочный диагноз из-за тяжести характерных клинических проявлений.

Лечение

Основные лечебные мероприятия у детей с ХБП представлены в таблице 10.3.

Основная цель лечения пациентов с ХБП – замедление темпов прогрессирования ПН и отдаление времени начала заместительной почечной тера-

Таблица 10.3. Лечебные мероприятия в зависимости от стадии ХБП

Стадия ХБП	СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Характеристика	План действий*
I	≥90	Повреждение почек с нормальной или повышенной СКФ	Лечение основной и сопутствующей патологии
II	60–89	Повреждение почек с умеренным снижением СКФ	Оценка уровня прогрессирования ХБП
III	30–59	Умеренное снижение СКФ	Оценка и лечение осложнений
IV	15–29	Значительное снижение СКФ	Подготовка к заместительной терапии
V	<15 (или диализ)	ПН	Заместительная терапия

* На каждой стадии следует выполнять рекомендации предыдущих стадий.

пии. Для достижения этой цели наряду с лечением основного заболевания, используют нефропротективную терапию: иАПФ или БРА II.

Широко используют иАПФ, которые снижают внутривенную гипертензию и гиперфильтрацию, расширяя выносящие артериолы клубочков. Длительное лечение иАПФ позволяет сохранить фильтрационную функцию почек и замедлить темпы снижения СКФ независимо от наличия АГ.

Препараты оказались эффективными даже при тяжелой ХБП с уровнем креатинина 440–530 мкмоль/л. В случае непереносимости иАПФ рекомендуют БРА II. Комбинация иАПФ и БРА II, по-видимому, в большей степени снижает протеинурию, чем каждый препарат в отдельности, однако чаще вызывает гипотензию и менее эффективно замедляет прогрессирование болезни почек. Необходимо титровать иАПФ и БРА II до умеренных и высоких доз, добиваясь снижения альбуминурии (исследования ROAD, IRMA 2).

При появлении признаков ПН следует продолжать нефропротективное лечение и начинать корректировать наблюдаемые у ребенка синдромы как медикаментозно, так и с помощью диеты.

Диета при ХПН малобелковая, но высококалорийная, что способствует профилаксии белково-энергетической недостаточности.

Продукты обмена белка играют важную роль для иммунных и неиммунных механизмов прогрессирования ХБП (увеличение почечного плазмотока, приводящего к гемодинамическим нарушениям). Соблюдение *низкобелковой диеты* на ранних стадиях ПН способствует уменьшению избыточного содержания фосфора и замедлению появления вторичного гиперпаратиреоза и почечной остеодистрофии. Однако у детей, в отличие от взрослых, не рекомендуется резко снижать белок в пищевом рационе. Диета ребенка в зависимости от возраста, пола, степени выраженности ХБП должна содержать от 0,7 до 1,7 г/кг белка в сутки, из них 70% – животного происхождения.

Для профилактики белково-энергетической недостаточности, риск которой у детей с ХБП выше, чем у взрослых, при вынужденном исключении из диеты ряда продуктов необходима их адекватная замена другими, равнозначными по пищевой и биологической ценности. Рекомендовано применение кетоаналогов аминокислот, а также употребление продуктов из сои.

Гипофосфатную диету необходимо соблюдать при СКФ <50 мл/мин, при этом содержание фосфора в суточном рационе не должно превышать 800–1000 мг. К богатым фосфатами продуктам относятся: молоко и молочные продукты, бобы, соя, фасоль, горох, чечевица, белковые продукты (яйца, баранина, птица, ливер, печень, лососевые рыбы, сардины, сыры), хлебные и крупяные изделия (кукурузный хлеб, ячмень, отруби, вафли), кола, шоколад, орехи.

Так как детям трудно соблюдать гипофосфатную диету, то начиная с ранних стадий ХПН при содержании в пище >1 г фосфатов в сутки назначают вещества, связывающие их.

Гипокалиемическая диета. Развитие ПН характеризуется гиперкалиемией вследствие снижения почечной экскреции калия. Поэтому рекомендуется исключение продуктов, богатых калием: шпинат, огурцы, картофель, морковь, салат-латук, петрушка, спаржа, хрен, одуванчик, чеснок, черная смородина, бананы, капуста, грейпфруты, редис, помидоры, курага, изюм, чернослив, все бобовые культуры (чечевица, горох, фасоль, бобы), ржаной хлеб, крупа овсяная, киви, картофель, авокадо, брокколи, печень, молоко, ореховое масло, цитрусовые, виноград.

Лечение АГ. Коррекция АД замедляет наступление терминальной ПН и снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний. Важное значение имеет ограничение соли в диете. Целью антигипертензивной терапии является поддержание АД на уровне нормальных цифр согласно центильным таблицам. В то же время снижение АД ниже нормы может увеличить прогрессирование ХБП (AIPRD; K/DOQI, 2004; UKRA, 2007).

На стадии ПН, как правило, монотерапия не приводит к стабилизации уровня АД, поэтому рекомендуется комбинированная терапия антигипертензивными препаратами, относящимися к различным группам. Наряду с иАПФ и БРА II можно назначить β-блокаторы, диуретики, α-блокаторы, антагонисты кальция. Необходимо учитывать коррекцию дозы препаратов, выводящихся почками.

Лечение отеков. При отеках необходим регулярный контроль веса утром после туалета. Рекомендуется диета с ограничением натрия <2,4 г/сут. (соли, соответственно, <6 г/сут.). Заменители соли содержат большое количество калия и не рекомендуются при ХБП.

Для устранения задержки жидкости применяют тиазидные диуретики, однократно – при I–III стадиях ХБП; петлевые диуретики, 1–2 раза в сутки – при IV–V стадиях. При выраженных отеках возможна комбинация тиазидных и петлевых диуретиков. У пациентов с СКФ <30 мл/мин калийсберегающие диуретики могут быть опасны вследствие гиперкалиемии.

При нефротическом синдроме, несмотря на массивную потерю белка, содержание в пище белка животного происхождения не должно превышать 0,8 г/кг. При снижении концентрации альбумина в крови <2,5 г/л рекомендуют инфузии бессолевого альбумина 1 г/кг/сут.

Коррекция уремии. Энтеросорбенты способны в небольшой степени связывать токсические продукты в кишечнике и выводить их из организма. В качестве энтеросорбентов можно использовать Энтеродез, Полифепан. При их использовании необходимо помнить, что они назначаются натощак и через 1,5–2 ч после приема основных лекарственных препаратов. Важно следить за регулярностью функции кишечника, при необходимости – назначать слабительные средства (лактuloза) или проводить очистительные клизмы.

При СКФ <15 мл/мин требуется ограничение животного белка до 0,6 г/кг массы тела. Только в случае сочетания ХБП и нефротического синдрома допустимо потребление белка в объеме 0,8 г/кг массы тела. При соблюдении низкобелковой диеты у больных пониженного питания могут возникнуть проблемы, связанные с катаболизмом собственных белков. В таких случаях рекомендуются кетоновые аналоги аминокислот (Кетостерил), которые в организме ферментативно преобразуются в соответствующие L-аминокислоты, расщепляя при этом мочевину.

Коррекция ацидоза. Ярких клинических проявлений ацидоза обычно не дает. Необходимость его коррекции обусловлена тем, что при ацидозе возможно развитие костных изменений за счет постоянной задержки водородных ионов; кроме того, ацидоз способствует развитию гиперкалиемии.

При умеренном ацидозе ограничение белка в диете приводит к повышению pH. В нетяжелых случаях для купирования ацидоза можно применять соду (натрия гидрокарбонат) внутрь в суточной дозе 3–9 г или натрия лактат 3–6 г/сут. Натрия лактат противопоказан при нарушениях функции печени, сердечной недостаточности и других состояниях, сопровождающихся образованием молочной кислоты. В нетяжелых случаях ацидоза можно использовать также натрия цитрат внутрь в суточной дозе 4–8 г. При выраженном ацидозе вводится натрия гидрокарбонат внутривенно в виде 4,2% раствора. Количество 4,2% раствора, необходимого для коррекции ацидоза, можно рассчитать следующим образом:

$$0,6 \cdot BE \cdot \text{массу тела (кг)},$$

где BE – дефицит буферных оснований (ммоль/л).

Если не представляется возможным определить сдвиг буферных оснований и рассчитать их дефицит, можно вводить 4,2% раствор соды в количестве около 4 мл/кг. Внутривенное введение раствора соды в количестве более 150 мл требует особой осторожности из-за опасности угнетения сердечной деятельности и развития сердечной недостаточности.

При использовании натрия гидрокарбоната уменьшается ацидоз, и вследствие этого количество ионизированного кальция также снижается,

что может привести к появлению судорог. В связи с этим целесообразно внутривенное введение 10 мл 10% раствора кальция глюконата.

Относительными противопоказаниями к вливанию щелочей являются: отеки, сердечная недостаточность, тяжелая АГ, гипернатриемия. При гипернатриемии рекомендуется сочетанное применение соды и 5% раствора глюкозы в соотношении 1:3 или 1:2.

Коррекция метаболических нарушений. Прием поваренной соли больным ХПН без отечного синдрома и АГ не следует ограничивать. Резкое и длительное ограничение соли ведет к дегидратации, гиповолемии и ухудшению функции почек, нарастанию слабости, потере аппетита. Рекомендуемое количество соли в консервативной фазе ХПН при отсутствии отеков и АГ составляет 10–15 г/сут. При развитии отечного синдрома и выраженной АГ потребление поваренной соли следует ограничить. Больным ХГН с ХПН разрешается 3–5 г соли в сутки, при хроническом пиелонефрите с ХПН – 5–10 г соли в сутки (при наличии полиурии и так называемой сольтеряющей почки). Желательно определять количество натрия, выделяемого с мочой за сутки, для того чтобы рассчитать необходимое количество поваренной соли в диете.

В полиурической фазе ХПН могут иметь место выраженные потери натрия и калия с мочой, что приводит к развитию гипонатриемии и гипокалиемии.

Для того чтобы точно рассчитать количество натрия хлорида (в г), необходимое больному в сутки, можно воспользоваться формулой:

$$\text{количество выделенного натрия с мочой за сутки (г)} \cdot 2,54.$$

Практически добавляют в пищу больного 5–6 г поваренной соли на 1 л выделенной мочи. Количество калия хлорида, необходимое больному в сутки для профилактики развития гипокалиемии в полиурической фазе ХПН, можно рассчитать по формуле:

$$\text{количество выделенного калия с мочой за сутки (г)} \cdot 1,91.$$

При развитии гипокалиемии больному дают овощи и фрукты, богатые калием, а также калия хлорид внутрь в виде 10% раствора, исходя из того, что 1 г калия хлорида (т.е. 10 мл 10% раствора калия хлорида) содержит 13,4 ммоль калия, или 524 мг калия (1 ммоль калия = 39,1 мг).

При умеренной гиперкалиемии (6–6,5 ммоль/л) следует ограничить в диете продукты, богатые калием, избегать назначения калийсберегающих диуретиков, принимать ионообменные смолы (Резониум по 10 г 3 раза в день на 100 мл воды).

При гиперкалиемии (6,5–7 ммоль/л) целесообразно добавить внутривенное введение глюкозы с инсулином (8 ЕД инсулина на 500 мл 5% раствора глюкозы).

При гиперкалиемии выше 7 ммоль/л имеется риск осложнений со стороны сердца (экстрасистолия, атриовентрикулярная блокада, асистолия). В этом случае кроме внутривенного введения глюкозы с инсулином пока-

зано внутривенное введение 20–30 мл 10% раствора кальция глюконата или 200 мл 5% раствора натрия гидрокарбоната.

Коррекция дислипидемии. Лечение дислипидемии у больных ХБП направлено не только на уменьшение прогрессирования ХБП, но и на профилактику развития сердечно-сосудистых осложнений. С этой целью используются гиполипидемическая диета, ингибиторы ГМГ-Ко-А-редуктазы (статины), секвестранты желчных кислот (ионообменные смолы – свободные жирные кислоты). Статины (правастатин, аторвастатин) назначаются в дозе 10–20 мг/сут. Ионообменные смолы – коlestирамин, в суточной дозе 240 мг/кг. Лечение должно проводиться под контролем биохимического анализа крови.

Лечение анемии. Анемией у детей до 2-летнего возраста, согласно рекомендациям NICE, считается уровень гемоглобина менее 100 г/л, от 2 лет до пубертатного возраста – ниже 110 г/л.

Для диагностики анемии используют следующие лабораторные параметры:

- концентрация гемоглобина – для установления степени анемии;
- MCV (средний объем эритроцита) и MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроците) – для определения типа анемии;
- абсолютное число ретикулоцитов – для оценки активности эритропоэза;
- содержание ферритина плазмы/сыворотки – для определения депо железа;
- процент гипохромных эритроцитов, или сатурация трансферрина, или содержание ретикулоцитов – для оценки функциональной доступности железа;
- С-реактивный белок плазмы/сыворотки – для определения воспаления (уровень доказательности В).

Основным методом лечения нефрогенной анемии является заместительная терапия препаратами эритропоэтина. Однако до использования препаратов эритропоэтина необходимо провести полное вышеописанное обследование. Терапию эритропоэтином начинают только при наличии:

- сывороточного ферритина – более 100 (200–500) мкг/л;
- количества гипохромных эритроцитов – менее 10% (или сатурации трансферрина более 20%, или концентрации гемоглобина ретикулоцитов – более 29 пг в клетке).

Если исходные данные не соответствуют требуемым, для достижения целевого гемоглобина следует назначать терапию препаратами железа.

Доза железа для детей составляет 3–5 мг/кг/сут. и 200 мг/сут. для подростков (Мальтофер, Мальтофер Фол, железа fumarat, Ферролек-Здоровье). Внутривенное введение железа (Венофер) показано при плохой переносимости железа внутрь, при недостаточном его всасывании у пациентов на гемодиализе.

Длительность лечения составляет 3–4 нед. Мониторинг лабораторных исследований проводят каждые 2 недели. В случае неэффективности тера-

пии необходимо провести дополнительное обследование для исключения других причин, приводящих к нарушению усвоения железа:

- хронические кровопотери, в том числе и кишечные (анализ кала на скрытую кровь);
- гемоглобинопатии;
- гиповитаминозы (дефицит фолиевой кислоты и витамина В₁₂);
- побочные эффекты от приема некоторых медикаментов (цитостатиков, иАПФ);
- злокачественные образования.

При достижении целевого уровня железа назначаются препараты эритропоэтина. В качестве выбора препаратов для замещения эритропоэтинов можно использовать:

- препараты короткого действия – *эпоэтин-α* (Эпокомб, Эпокрин, Эпрекс), *эпоэтин-β* (Эпоэтин бета, Эпостим, Эритростим, Рекормон, Веро-Эпоэтин);
- препараты длительного действия – *дарбэпоэтин-α* (Аранесп), характеризующиеся большим периодом полувыведения, что позволяет реже вводить препарат, при этом механизм действия и эффективность терапии – аналогичные препаратам короткого действия.

Лечение анемии препаратами эритропоэтина проводится в 2 этапа:

- I этап – коррекция (достижение целевого уровня гемоглобина);
- II этап – поддерживающая терапия.

I этап – стартовая доза **препаратов короткого действия** у детей в *додиализном периоде* составляет 50–100 ЕД/кг/нед. – с введением 1–3 раза в неделю; у детей в *диализном периоде* доза – 100–150 ЕД/кг/нед., у детей с массой тела до 20 кг – 200 ЕД/кг/нед. при 3-кратном введении. При лечении препаратами **длительного действия** начальная доза составляет 0,75 мкг/кг каждые 2–4 недели в *додиализный период*. В *диализный период* доза препарата составляет 0,45 мкг/кг при однократном введении в 1–2 нед.

II этап – доза препаратов эритропоэтина сохраняется, но сокращается кратность введения (до 1 раза в неделю – для препаратов короткого действия и до 1 раза в 2–4 нед. – для препаратов длительного действия).

В период коррекции анемии необходимо проводить мониторинг гемоглобина каждую неделю. При отсутствии прироста гемоглобина на 7 г/л за 2–4 нед. доза препарата эритропоэтина должна быть увеличена на 50%. Если абсолютное повышение уровня гемоглобина после начала терапии превышает 25 г/л за 4 нед. или уровень гемоглобина превышает целевой, то еженедельная доза препарата эритропоэтина должна быть снижена на 25–50%.

В периоде поддерживающей терапии используется оттитрованная доза препарата эритропоэтина с мониторингом гемоглобина 1 раз в 3–4 нед.

При лечении нефрогенной анемии используются также витамины: фолиевая кислота и В₁₂ (цианокобаламин). Рекомендованы следующие схемы:

- цианокобаламин – 400–500 мкг/сут. на протяжении 4–6 нед. В поддерживающем режиме цианокобаламин вводят 1 раз в неделю в течение 2 мес., а потом 2 раза в месяц по 400–500 мкг;
- фолиевая кислота – 5–15 мг/сут. в течение 2–3 нед.

Коррекция нарушений фосфорно-кальциевого обмена и лечение костной болезни. Лечебная тактика по коррекции фосфорно-кальциевого обмена у детей с ХБП определяется степенью биохимических сдвигов фосфорно-кальциевого гомеостаза и структурных нарушений костной ткани. В связи с этим необходимо проводить мониторинг сыровоточных уровней кальция, фосфора, интактного паратгормона и витамина D. Частота этих измерений должна основываться на стадии хронического заболевания почек (табл. 10.4).

Для оценки запасов витамина D в организме в качестве маркера используют 25(OH)₂-витамин D₃. Согласно рекомендациям K/DOQI, определять показатель витамина D в крови у детей с ХБП следует при повышении значений интактного паратгормона. Однако исследование Э.К.Петросян и соавт. показало, что у значительной группы детей снижение витамина D в крови отмечается раньше, чем повышение паратгормона, в связи с чем рекомендуется планомерно определять его показатели всем детям начиная с III стадии ХБП.

Целевой диапазон плазменных уровней интактного паратгормона при различных стадиях ХБП показан в таблице 10.5.

У большинства больных с ПН имеется какая-либо форма ассоциированной с ХБП остеодистрофии. Несмотря на значительные достижения в понимании патофизиологии, профилактике и лечении остеодистрофии при ХБП, адекватной замены для биопсии кости в верификации гистологического типа остеодистрофии не разработано. Для оценки костной патологии при

Таблица 10.4. Динамический контроль показателей фосфорно-кальциевого обмена у детей с ХПН

Стадия ХБП	СКФ, мл/мин	Измерение Са и Р	Измерение интактного паратгормона и 25(OH) ₂ -витамина D ₃
III	30–59	Каждые 6 месяцев	Каждые 6 месяцев
IV	15–29	Каждые 3 месяца	Каждые 3 месяца
V	<15 или диализ	Каждый месяц	Каждый месяц

Таблица 10.5. Целевые значения паратгормона

Стадия ХБП	СКФ, мл/мин	Целевые уровни интактного паратгормона, пг/мл (пмоль/л)
III	30–59	35–70 (3,85–7,7)
IV	15–29	70–110 (7,7–12,1)
V	<15 или диализ	200–300 (16,5–33,0)

нами роста следует скорректировать факторы, влияющие на рост: метаболический ацидоз, электролитные нарушения, белково-энергетическую недостаточность, нарушения костного обмена, гипотиреоз. Коррекция этих факторов обеспечивает эффективность последующей терапии.

До начала лечения следует оценить стандартное отклонение роста, стандартное отклонение скорости роста, абсолютную скорость роста, стадию пубертата и костный возраст. Также необходимо провести рентгенографию тазобедренных и коленных суставов (для исключения развития эпифизеолиза головки бедренной кости), фундоскопию, исследовать функцию щитовидных желез, определить уровень гликемии и интактного паратгормона.

Общепринятой рекомендуемой дозой рекомбинантных гормонов роста у детей с ХПН является 0,05 мг/кг/сут. (0,35 мг/кг в неделю или 28–30 ЕД/м² в неделю) ежедневно на ночь в виде подкожных введений. Лечение рекомбинантными гормонами роста прекращают при закрытии эпифизарных зон роста или при достижении целевого роста.

Заместительная почечная терапия при V стадии ХБП. Проблема замещения утраченных почечных функций у детей сложна и до настоящего времени в значительной мере не решена во всем мире. Это обусловлено технической сложностью выполнения маленькому ребенку пересадки почки, создания длительно функционирующего сосудистого доступа для проведения гемодиализа, а также трудностью медикаментозного замещения утраченных гуморальных функций почек. Принятие решения о заместительной почечной терапии должно быть своевременным, чтобы предотвратить необратимые последствия уремии для опорно-двигательного аппарата, задержку развития ребенка и поражение внутренних органов.

Показания к началу заместительной почечной терапии (перитонеального диализа, гемодиализа) у детей с ХПН включают:

- СКФ <15 мл/мин · 1,73 м²;
- появление симптомов и осложнений уремии: перикардита, рефрактерных к терапии отеков, тяжелого ацидоза, тошноты, рвоты, нарушений свертывания крови, нейропатии, выраженной белково-энергетической недостаточности при СКФ <15 мл/мин · 1,73 м².

Для адекватного гемодиализа необходимо проведение сеанса длительностью 4–5 ч не менее 3 раз в неделю.

Абсолютных противопоказаний к проведению гемодиализа нет, но возможны случаи, когда по техническим причинам провести сеанс гемодиализа невозможно. В этих ситуациях показан перитонеальный диализ (особенно у детей раннего возраста).

Как стартовый метод лечения предпочтительно использовать перитонеальный диализ, который позволяет лучше сохранять остаточную функцию почек и является более благоприятным для сердечно-сосудистой системы.

Диализную терапию у детей с ХПН имеет смысл начинать только с целью последующей трансплантации почек, так как сроки пребывания ребенка на диализе ограничены. Желательно, чтобы время ожидания трансплантации у ребенка не превышало 1–2 года, а при прогрессировании

отставания в росте и развитии, при нарастании явлений почечной остеодистрофии – было значительно меньшим.

Трансплантация почки у детей является оптимальным методом коррекции терминальной стадии ХБП. Основным источником органов для детей являются взрослые доноры. Пороговыми размерами ребенка, после достижения которых возможна трансплантация почки от взрослого донора, являются рост 70 см и масса тела 10 кг. Для трансплантации почки у детей могут использоваться как трупные органы, так и почка от живого родственного донора.

После пересадки почки ребенок в течение всего периода функционирования трансплантата должен получать иммуносупрессивную терапию, направленную на профилактику отторжения. Необходимо учитывать, что на фоне иммуносупрессивной терапии у ребенка может развиваться первичная цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция, которая при несвоевременной диагностике и неадекватном лечении представляет реальную угрозу жизни реципиента. Профилактический прием виростатических препаратов и антицитомегаловирусного иммуноглобулина (НеоЦитотект) снижает риск ЦМВ-инфекции (Bonagos N. et al., 2008), предотвращает развитие ЦМВ-болезни и хронической нефропатии аллотрансплантата, а также других герпетических инфекций (в том числе вызванных вирусами простого и опоясывающего герпеса) (Прокопенко Е.И. и др., 2013), бактериальных и протозойных инфекций. Кроме того, НеоЦитотект обладает иммуномодулирующими свойствами, такими как активация Т-клеток и продукция γ -интерферона (γ -ИФН) (Van Gent R., 2014), а также оказывает положительный эффект на частоту развития реакции отторжения трансплантата (Fisher R.A., 2012).

Оценка эффективности лечения. Об эффективном лечении ХПН свидетельствует отсутствие прогрессирующего повышения уровня креатинина и азота мочевины в крови, отсутствие анемии, остеодистрофии и других осложнений ХПН, нормальное развитие и удовлетворительное самочувствие больных.

Прогноз

Каждый из методов заместительной почечной терапии имеет тот или иной период выживаемости, и трансплантация – также не конечный этап, а только один из этапов лечения. После потери функции трансплантата возможен возврат на перитонеальный диализ или, при снижении функции брюшины, перевод на гемодиализ с последующей повторной трансплантацией. ХПН является прогрессирующим заболеванием и смертность среди детей, получающих диализную терапию, в 30–150 раз выше, чем в общей популяции. Фактически на современном этапе ожидаемая продолжительность жизни для ребенка, попавшего на диализ до 14-летнего возраста, составляет около 20 лет (данные США). Поэтому диагностический и терапевтический подход к ХПН должен быть направлен на первичную профилактику, диагностику на ранних стадиях и активное лечение на всех этапах.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица П.1. Центильные величины длины тела (роста) девочек от рождения до 17 лет (см)

Возраст	Центили					
	3-й	10-й	25-й	75-й	90-й	97-й
Новорожденные	46,98	47,87	48,98	52,14	53,31	54,56
1 мес.	49,82	50,72	52,26	55,83	57,04	58,72
2 мес.	52,12	53,35	55,07	59,03	60,73	61,87
3 мес.	54,88	56,31	57,91	62,05	63,37	64,92
4 мес.	57,27	58,64	60,53	64,56	65,82	67,43
5 мес.	59,32	60,98	62,78	67,08	68,35	69,98
6 мес.	61,01	62,59	64,53	69,71	70,54	72,11
7 мес.	63,03	64,35	66,42	71,12	72,47	73,98
8 мес.	64,92	66,17	68,11	72,87	74,16	75,51
9 мес.	66,45	67,56	69,44	73,95	75,51	76,87
10 мес.	67,75	68,91	70,61	74,99	76,77	78,14
11 мес.	68,87	70,28	71,87	76,02	77,87	79,45
1 год	70,12	71,56	73,44	77,72	79,54	81,71
1 год 3 мес.	72,71	73,68	75,71	80,11	82,13	83,62
1 год 6 мес.	74,09	75,91	78,75	83,74	85,14	87,76
1 год 9 мес.	76,86	78,46	81,36	85,78	87,62	90,72
2 года	79,42	81,43	83,34	88,35	90,71	92,78
2 года 3 мес.	81,94	84,15	85,93	91,11	93,01	95,74
2 года 6 мес.	84,14	86,12	88,02	93,89	95,65	98,46
2 года 9 мес.	85,54	87,73	89,98	96,15	98,12	100,89
3 года	87,31	89,96	92,52	98,63	100,95	103,85
3 года 6 мес.	90,01	93,12	95,78	101,84	104,34	107,16
4 года	93,34	96,23	99,15	106,05	108,67	111,36
4 года 6 мес.	96,78	99,78	102,67	109,82	112,51	115,75
5 лет	100,73	103,31	106,15	113,45	116,48	119,01
5 лет 6 мес.	103,13	106,67	109,77	117,14	119,87	122,63
6 лет	106,54	109,82	112,76	120,51	123,51	126,78
6 лет 6 мес.	109,89	113,68	116,82	123,92	127,14	131,74
7 лет	113,44	117,17	120,51	128,11	132,01	136,12
8 лет	118,15	122,02	125,51	133,98	137,72	142,14
9 лет	122,48	126,51	130,49	139,15	142,95	148,15

Таблица П.1 (окончание)

Возраст	Центили					
	3-й	10-й	25-й	75-й	90-й	97-й
10 лет	127,51	131,11	135,88	145,04	149,73	154,32
11 лет	131,98	136,45	141,12	152,11	156,35	161,04
12 лет	137,86	142,78	147,56	158,62	162,78	167,15
13 лет	142,67	148,14	152,67	162,44	166,64	171,75
14 лет	147,23	152,47	156,43	166,03	170,32	174,56
15 лет	149,67	155,01	158,61	168,11	172,73	176,78
16 лет	151,67	156,79	160,12	170,03	174,12	178,12
17 лет	153,24	158,12	161,72	171,43	175,46	179,56

Таблица П.2. Центильные величины массы тела девочек от рождения до 17 лет (кг)

Возраст	Центили					
	3-й	10-й	25-й	75-й	90-й	97-й
Новорожденные	2,51	2,78	2,99	3,47	3,75	4,02
1 мес.	3,12	3,47	3,68	4,34	4,65	4,98
2 мес.	3,88	4,26	4,49	5,15	5,41	5,82
3 мес.	4,52	4,88	5,21	5,91	6,19	6,67
4 мес.	5,13	5,51	5,92	6,68	6,98	7,45
5 мес.	5,61	6,07	6,53	7,39	7,71	8,14
6 мес.	6,12	6,59	7,12	8,11	8,45	8,91
7 мес.	6,68	7,17	7,59	8,67	9,04	9,52
8 мес.	7,15	7,62	8,02	9,21	9,56	10,01
9 мес.	7,51	8,11	8,52	9,71	10,02	10,45
10 мес.	7,91	8,45	8,98	10,14	10,48	10,93
11 мес.	8,27	8,82	9,33	10,58	10,89	11,43
1 год	8,52	9,21	9,66	11,12	11,44	11,95
1 год 3 мес.	8,87	9,62	10,14	11,67	12,24	12,77
1 год 6 мес.	9,41	10,14	10,67	12,34	12,96	13,57
1 года 9 мес.	9,98	10,76	11,27	12,98	13,68	14,21
2 года	10,52	11,22	11,76	13,64	14,35	14,97
2 года 3 мес.	11,01	11,74	12,34	14,27	14,97	15,71
2 года 6 мес.	11,49	12,21	12,76	14,81	15,55	16,28
2 года 9 мес.	11,87	12,67	13,25	15,31	16,09	16,99
3 года	12,33	13,22	13,79	16,02	16,77	17,78
3 года 6 мес.	13,01	13,81	14,42	16,89	17,75	19,02
4 года	13,86	14,53	15,21	17,84	18,97	20,22
4 года 6 мес.	14,53	15,25	16,04	18,97	20,52	21,78
5 лет	15,19	15,87	16,78	20,13	21,67	22,97

Таблица П.2 (окончание)

Возраст	Центили					
	3-й	10-й	25-й	75-й	90-й	97-й
5 лет 6 мес.	15,86	16,67	17,65	21,34	22,87	24,43
6 лет	16,52	17,41	18,75	22,71	24,44	26,78
6 лет 6 мес.	17,19	18,19	19,75	24,41	25,96	28,87
7 лет	18,23	19,32	20,96	25,22	28,21	31,24
8 лет	20,04	21,34	23,12	29,22	31,78	35,12
9 лет	21,76	23,12	25,78	33,14	35,45	38,78
10 лет	23,56	25,45	28,92	36,95	39,87	44,25
11 лет	25,76	28,16	32,11	41,56	45,76	49,45
12 лет	28,89	31,67	36,15	47,13	51,24	55,33
13 лет	32,14	35,42	40,14	51,24	56,17	60,11
14 лет	35,89	39,68	44,24	55,76	60,22	64,56
15 лет	39,12	42,63	47,56	59,04	63,96	67,79
16 лет	41,56	45,76	50,22	61,85	66,32	70,12
17 лет	43,78	47,68	51,67	62,78	67,11	70,91

Таблица П.3. Центильные величины длины тела (роста) мальчиков от рождения до 17 лет (см)

Возраст	Центили					
	3-й	10-й	25-й	75-й	90-й	97-й
Новорожденные	47,12	48,92	49,82	53,21	54,32	55,09
1 мес.	50,49	51,78	52,86	55,89	57,48	58,72
2 мес.	53,41	55,02	56,04	59,56	61,05	62,15
3 мес.	55,78	57,47	58,88	62,01	63,82	65,57
4 мес.	57,24	59,02	60,68	64,67	66,54	68,29
5 мес.	59,69	61,42	62,89	66,84	68,53	70,41
6 мес.	62,01	63,98	65,59	69,41	70,98	72,46
7 мес.	63,89	65,89	67,49	70,89	72,69	74,09
8 мес.	65,89	67,61	68,92	72,99	74,51	75,69
9 мес.	67,06	69,22	71,11	74,48	75,89	77,39
10 мес.	68,11	69,89	72,01	76,12	77,38	79,06
11 мес.	68,91	70,91	73,04	77,28	78,88	81,15
1 год	70,02	72,04	74,62	78,52	80,24	82,71
1 год 3 мес.	71,89	74,28	76,02	80,91	82,47	84,92
1 год 6 мес.	74,01	76,52	78,39	83,39	85,37	88,21
1 год 9 мес.	76,19	78,62	80,81	86,78	88,15	90,93
2 года	79,01	81,58	84,05	89,54	91,48	94,03
2 года 3 мес.	81,49	84,02	86,47	91,43	93,79	97,02
2 года 6 мес.	83,21	86,43	88,93	93,47	96,04	99,05

Таблица П.3 (окончание)

Возраст	Центили					
	3-й	10-й	25-й	75-й	90-й	97-й
2 года 9 мес.	86,49	89,04	90,95	96,48	99,01	101,98
3 года	89,52	91,54	93,52	99,78	101,53	104,04
3 года 6 мес.	92,01	94,56	97,53	102,32	104,51	103,02
4 года	95,04	98,01	100,48	106,78	109,48	112,59
4 года 6 мес.	98,49	101,51	104,49	110,02	113,04	115,54
5 лет	101,82	105,01	107,49	113,48	116,02	119,03
5 лет 6 мес.	104,48	108,01	110,00	116,50	119,01	123,00
6 лет	107,51	110,02	113,51	120,54	123,56	127,08
6 лет 6 мес.	110,04	113,53	116,52	123,01	126,49	130,04
7 лет	113,03	117,09	120,51	128,03	130,48	134,52
8 лет	115,49	120,59	125Д2	133,01	137,03	141,02
9 лет	121,01	125,62	130,51	139,09	143,05	146,96
10 лет	125,78	130,03	135,51	144,09	148,02	152,91
11 лет	128,56	134,09	139,52	149,57	153,57	158,06
12 лет	133,05	138,54	143,68	155,48	160,09	164,81
13 лет	140,01	144,59	150,08	161,12	167,02	171,04
14 лет	144,93	151,01	156,05	167,89	173,56	177,27
15 лет	151,97	156,96	162,02	173,05	178,06	181,04
16 лет	158,31	162,84	167,63	177,06	181,98	185,12
17 лет	161,35	166,04	171,05	180,21	184,04	188,11

Таблица П.4. Центильные величины массы тела мальчиков от рождения до 17 лет (кг)

Возраст	Центили					
	3-й	10-й	25-й	75-й	90-й	97-й
Новорожденные	2,52	2,71	3,06	3,81	4,03	4,42
1 мес.	3,16	3,43	3,78	4,62	5,13	5,58
2 мес.	3,63	4,08	4,55	5,70	6,25	6,65
3 мес.	4,28	4,85	5,41	6,58	7,14	7,64
4 мес.	5,06	5,61	6,11	7,36	7,97	8,49
5 мес.	5,81	6,27	6,84	8,12	8,62	9,12
6 мес.	6,44	6,83	7,48	8,79	9,23	9,75
7 мес.	6,83	7,41	7,95	9,43	9,89	10,33
8 мес.	7,44	7,84	8,46	9,88	10,41	10,96
9 мес.	7,85	8,36	8,97	10,24	10,96	11,42
10 мес.	8,06	8,68	9,23	10,63	11,38	11,83
11 мес.	8,39	8,97	9,54	11,11	11,71	12,37
1 год	8,61	9,16	9,85	11,58	12,28	12,91

Таблица П.4 (окончание)

Возраст	Центили					
	3-й	10-й	25-й	75-й	90-й	97-й
1 год 3 мес.	9,15	9,63	10,46	12,28	12,92	13,62
1 год 6 мес.	9,63	10,24	11,09	12,92	13,63	14,46
1 год 9 мес.	9,96	10,65	11,58	13,59	14,36	15,19
2 года	10,38	11,16	12,05	14,18	14,91	15,73
2 года 3 мес.	10,79	11,68	12,42	14,64	15,43	16,05
2 года 6 мес.	11,24	11,97	12,83	14,95	15,85	16,53
2 года 9 мес.	11,43	12,36	13,28	15,48	16,34	17,13
3 года	11,64	12,64	13,56	15,97	17,06	18,05
3 года 6 мес.	12,35	13,53	14,45	17,03	18,33	19,16
4 года	12,96	14,11	15,31	17,94	19,48	20,58
4 года 6 мес.	13,66	14,71	16,08	19,13	20,32	22,02
5 лет	14,27	15,53	17,01	20,23	21,77	23,73
5 лет 6 мес.	15,08	16,59	17,81	21,52	23,03	25,19
6 лет	15,81	17,50	18,99	22,87	24,56	27,05
6 лет 6 мес.	16,71	18,56	20,22	24,73	26,51	29,06
7 лет	17,67	19,55	21,57	26,71	28,58	31,02
8 лет	19,58	21,54	24,06	29,42	31,94	35,18
9 лет	21,59	24,58	26,53	32,51	35,63	39,23
10 лет	23,57	26,53	29,58	36,04	39,77	42,89
11 лет	25,27	27,84	31,06	38,27	42,58	45,55
12 лет	28,83	31,09	34,43	43,88	48,73	51,29
13 лет	32,54	35,53	39,57	49,55	55,94	58,64
14 лет	36,55	40,15	44,03	56,06	62,45	66,03
15 лет	41,06	45,89	49,95	62,28	68,51	73,56
16 лет	48,22	52,47	56,82	69,29	74,32	80,59
17 лет	56,43	59,54	63,83	75,62	79,24	86,22

Таблица П.5. АД у девочек в зависимости от возраста

Возраст, лет	Перцентили давления	Систолическое давление, мм рт.ст.						Диастолическое давление, мм рт.ст.									
		Перцентили								Перцентили							
		5-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й	5-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й		
1	50-й	83	84	85	86	88	89	90	38	39	39	40	41	41	42		
	90-й	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56		
	95-й	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60		
	99-й	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67		

Таблица П.5 (продолжение)

Возраст, лет	Перцентили давления	Систолическое давление, мм рт.ст.						Диастолическое давление, мм рт.ст.									
		Перцентили								Перцентили							
		5-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й	5-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й		
2	50-й	85	85	87	88	89	91	91	43	44	44	45	46	46	47		
	90-й	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61		
	95-й	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65		
	99-й	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72		
3	50-й	86	87	88	89	91	92	93	47	48	48	49	50	50	51		
	90-й	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65		
	95-й	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69		
	99-й	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76		
4	50-й	88	88	90	91	92	94	94	50	50	51	52	52	53	54		
	90-й	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68		
	95-й	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72		
	99-й	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79		
5	50-й	89	90	91	93	94	95	96	52	53	53	54	55	55	56		
	90-й	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70		
	95-й	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74		
	99-й	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81		
6	50-й	91	92	93	94	96	97	98	54	54	55	56	56	57	58		
	90-й	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72		
	95-й	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76		
	99-й	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83		
7	50-й	93	93	95	96	97	99	99	55	56	56	57	58	58	59		
	90-й	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73		
	95-й	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77		
	99-й	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84		
8	50-й	95	95	96	98	99	100	101	57	57	57	58	59	60	60		
	90-й	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74		
	95-й	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78		
	99-й	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86		
9	50-й	96	97	98	100	101	102	103	58	58	58	59	60	61	61		
	90-й	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75		
	95-й	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79		
	99-й	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87		
10	50-й	98	99	100	102	103	104	105	59	59	59	60	61	62	62		
	90-й	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76		
	95-й	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80		
	99-й	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88		

Таблица П.5 (окончание)

Возраст, лет	Перцентили давления	Систолическое давление, мм рт.ст.							Диастолическое давление, мм рт.ст.						
		Перцентили							Перцентили						
		5-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й	5-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й
11	50-й	100	101	102	103	105	106	107	60	60	60	61	62	63	63
	90-й	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95-й	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99-й	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89
12	50-й	102	103	104	105	107	108	109	61	61	61	62	63	64	64
	90-й	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95-й	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	99-й	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90
13	50-й	104	105	106	107	109	110	110	62	62	62	63	64	65	65
	90-й	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95-й	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99-й	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
14	50-й	106	106	107	109	110	111	112	63	63	63	64	65	66	66
	90-й	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95-й	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99-й	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
15	50-й	107	108	109	110	111	113	113	64	64	64	65	66	67	67
	90-й	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95-й	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	99-й	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93
16	50-й	108	108	110	111	112	114	114	64	64	65	66	66	67	68
	90-й	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	95-й	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86
	99-й	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93
17	50-й	108	109	110	111	113	114	115	64	65	65	66	67	67	68
	90-й	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
	95-й	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86
	99-й	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93

Таблица П.6. АД у мальчиков в зависимости от возраста

Возраст, лет	Перцентили давления	Систолическое давление, мм рт.ст.							Диастолическое давление, мм рт.ст.						
		Перцентили							Перцентили						
		5-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й	5-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й
1	50-й	80	81	83	85	87	88	89	34	35	36	37	38	39	39
	90-й	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	54
	95-й	98	99	101	103	104	106	106	54	54	55	56	57	58	58
	99-й	105	106	108	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66	66
	2	50-й	84	85	87	88	90	92	92	39	40	41	42	43	44
90-й		97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59
95-й		101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
99-й		109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71
3		50-й	86	87	89	91	93	94	95	44	44	45	46	47	48
	90-й	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	95-й	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67
	99-й	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75
	4	50-й	88	89	91	93	95	96	97	46	46	47	48	49	50
90-й		102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67
95-й		106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71
99-й		113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79
5		50-й	90	91	93	95	96	98	98	50	51	52	53	54	55
	90-й	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70
	95-й	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74
	99-й	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82
	6	50-й	91	92	94	96	98	99	100	53	53	54	55	56	57
90-й		105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72
95-й		109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
99-й		116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84
7		50-й	92	94	95	97	99	100	101	55	55	56	57	58	59
	90-й	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74
	95-й	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78
	99-й	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86
	8	50-й	94	95	97	99	100	102	102	56	57	58	59	60	60
90-й		107	109	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	75	76
95-й		111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	79	80
99-й		119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	87	88
9		50-й	95	96	98	100	102	103	104	57	58	59	60	61	61
	90-й	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	76	76	77
	95-й	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81	81
	99-й	120	121	123	125	127	128	129	84	85	86	87	88	88	89

Таблица П.6 (окончание)

Возраст, лет	Перцентили давления	Систолическое давление, мм рт.ст.							Диастолическое давление, мм рт.ст.						
		Перцентили							Перцентили						
		5-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й	5-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й
10	50-й	97	98	100	102	103	105	106	58	59	60	61	61	62	63
	90-й	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78
	95-й	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82
	99-й	122	123	125	127	128	130	130	85	86	86	88	88	89	90
11	50-й	99	100	102	104	105	107	107	59	59	60	61	62	63	63
	90-й	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95-й	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82
	99-й	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90
12	50-й	101	102	104	106	108	109	110	59	60	61	62	63	63	64
	90-й	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79
	95-й	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83
	99-й	126	127	129	131	133	134	135	86	87	88	89	90	90	91
13	50-й	104	105	106	108	110	111	112	60	60	61	62	63	64	64
	90-й	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79
	95-й	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83
	99-й	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91
14	50-й	106	107	109	111	113	114	115	60	61	62	63	64	65	65
	90-й	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80
	95-й	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84
	99-й	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92
15	50-й	109	110	112	113	115	117	117	61	62	63	64	65	66	66
	90-й	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81
	95-й	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85
	99-й	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93
16	50-й	111	112	114	116	118	119	120	63	63	64	65	66	67	67
	90-й	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82
	95-й	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	87
	99-й	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94
17	50-й	114	115	116	118	120	121	122	65	66	66	67	68	69	70
	90-й	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84
	95-й	131	132	134	136	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89
	99-й	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	97

Таблица П.7. Основные группы антигипертензивных препаратов для перорального применения у детей

Препараты	Суточная доза, мг/кг
β-адреноблокаторы	
пропранолол	0,5–1
атенолол	1–6
метопролол	1–3
окспренолол	5–20 мг/сут.
пиндолол	1
надолол	0,5–4
α-адреноблокаторы	
доксазозин	20–60
празозин	15–75
фентоламин	1–2
α-, β-адреноблокаторы	
лабеталол	1–12
Вазодилаторы	
гидралазин	1–8
миноксидил	0,1–2
празозин	0,05–0,4
Ганглиоблокаторы	
метилдопа	10
гуанетидин	0,2
иАПФ	
каптоприл	0,3–1,5
эналаприл	0,1–0,5
лизиноприл	0,07–0,6
квинаприл	5–10 мг/сут. (max 80 мг/сут.)
Блокаторы AT₁-рецепторов (БРА II)	
ирбесартан	6–12 лет: 75–150 мг/сут. с 13 лет: 150–300 мг/сут.
лозартан	0,7–1,4
Блокаторы кальциевых каналов	
нифедипин	0,25–1
амлодипин (Норвакс)	6–17 лет: 2,5–5 мг/сут.
исрадипин (Ломир)	0,15–0,8 (20 мг/сут.)
дилтиазем	2–3
верапамил	1–3
Центральные α-адреномиметики	
клонидин	0,02–0,05
метилдопа	10

Препараты	Суточная доза, мг/кг
Диуретики	
гидрохлоротиазид	1–4
амилорид	2,5–10 мг/сут.
триамтерен	2–4
индапамид	2,5 мг/сут.
фуросемид	0,5–15

Таблица П.8. Градация силы рекомендаций, используемая в клинических рекомендациях KDIGO

Степень*	Следствия		
	Для пациентов	Для клиницистов	Организация здравоохранения
Уровень 1 – «мы рекомендуем»	Большинство людей в вашей ситуации согласятся с рекомендуемыми действиями, и только меньшинство – не согласятся	Большинство пациентов должны получить рекомендуемое лечение	Рекомендация может быть оценена как потенциальная база для разработки инструкций и оценки критериев качества
Уровень 2 – «мы предлагаем»	Большинство людей в вашей ситуации согласятся с рекомендуемыми действиями, но многие не согласятся	Различные варианты могут подойти разным пациентам. Каждому пациенту следует помочь принять решение о лечении в соответствии с его предпочтениями	Рекомендация может потребовать длительного обсуждения с привлечением заинтересованных сторон, прежде чем будут разработаны инструкции

* Дополнительная категория «нет степени» обычно используется для рекомендаций, основанных на здравом смысле, или указывается в случае, когда содержание рекомендации не позволяет адекватно использовать доказательность. Рекомендации без степени даются в виде декларативных утверждений, однако при этом не следует думать, что они сильнее, чем рекомендации уровня 1 и 2.

Таблица П.9. Критерии оценки качества доказательств, используемые в клинических рекомендациях KDIGO

Степень	Качество доказательности	Значение
A	Высокое	Мы уверены, что истинный эффект близок к рассчитываемому эффекту
B	Среднее	Истинный эффект близок к рассчитываемому эффекту, но может и существенно отличаться
C	Низкое	Истинный эффект может существенно отличаться от рассчитываемого эффекта
D	Очень низкое	Рассчитываемый эффект очень неопределенный и может быть весьма далек от истинного

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Тестовые задания к главе I

Укажите все правильные ответы:

1. Источником развития всех компонентов нефрона в эмбриональном периоде является:

- метанефрогенная ткань;
- промежуточная мезодерма;
- мезенхима желточного мешка.

2. Источником развития мочевыводящей системы (начиная с собирающих трубок) в эмбриональном периоде является:

- метанефрогенная ткань;
- дивертикул мезонефрического протока;
- мезенхима желточного мешка.

3. К особенностям почек детей первых лет жизни относятся:

- относительно большая величина;
- меньшая подвижность;
- дольчатое строение;
- относительно более низкое расположение;
- возможность пальпации нижнего полюса почки.

4. Для почки новорожденного характерно:

- процесс образования почечных клубочков не закончен;
- более компактное расположение почечных телец, чем у взрослых;
- более развитые почечные тельца расположены в глубоких отделах коркового вещества;
- более развитые почечные тельца расположены в поверхностных отделах коркового вещества;
- процесс дифференцировки всех компонентов почечного фильтра не закончен.

5. Мезонефрос (первичная почка):

- является функционирующим органом в эмбриональном периоде;
- нефроны мезонефроса формируются из сегментных ножек;
- большинство нефронов мезонефроса дегенерирует после формирования метанефроса;
- проток мезонефроса дает начало мочеточнику и мочевому пузырю;

е) слепые концы канальцев мезонефроса, взаимодействуя с кровеносным сосудом, образуют почечные тельца.

6. Особенности функции почек у новорожденных:

- низкий почечный кровоток;
- низкая СКФ;
- высокая СКФ;
- высокий почечный кровоток;
- высокое почечное сосудистое сопротивление.

7. Справедливыми утверждениями в отношении кровотока в почке являются:

- через капиллярный клубочек протекает артериальная кровь;
- в перитубулярную капиллярную сеть поступает венозная кровь;
- в корковых нефронах приносящие артериолы имеют больший диаметр, чем выносящие артериолы;
- капилляры клубочка относятся к фенестрированному типу;
- во вторичную капиллярную сеть поступает артериальная кровь.

8. Волокнистая соединительная ткань, которая окружает каждую почку, называется:

- корой головного мозга;
- рубчиком;
- продолговатым мозгом;
- почечной капсулой;
- почечной пирамидой.

9. Вершиной почечной пирамиды называется:

- основная чашечка;
- почечный сосочек;
- почечная лоханка;
- мочеточник.

10. Основные чашечки почек сливаются в увеличенный канал, который называется:

- почечной фасцией;
- почечной лоханкой;
- почечными пирамидками;
- почечными сосочками;
- почечным синусом.

11. Основной гистологической и функциональной единицей почки является:

- клубочек;
- фильтрационная мембрана;
- нефрон;
- подоцит;
- почечное тельце.

12. Учитывая части нефрона:

- почечное тельце;
 - собирательные канальцы;
 - петля Генле;
 - дистальные канальцы;
 - проксимальные канальцы, –
- расположите части в таком порядке, при котором жидкость течет из фильтрационной мембраны по нефрону:

- 1, 5, 3, 4, 2;
- 2, 4, 1, 3, 5;
- 2, 1, 4, 5, 3;
- 4, 2, 3, 5, 1;
- 5, 1, 3, 4, 2.

13. Пучок капилляров в почечном тельце называется:

- подоцит;
- клубочек;
- чашечка;
- почечная пирамида;
- почечный синус.

14. Юкстагломерулярный аппарат располагается между афферентной и эфферентной артериолами и:

- клубочком;
- дугообразными артериями;
- проксимальным канальцем;
- дистальным канальцем.

15. В совокупности капиллярный эпителий, базальная мембрана и подоциты образуют:

- фильтрационную мембрану;
- клубочек;
- юкстамедулярный нефрон;
- нефрон;
- почечное тельце.

16. Часть нефрона между капсулой Шумлянско–Боумена и петлей Генле является:

- собирательным канальцем;
- дистальным канальцем;
- юкстагломерулярным аппаратом;
- плотным пятном;
- проксимальным канальцем.

17. Часть общего сердечного выброса, который проходит через почки, называется:

- фильтрационной фракцией;

- b) плазменным клиренсом;
- c) скоростью почечного кровотока;
- d) почечной фракцией;
- e) канальцевым максимумом.

18. Треугольная область мочевого пузыря между двумя мочеточниками сзади и уретрой спереди является:

- a) внешним сфинктером;
- b) внутренним сфинктером;
- c) гладкими мышцами;
- d) переходным эпителием;
- e) треугольником Льюто.

19. Скелетные мышцы, которые окружают уретру и распространяются на тазовое дно, являются:

- a) внешним сфинктером;
- b) внутренним сфинктером;
- c) треугольником Льюто.

20. Какое из этих веществ, как правило, не может пройти через фильтрующую мембрану?

- a) гемоглобин;
- b) вода;
- c) ионы натрия;
- d) ионы бикарбоната;
- e) глюкоза.

21. Юкстагломерулярные клетки секретируют:

- a) АДГ;
- b) окситоцин;
- c) ренин;
- d) альдостерон;
- e) ангиотензин.

22. Проницаемость дистальных и собирательных канальцев находится под контролем:

- a) АДГ;
- b) альдостерона;
- c) предсердного натрийуретического фактора;
- d) молекул-носителей;
- e) ионов натрия.

23. Доля объема фильтрата, реабсорбируемого в проксимальных канальцах, соответствует:

- a) 99%;
- b) 80%;
- c) 65%;

- d) 19%;
- e) 15%.

24. Ангиотензин II вызывает:

- a) увеличение секреции АДГ;
- b) повышенную жажду;
- c) увеличение реабсорбции натрия;
- d) увеличение периферического сопротивления;
- e) все верно.

25. Рефлекс мочеиспускания:

- a) может стимулироваться или подавляться центром в головном мозге;
- b) стимулируется повышением давления в мочевом пузыре;
- c) можно стимулировать раздражением мочевого пузыря или уретры;
- d) все верно.

Тестовые задания к главе II

Укажите все правильные ответы:

1. Как называется резкое уменьшение мочеотделения?

- a) анурия;
- b) полиурия;
- c) дизурия;
- d) олигурия.

2. Как называется нарушение концентрационной способности почек?

- a) никтурия;
- b) дизурия;
- c) гипостенурия;
- d) поллакиурия.

3. Как называется появление эритроцитов в моче?

- a) дизурия;
- b) никтурия;
- c) протеинурия;
- d) гематурия.

4. Как называется повышение суточного диуреза?

- a) анурия;
- b) дизурия;
- c) полиурия;
- d) олигурия.

5. Как называется преобладание ночного диуреза над дневным по сравнению с нормой?

- a) анурия;
- b) полиурия;

- с) никтурия;
d) дизурия;
e) поллакиурия.
6. Как называется нарушение концентрирования и разведения мочи?
a) гиперстенурия;
b) поллакиурия;
c) изостенурия;
d) гипостенурия;
7. Как называется выделение лейкоцитов с мочой?
a) протеинурия;
b) лейкоцитурия;
c) гематурия;
d) дизурия.
8. Как называется появление белка в моче?
a) пиурия;
b) цилиндрурия;
c) протеинурия;
d) гематурия.
9. У детей 1 года СКФ (мл/мин/1,73 м²) составляет:
a) 60±20;
b) 80±20;
c) 96±22;
d) 110±20.
10. У детей старше 2 лет СКФ (мл/мин/1,73 м²) составляет:
a) 80±20;
b) 96±22;
c) 110±20;
d) 130±20.
11. Удельный вес мочи новорожденного колеблется в пределах:
a) 1004–1010;
b) 1010–1017;
c) 1008–1013;
d) 1010–1023.
12. Удельный вес мочи ребенка грудного возраста колеблется в пределах:
a) 1004–1010;
b) 1010–1017;
c) 1008–1013;
d) 1010–1023.
13. Удельный вес мочи ребенка раннего возраста колеблется в пределах:
a) 1004–1010;
b) 1010–1017;

- c) 1008–1013;
d) 1010–1023.

14. Удельный вес мочи ребенка школьного возраста колеблется в пределах:

- a) 1004–1010;
b) 1010–1017;
c) 1008–1013;
d) 1010–1023.

15. Относительная плотность окончательной мочи при изостенурии:

- a) 1025–1035;
b) 1016–1020;
c) 1006–1012;
d) 1010–1011.

16. Понятие макрогематурии верно при:

- a) наличии эритроцитов в моче свыше 100 в поле зрения;
b) наличии эритроцитов в моче;
c) наличии эритроцитов в моче до 1000 в поле зрения;
d) изменении цвета мочи от ярко-красного до цвета «мясных помоев».

17. Измененные эритроциты в моче появляются при:

- a) геморрагическом цистите;
b) опухоли мочевого пузыря;
c) интерстициальном нефрите;
d) почечно-каменной болезни;
e) пиелонефрите.

18. Для гломерулярной лейкоцитурии характерен:

- a) мононуклеарный тип лейкоцитурии;
b) нейтрофильный тип лейкоцитурии;
c) смешанный тип лейкоцитурии;
d) эозинофилия.

19. Количественная оценка мочевого осадка за сутки проводится:

- a) методом Аддиса–Каковского;
b) пробой Амбурже;
c) методом Нечипоренко.

20. Для определения функции канальцев используют исследование:

- a) уровня креатинина;
b) уровня мочевины;
c) уровня гликозурии;
d) уровня цистатина С.

21. Альдостерон контролирует:

- a) 25% реабсорбции Na⁺;

- b) 9% реабсорбции Na^+ ;
- c) 5–10% реабсорбции Na^+ .

22. Для определения клиренса (C) тест-вещества используют формулу:

- a) $\text{FF} = \text{C}_{\text{ин}} / \text{C}_{\text{паг}} \cdot 100\%$;
- b) $\text{TmG} = \text{C}_{\text{ин}} \cdot \text{PG} - \text{UG} \cdot \text{V}$;
- c) $\text{C}_{\text{cr}} = (\text{U}_{\text{cr}} / \text{P}_{\text{cr}}) \cdot \text{V}$.

23. К нагрузочным тестам для определения концентрационной функции почек относятся:

- a) проба с сухоядением;
- b) проба Реберга;
- c) инфузия инулина.

24. Причиной почечной гликозурии может быть:

- a) тубулопатия;
- b) повышенное употребление сладких блюд;
- c) интерстициальный нефрит;
- d) ГН.

25. Метод экскреторной урографии используется для определения:

- a) аномалии развития почек;
- b) степени воспаления почечной паренхимы;
- c) опухоли почки;
- d) морфологического типа ГН.

26. Для определения функции и формы мочевого пузыря используют:

- a) цистоскопию;
- b) цистографию;
- c) цистометрию;
- d) ангиографию.

27. При поликистозе почек наилучшим методом диагностики является:

- a) экскреторная урография;
- b) цистография;
- c) ангиография;
- d) КТ.

Тестовые задания к главе III

Укажите все правильные ответы:

1. Мочевой синдром – это:
 - a) нарушение пассажа мочи;
 - b) изменение состава мочи;
 - c) изменение частоты мочеиспускания;
 - d) изменение цвета мочи;
 - e) изменение количества мочи.

2. Основными показателями мочевого синдрома являются:

- a) реакция мочи, относительная плотность, цвет, белок и мочевой осадок;
- b) клеточный состав мочи;
- c) цвет мочи, белок и клеточный состав мочи;
- d) количество мочи, цвет мочи, реакция мочи и клеточный состав мочи;
- e) селективность протеинурии.

3. Изменение цвета мочи обусловлено:

- a) гематурией, примесью пигментов, приемом лекарственных средств;
- b) билирубинурией;
- c) приемом свеклы;
- d) гематурией;
- e) наличием кетоновых тел.

4. Появление мочевого синдрома всегда:

- a) обусловлено первичным поражением почек;
- b) является лабораторным симптомом другого заболевания;
- c) является лабораторным симптомом первичного и вторичного заболевания почек;
- d) сопровождается развитием АГ;
- e) появляется при всех инфекционных заболеваниях.

5. Наличие протеинурии обусловлено:

- a) поражением клубочков;
- b) поражением канальцев;
- c) распадом опухолевой ткани;
- d) функциональными нарушениями, поражением нефрона, паранеопластическими заболеваниями;
- e) воспалительным заболеванием мочевого пузыря.

6. Заболевания, приводящие к развитию клубочковой протеинурии:

- a) диабетическая нефропатия;
- b) пиелонефрит;
- c) цистит;
- d) ТИН;
- e) тубулопатии.

7. Функциональная протеинурия наблюдается при:

- a) цистите;
- b) тубулопатиях;
- c) амилоидозе;
- d) миеломной болезни;
- e) диабетической нефропатии.

8. Микроальбумин – это:

- a) белок молекулярной массой ниже 30 тыс. кДа;
- b) канальцевый белок;

- с) экскреция альбумина за сутки от 30 до 300 мг;
 д) белок молекулярной массой 40–55 тыс. кДа;
 е) наличие белка в моче меньше 200 мг/сут.
9. Патологической эритроцитурией является:
 а) наличие эритроцитов более 2 в поле зрения;
 б) наличие эритроцитов более 4 в поле зрения;
 в) наличие эритроцитов более 10 в поле зрения;
 д) наличие эритроцитов в моче;
 е) наличие эритроцитов не менее 5 в поле зрения.
10. Гематурия является симптомом:
 а) заболеваний паренхимы почек;
 б) заболеваний мочевыделительной системы;
 в) заболеваний крови;
 д) патологии сосудов;
 е) может являться симптомом патологии сосудов, паренхимы почек, мочевой системы, системы коагуляции.
11. Патологическая лейкоцитурия – это:
 а) наличие лейкоцитов более 2 в поле зрения;
 б) наличие лейкоцитов более 7 в поле зрения;
 в) наличие лейкоцитов более 5 в поле зрения у мужчин и 7 в поле зрения у женщин;
 д) наличие лейкоцитов в моче;
 е) наличие лейкоцитов не менее 5 в поле зрения.
12. Дизурический синдром – это:
 а) боль при мочеиспускании;
 б) увеличение частоты мочеиспускания;
 в) увеличение количества мочи, выделенной за сутки;
 д) затрудненное мочеиспускание;
 е) комплекс симптомов с нарушением частоты мочеиспускания, количества мочи, акта мочеиспускания.
13. Полиурия наблюдается при:
 а) ГН;
 б) пиелонефрите;
 в) СД;
 д) цистите;
 е) амилоидозе.
14. Какой симптом дизурического синдрома наблюдается при пиелонефрите?
 а) олигурия;
 б) полиурия;
 в) поллакиурия;

- д) странгурия;
 е) ишурия.
15. Клиническим симптомом гиперактивного мочевого пузыря является:
 а) поллакиурия;
 б) энурез;
 в) недержание мочи;
 д) ишурия;
 е) полиурия.
16. Почечная колика является симптомом:
 а) ГН;
 б) болезни Ормонда;
 в) пиелонефрита;
 д) цистита;
 е) амилоидоза.
17. Отсутствие почечной колики отмечается при:
 а) поликистозной болезни почек;
 б) тромбозе вен почек;
 в) перегибе мочеточника;
 д) уривазальном конфликте;
 е) люмбалгически-гематурическом синдроме.
18. Каким болевым синдромом характеризуется пиелонефрит?
 а) болями внизу живота;
 б) болями в поясничной области;
 в) абдоминальным синдромом;
 д) сочетанием абдоминального синдрома и болей в поясничной области;
 е) почечной коликой.
19. У больного отмечаются боли в поясничной области и внизу живота. Предположите диагноз:
 а) пиелонефрит;
 б) цистит;
 в) поликистозная болезнь почек;
 д) опухоль почки;
 е) интерстициальный нефрит.
20. Сочетание абдоминального синдрома с энурезом характерно для:
 а) пиелонефрита;
 б) цистита;
 в) уретрита;
 д) травмы мочевого пузыря;
 е) ГН.
21. АД – это состояние, при котором отмечается:
 а) подъем АД выше 140 мм рт.ст.;

- b) среднесуточное АД составляет 130–140 мм рт.ст.;
 c) систолическое АД составляет 140–149 мм рт.ст.;
 d) среднесуточное АД выше 140 мм рт.ст.
22. Частота вторичных гипертоний у детей составляет:
 a) 30%;
 b) 50%;
 c) 5%;
 d) 2%;
 e) 15%.
23. Для вторичной АГ при заболеваниях почек характерно:
 a) изолированная систолическая АГ;
 b) диастолическая АГ;
 c) систолодиастолическая АГ;
 d) возможна диастолическая и систолодиастолическая АГ;
 e) нормальное высокое АД.
24. При реноваскулярной гипертонии при суточном мониторинге АД характерен следующий тип кривой:
 a) over-dipper;
 b) dipper;
 c) non-dipper;
 d) night-peaker;
 e) without-dipper.
25. Какой вариант отеков не характерен для заболеваний почек?
 a) диффузные;
 b) скрытые;
 c) явные;
 d) локализованные;
 e) асимметричные.
26. Характерным для застойных отеков является:
 a) отеки мягкие, легко смещаемые;
 b) появляются преимущественно в утреннее время;
 c) отеки плотные, кожа бледная, гладкая, цианотичная;
 d) отеки асимметричные;
 e) отеки локализованные.
27. Нарушение концентрации какого биохимического маркера связано с развитием обширных отеков?
 a) натрий;
 b) холестерин;
 c) АЛТ, АСТ;
 d) альбумин;
 e) креатинин.

28. Какими симптомами могут сопровождаться гидростатические отеки?
 a) болями в животе;
 b) дизурией;
 c) АГ;
 d) полиурией;
 e) уменьшением интенсивности отеков к вечеру.
29. Нефритический синдром характеризуется:
 a) умеренной протеинурией, гематурией и отеками;
 b) умеренной протеинурией, гематурией, АГ, отеками и нарушением функции почек;
 c) умеренной протеинурией, гематурией, АГ, отеками;
 d) умеренной протеинурией, АГ, отеками и нарушением функции почек;
 e) выраженной протеинурией, гематурией, АГ.
30. Нефритический синдром может быть клинической формой следующих заболеваний:
 a) пиелонефрит;
 b) ГН;
 c) ТИН;
 d) ГН и ТИН;
 e) мембранозная нефропатия.
31. Нефритический синдром наблюдается при:
 a) диабетической нефропатии;
 b) амилоидозе;
 c) нефрите на фоне ревматоидного артрита;
 d) остром постстрептококковом нефрите;
 e) миеломной болезни.
32. В случае обнаружения низкого уровня С3 компонента комплемента при остром нефритическом синдроме можно предположить:
 a) IgA-нефропатию;
 b) постинфекционный нефрит;
 c) синдром Гудпасчера;
 d) микроскопический полиангиит;
 e) гранулематоз Вегенера.
33. Нефротический синдром характеризуется:
 a) массивной протеинурией, гипопротейнемией, гипоальбуминемией и выраженными отеками до степени анасарки;
 b) массивной протеинурией, гипопротейнемией, гипоальбуминемией, гиперлипидемией и выраженными отеками до степени анасарки;
 c) протеинурией, гипопротейнемией, гипоальбуминемией, гиперлипидемией;
 d) протеинурией, гематурией, гипопротейнемией, гипоальбуминемией, гиперлипидемией;

е) протеинурией различной степени выраженности, гипопропротеинемией, гипоальбуминемией, гиперлипидемией.

34. Первичные формы нефротического синдрома наблюдаются при:

- a) ФСГС;
- b) миеломной болезни;
- c) диабетической нефропатии;
- d) СКВ;
- e) микроскопическом полиангиите.

35. Какие формы ОПП отсутствуют:

- a) преренальное ОПП;
- b) ренальное ОПП;
- c) постренальное ОПП;
- d) обструктивное ОПП;
- e) олигурическое ОПП.

36. При каких заболеваниях может развиваться преренальное ОПП?

- a) ГН;
- b) прием иАПФ;
- c) ТИН;
- d) поликистозная болезнь почек;
- e) СКВ.

37. При каких заболеваниях может развиваться ренальное ОПП?

- a) поражение почек солями тяжелых металлов;
- b) ожоговая болезнь;
- c) цирроз печени;
- d) опухоль забрюшинного пространства;
- e) гипоальбуминемия.

38. При каких заболеваниях может развиваться постренальное ОПП?

- a) СКВ;
- b) длительное кровотечение;
- c) токсическое поражение почек;
- d) поликистозная болезнь почек;
- e) пиелонефрит.

39. Анемический синдром при ХПН характеризуется:

- a) головной болью;
- b) снижением гемоглобина;
- c) диспепсическими расстройствами;
- d) кожным зудом;
- e) раздражительностью.

40. Уремический синдром при ХПН характеризуется:

- a) диспепсическими расстройствами;
- b) кожным зудом;

с) синдромом энцефалопатии;

d) развитием язв ЖКТ;

e) синдромом энцефалопатии, кожным зудом, поражением ЖКТ.

Тестовые задания к главе IV

Укажите все правильные ответы:

1. Наиболее частые причины развития ХПН у детей:

- a) приобретенные заболевания почек;
- b) наследственные или врожденные заболевания почек.

2. По данным УЗИ почки визуализируются при:

- a) аутосомно-доминантном варианте поликистоза почек;
- b) аутосомно-рецессивном варианте поликистоза почек;
- c) медуллярной кистозной болезни;
- d) микрокистозе почек.

3. При микрокистозе почек развивается:

- a) нефритический синдром;
- b) нефротический синдром;
- c) изолированный мочевого синдром.

4. Фиброз печени характерен для:

- a) аутосомно-доминантного варианта поликистоза почек;
- b) аутосомно-рецессивного варианта поликистоза почек;
- c) медуллярной кистозной болезни;
- d) олигомеганефронии.

5. Наличие кист в корковом слое отмечается:

- a) при аутосомно-доминантном поликистозе;
- b) при нефронофтисе Фанкони;
- c) мультикистозе;
- d) губчатой почке.

6. Понятие нефроптоз предусматривает:

- a) расположение почек на уровне V поясничного позвонка;
- b) повышенную подвижность почек;
- c) расположение почек на уровне крестцового отдела;
- d) поворот почки вокруг своей оси.

7. Понятие аплазия почки предусматривает:

- a) отсутствие почки вследствие нефрэктомии;
- b) полное отсутствие одной из почек;
- c) редуцирование одной из почек;
- d) уменьшение почки в размерах с сохранением ее функциональной способности.

8. Простая гипоплазия почки предусматривает:
- а) малое количество нефронов, клубочков и увеличение соединительной ткани, расширенными канальцами;
 - б) эмбриональные клубочки с несформированной мезенхимальной тканью, часто с зонами хрящевой ткани;
 - в) недостаточное количество нефронов и чашечек при сохраненном их гистологическом строении.
9. ХПН на первом году жизни развивается при:
- а) аутосомно-доминантном варианте поликистоза почек;
 - б) аутосомно-рецессивном варианте поликистоза почек;
 - в) нефронофтисе Фанкони;
 - г) врожденном нефротическом синдроме финского типа;
 - д) олигомеганефронии.
10. К кистозным формам дисплазии относятся:
- а) финский тип врожденного нефротического синдрома;
 - б) олигомеганефрония;
 - в) гипопластическая дисплазия;
 - г) нефронофтис Фанкони.
11. Нарушение топики почек отмечается при:
- а) поясничной дистопии почки;
 - б) нефроптозе;
 - в) подковообразной почке;
 - г) тазовой дистопии почки.
12. Удвоение почки предполагает:
- а) наличие двух почек с одной из сторон;
 - б) наличие двух ЧЛС в одной почке;
 - в) наличие двух ЧЛС в одной почке с отхождением двух мочеточников;
 - г) наличие двух ЧЛС в одной почке с отхождением одного мочеточника.
13. Наличие АГ характерно для:
- а) пиеложктазии обеих почек;
 - б) олигомеганефронии;
 - в) аутосомно-рецессивного поликистоза почек;
 - г) простой гипоплазии почек.
14. Большие почки при рождении характерны для:
- а) аутосомно-рецессивного поликистоза почек;
 - б) нефронофтиса Фанкони;
 - в) гидронефроза почки;
 - г) олигомеганефронии.
15. Наличие кист в кортикальном слое отмечается при:
- а) нефронофтисе Фанкони;
 - б) аутосомно-рецессивном поликистозе почек;

- в) аутосомно-доминантном поликистозе почек;
- г) губчатой почке.

Тестовые задания к главе V

Укажите все правильные ответы:

1. У ребенка с гематурией для подтверждения диагноза наследственного нефрита важно выявить наличие у родственников всех симптомов, кроме:
 - а) тугоухости;
 - б) гематурии;
 - в) патологии зрения;
 - г) дисплазии тазобедренного сустава.
2. Какие лекарственные препараты применяют для профилактики прогрессирования наследственного нефрита у детей?
 - а) защищенные пенициллины;
 - б) циклоспорин А;
 - в) иАПФ;
 - г) преднизолон.
3. Болезнь тонких базальных мембран называется семейной доброкачественной гематурией, так как для нее:
 - а) не характерна макрогематурия;
 - б) не характерна протеинурия;
 - в) характерно редкое развитие ХПН;
 - г) не характерно снижение слуха.
4. Сочетание гематурии, снижения слуха с патологией зрения и снижения функций почек в юношеском и зрелом возрасте характерно для:
 - а) болезни тонких базальных мембран;
 - б) синдрома Альпорта;
 - в) пиелонефрита;
 - г) болезни де Тони–Дебре–Фанкони.
5. При развитии синдрома Гудпасчера после трансплантации почки больному с синдромом Альпорта вырабатываются антитела к:
 - а) коллагену IV типа;
 - б) эндотелию почечных капилляров;
 - в) подоцитам;
 - г) проксимальным канальцам нефрона.
6. Чаще всего прогрессирующее течение наследственного нефрита с развитием ХПН характерно для:
 - а) доминантного X-сцепленного типа наследования;
 - б) аутосомно-рецессивного типа наследования;
 - в) аутосомно-доминантного типа наследования;

7. Причина развития наследственного нефрита лежит в мутации одного из генов:

- a) COL4A5;
- b) COL4A4;
- c) COL4A3;
- d) всех перечисленных.

8. Укажите, какие клинические проявления характерны для острого постстрептококкового ГН:

- a) нефротический синдром;
- b) отеки и гипертония;
- c) остронефритический синдром.

9. Для стероидзависимой формы нефротического синдрома характерно:

- a) отсутствие терапевтического эффекта от терапии ГКС;
- b) часто рецидивирующее течение;
- c) больной нуждается в постоянной терапии ГКС в дозе 2 мг/кг;
- d) рецидив нефротического синдрома на фоне снижения терапии ГКС или спустя 2 нед. после отмены ГКС.

10. Иммунокомплексный механизм иммунного ответа наблюдается при:

- a) болезни малых изменений;
- b) мембранозном ГН;
- c) ФСГС.

11. Т-клеточный механизм иммунного ответа наблюдается при:

- a) мезангиопролиферативном ГН;
- b) остром постстрептококковом ГН;
- c) болезни малых изменений;
- d) мембранопротиферативном ГН.

12. Гипоонкотические отеки являются признаком:

- a) остронефритического синдрома;
- b) ФСГС;
- c) нефротического синдрома;
- d) IgA-нефропатии.

13. Для стероид-резистентной формы нефротического синдрома характерно:

- a) отсутствие терапевтического эффекта от терапии ГКС;
- b) часто рецидивирующее течение;
- c) отсутствие эффекта от терапии ГКС в течение 4 нед.;
- d) отсутствие эффекта от терапии ГКС в течение 8 нед..

14. Гипертензионный синдром всегда наблюдается при:

- a) нефротическом синдроме;
- b) мембранопротиферативном ГН;

- c) остронефритическом синдроме;
- d) быстро прогрессирующем ГН.

15. Снижение титра С3 компонента комплемента наблюдается при:

- a) мембранозном ГН;
- b) ФСГС;
- c) мембранопротиферативном ГН;
- d) IgA-нефропатии.

16. Рецидивирующая макрогематурия наиболее часто наблюдается при:

- a) болезни минимальных изменений;
- b) ФСГС;
- c) IgA-нефропатии;
- d) мембранозном ГН.

17. Развитие врожденного нефротического синдрома финского типа происходит вследствие мутации гена:

- a) подоцина;
- b) нефрина;
- c) WT1;
- d) полицистина.

18. Быстро прогрессирующее течение ГН характеризуется:

- a) формированием ХПН в течение 5 лет;
- b) формированием ХПН в течение 1 года;
- c) формированием ХПН в течение 3 мес.

19. Антикоагулянтами непрямого действия являются:

- a) курантил;
- b) гепарин;
- c) фраксипарин;
- d) тиклопидин;
- e) фенилин.

20. Какие препараты относятся к блокаторам кальциейрина?

- a) Сандимун-неорал;
- b) Майфортик;
- c) СеллСепт;
- d) Эндоксан.

21. В патогенетической терапии стероид-резистентной формы нефротического синдрома используют следующую схему терапии:

- a) ГКС + антиагреганты + антикоагулянты;
- b) ГКС + цитостатики + антикоагулянты;
- c) ГКС + цитостатики + антиагреганты + антикоагулянты;
- d) ГКС + цитостатики + диуретики.

22. Показанием к нефробиопсии при подозрении на синдром Альпорта является:

- a) снижение слуха;
- b) снижение функций почек;
- c) наличие протеинурии более 1 г/24 ч;
- d) случаи смерти от ХПН в семье.

23. Укажите, какие симптомы характерны для мочевого синдрома при ГН:

- a) лейкоцитурия;
- b) гликозурия;
- c) протеинурия;
- d) гематурия.

24. Биохимическими критериями активности ГН являются:

- a) гиперлипидемия;
- b) диспротеинемия;
- c) гипоальбуминемия;
- d) нарастание уровня креатинина.

25. Укажите, какой терапевтический эффект наблюдается при использовании иАПФ:

- a) гипотензивный;
- b) диуретический;
- c) противовоспалительный;
- d) гипопротеинурический.

Тестовые задания к главе VI

Укажите все правильные ответы:

1. Какие из перечисленных жалоб позволяют предположить наличие СКВ?

- a) лимфаденопатия;
- b) субфебрилитет;
- c) общая слабость, апатия;
- d) все вышеперечисленные.

2. Какие иммуногистохимические изменения характерны для люпус-нефрита?

- a) обнаружение линейного свечения Ig вдоль базальной мембраны;
- b) пауцииммунный нефрит;
- c) локальное свечение Ig.

3. Наиболее часто сочетание ГН с поражением ЖКТ отмечается при:

- a) СКВ;

- b) болезни Шенлейна–Геноха;
- c) гранулематозном полиангиите.

4. Укажите, какая из перечисленных жалоб позволяет предположить капилляротоксический нефрит:

- a) стойкая гематурия;
- b) транзиторная гематурия и лейкоцитурия;
- c) рецидивирующая лейкоцитурия.

5. Гепатоспленомегалия характерна для нефрита при:

- a) болезни Шенлейна–Геноха;
- b) гранулематозном полиангиите;
- c) СКВ.

6. Развитие быстропрогрессирующего нефрита возможно только при:

- a) СКВ;
- b) геморрагическом васкулите;
- c) гранулематозном полиангиите;
- d) всех вышеперечисленных заболеваний.

7. Для лечения амилоидоза колхицин назначают в дозе:

- a) 20–30 мг/сут.;
- b) 10 мг/сут.;
- c) до 2 мг/сут.;
- d) 0,5–1 мг/сут.;
- e) назначение колхицина бесполезно.

8. Назовите заболевание, встречающееся у мальчиков и характеризующееся гематурией в сочетании с кожными высыпаниями и абдоминалгиями:

- a) геморрагический васкулит;
- b) узелковый периартериит;
- c) СКВ;
- d) острый нефрит.

9. Какие заболевания наиболее часто осложняются амилоидозом?

- a) ревматоидный артрит;
- b) болезнь Бехтерева;
- c) бронхоэктатическая болезнь;
- d) все ответы правильны;
- e) ни один ответ не правилен.

10. Сочетание синдрома злокачественной гипертонии с прогрессирующим снижением функции почек и асимметричным полиневритом характерно для:

- a) геморрагического васкулита;
- b) СКВ;
- c) узелкового периартериита;
- d) микроскопического полиангиита.

11. Какой из вариантов поражения почек является не типичным для СД?
- хронический пиелонефрит;
 - интракапиллярный гломерулосклероз;
 - острая уратная блокада;
 - сосочковый некроз.
12. Какими лекарственными препаратами проводят лечение диабетической нефропатии?
- цитостатиками;
 - ГКС;
 - иАПФ;
 - высокобелковой диетой.
13. Какие положения, касающиеся диализного амилоидоза, верны?
- развивается через 10 лет и более от начала лечения гемодиализом;
 - белком-предшественником является β_2 -микроглобулин;
 - характеризуется поражением костей, сосудов;
 - все вышеперечисленные.
14. У ребенка после длительного течения остеомиелита появились гепатоспленомегалия и нефротический синдром. Какое заболевание развилось у пациента?
- СКВ;
 - периодическая болезнь;
 - синдром Гудпасчера;
 - вторичный амилоидоз.
15. Характерным признаком узелкового периартериита является:
- похудение свыше 4 кг в течение месяца;
 - гепатоспленомегалия;
 - лимфаденопатия;
 - наличие рАНЦА.
16. Полинейропатия характерна для:
- геморрагического васкулита;
 - СКВ;
 - гранулематозного полиангиита;
 - узелкового периартериита;
 - микроскопического полиангиита.
17. Какие лабораторные признаки являются строго специфичными для СКВ?
- повышение СОЭ;
 - лейкопения;
 - лейкоцитоз;
 - тромбоцитоз;
 - тромбоцитопения;

- повышение титра АНЦА;
 - повышение титра анти-ДНК.
18. Появление таких симптомов, как кашель и гематурия с протеинурией, характерно для:
- гранулематозного полиангиита;
 - геморрагического васкулита;
 - стрептококковой пневмонии;
 - синдрома Гудпасчера;
 - всех вышеперечисленных заболеваний.
19. Выберите патогномичные маркеры СКВ:
- гепатоспленомегалия;
 - фебрилитет неясной этиологии;
 - симметричная сыпь на голенях;
 - миалгия;
 - фотосенсибилизация.
20. У мальчика, наблюдающегося с диагнозом бронхиальная астма, появилась сыпь и миалгия. Какие маркеры необходимо выявить у ребенка для постановки диагноза синдрома Черджа–Строс?
- эозинофилия;
 - полинейропатия;
 - болевого абдоминальный синдром;
 - миалгия;
 - сыпь на ногах.
21. При развитии быстро прогрессирующего нефрита при люпус-нефрите следует использовать следующие лекарственные препараты:
- преднизолон 1 мг/кг/сут.;
 - преднизолон 2 мг/кг/сут. + в/в метилпреднизолон в дозе 1000 мг №3–6;
 - циклофосфамид *per os* 2,5 мг/кг/сут.;
 - в/в циклофосфамид 15–20 мг/кг №1 в 2–4 нед.;
 - хлорамбуцил 0,15–0,3 мг/кг/сут.
22. Ритуксимаб эффективен при следующих заболеваниях:
- микроскопическом полиангиите;
 - СКВ;
 - болезни Шенлейна–Геноха;
 - диабетической нефропатии;
 - синдроме Гудпасчера;
 - вторичном амилоидозе почек.
23. Малоиммунный ГН наблюдается при:
- диабетической нефропатии;
 - СКВ;
 - гранулематозном полиангиите;

- d) микроскопическом полиангиите;
- e) узелковом периартериите.

24. У мальчика 13 лет с нефротическим синдромом отмечаются: массовые показатели соответствуют 8-летнему ребенку, гепатоспленомегалия, субфебрилитет, кольцевидная эритема. Какой диагноз вы заподозрите?

- a) СКВ;
- b) диабетическая нефропатия;
- c) вторичный амилоидоз;
- d) синдром Макла–Уэльса.

25. Препаратом выбора при амилоидозе почек при аутовоспалительных заболеваниях является:

- a) циклоспорин А;
- b) микофенолата мофетил;
- c) преднизолон;
- d) анакинра;
- e) ритуксимаб.

26. Этиологией типичного ГУСа является:

- a) *E. coli*;
- b) стафилококк;
- c) стрептококк;
- d) *Shigella*.

27. Этиологией атипичного ГУСа является:

- a) стафилококк;
- b) стрептококк;
- c) недостаточность ADAMTS13;
- d) наличие антител к Н фактору;
- e) мутация гена MCP.

28. Плазмаферез как метод лечения эффективен при:

- a) типичном ГУСе;
- b) атипичном ГУСе, обусловленном мутацией гена Н фактора;
- c) атипичном ГУСе, обусловленном наличием антител к Н фактору;
- d) ТТП;
- e) ТТП, обусловленной наличием антител к ADAMTS13.

29. У больного с олигурией при морфологическом исследовании почки выявлена тромботическая микроангиопатия. Для каких заболеваний характерен данный морфологический диагноз?

- a) ХГН;
- b) диабетическая нефропатия;
- c) ТТП;
- d) ДВС-синдром.

30. Верно ли утверждение, что для инфекционного ГУСа всегда характерна диарея?

- a) да;
- b) нет.

Тестовые задания к главе VII

Укажите все правильные ответы

1. При некоторых отравлениях глюкоза появляется в моче, несмотря на ее нормальный уровень в крови. Точкой приложения данных токсических веществ являются:

- a) клубочки;
- b) проксимальные канальцы;
- c) петли Генле;
- d) дистальные канальцы;
- e) собирательные трубочки.

2. Среди НПВС нефротоксичностью обладают:

- a) ацетилсалициловая кислота;
- b) диклофенак;
- c) парацетамол;
- d) ибупрофен;
- e) все НПВС.

3. ТИН – это:

- a) поражение канальцев и интерстиция почки бактериальной этиологии;
- b) поражение канальцев и интерстиция почки абактериальной этиологии;
- c) поражение канальцев и интерстиция почки любой этиологии;
- d) поражение интерстиция почки бактериальной этиологии.

4. При ТИН относительная плотность мочи:

- a) чаще всего снижена;
- b) чаще всего повышена;
- c) чаще всего не изменена.

5. В терапии ТИН ГКС:

- a) никогда не назначаются;
- b) всегда назначаются;
- c) могут назначаться, преимущественно короткими курсами;
- d) могут назначаться, преимущественно длительными курсами.

6. При поражении проксимальных канальцев протеинурия:

- a) никогда не выявляется;
- b) может выявляться умеренная;
- c) может выявляться массивная.

7. Риск развития ТИН лекарственного генеза значительно возрастает:
- через 3 дня от начала приема препарата;
 - через 7 дней от начала приема препарата;
 - через 10 дней от начала приема препарата;
 - не зависит от длительности приема.
8. Для установления окончательного диагноза хронического ТИН проведение биопсии почки:
- необходимо;
 - не является необходимым;
 - зависит от этиологии ТИНа;
 - необходимо только при идиопатическом ТИН.
9. Среди диуретиков нефротоксичными являются:
- калийсберегающие;
 - петлевые;
 - осмотические.
10. Причиной развития ТИН с увеитом является:
- вирусная инфекция;
 - бактериальная инфекция;
 - паразиты;
 - лекарства;
 - причина не установлена.
11. При нарушении обмена пуринов поражение почек обусловлено избыточным поступлением в почки:
- оксалатов;
 - уратов;
 - цистина;
 - триптофана;
 - метионина.
12. Диета при гипероксалурии:
- капустно-картофельная;
 - фруктово-ягодная;
 - молочная;
 - бессолевая.
13. При гипероксалурии исключают продукты, содержащие:
- пурины;
 - аскорбиновую кислоту;
 - триптофан;
 - метионин;
 - хлорид натрия.
14. Мочекислый диатез новорожденного является:
- врожденной патологией;

- приобретенной патологией;
 - транзиторным состоянием;
 - вариантом некроза почечной ткани на фоне нарушения кровоснабжения.
15. Суточная экскреция оксалатов с мочой у детей составляет (мг/кг/сут.) до:
- 1;
 - 10;
 - 20;
 - 30;
 - 40.
16. Суточная экскреция мочевой кислоты у детей в возрасте от 1 до 6 лет составляет (мг/сут.) до:
- 100;
 - 120–350;
 - 400–1000;
 - 900–1200.
17. Растворимость уратов повышается при:
- кислых значениях pH мочи;
 - щелочных значениях pH мочи;
 - не зависит от pH.
18. Растворимость фосфатов повышается при:
- кислых значениях pH мочи;
 - щелочных значениях pH мочи;
 - не зависит от pH.
19. Почечный несахарный диабет является следствием понижения чувствительности клеток эпителия собирательных трубочек к:
- альдостерону;
 - вазопрессину;
 - паратгормону.
20. Синдром АГ при синдроме Лиддла обусловлен:
- активацией РААС;
 - увеличением ОЦК;
 - вазоконстрикцией сосудов.
21. Удельный вес мочи при почечном несахарном диабете колеблется в пределах:
- 1010–1011;
 - 1003–1005;
 - 1005–1011.
22. Причиной развития почечного солевого диабета является:
- низкая чувствительность к альдостерону;

- b) повышенная чувствительность к паратгормону;
- c) сниженная чувствительность к АДГ;
- d) повышенная чувствительность к альдостерону;
- e) сниженная чувствительность к паратгормону.

23. Основным принципом лечения почечного солевого диабета является введение:

- a) вазопрессина;
- b) альдостерона;
- c) натрия хлорида;
- d) гипотиазида;
- e) глюкозы.

24. При болезни де Тони–Дебре–Фанкони имеется:

- a) снижение реабсорбции аминокислот, глюкозы, фосфатов из проксимальных канальцев;
- b) нарушенное кишечное всасывание;
- c) повышенная чувствительность эпителия почечных канальцев к паратгормону;
- d) незрелость ферментов печени.

25. При почечном тубулярном ацидозе имеется:

- a) нарушенное кишечное всасывание;
- b) снижение реабсорбции аминокислот, глюкозы, фосфатов из проксимальных канальцев;
- c) незрелость ферментов печени;
- d) снижение реабсорбции бикарбонатов, неспособность снижать рН мочи и ограничение транспорта ионов H.

26. При витамин D-зависимом рахите имеется:

- a) повышенная чувствительность эпителия почечных канальцев к паратгормону;
- b) нарушение образования в почках 1,25-дигидроксиголекальциферола;
- c) недостаточное поступление витамина D в организм ребенка;
- d) снижение реабсорбции аминокислот, глюкозы, фосфатов из проксимальных канальцев.

27. У мальчика в возрасте 1 год 3 мес. появилась деформация ног. Предположите диагноз:

- a) синдром де Тони–Дебре–Фанкони;
- b) D-зависимый рахит;
- c) фосфат-диабет.

28. Для синдрома Барттера характерны:

- a) гиперкалиемия;
- b) гипонатриемия;
- c) гиперальдостеронизм;
- d) гипокалиемия.

29. Наличие гипохлоремии, гипокалиемии, гипонатриемии, гипомагниемии, алкалоза предполагает диагноз:

- a) синдром Барттера;
- b) синдром Лиддла;
- c) синдром де Тони–Дебре–Фанкони;
- d) синдром Гительмана.

30. Для поражения дистальных канальцев характерны:

- a) гликозурия;
- b) гипостенурия;
- c) аминоацидурия;
- d) снижение экскреции аммиака;
- e) массивная протеинурия;
- f) калийурия.

Тестовые задания к главе VIII

Укажите все правильные ответы:

1. Для мочевого синдрома при хроническом пиелонефрите характерны:

- a) лейкоцитурия;
- b) протеинурия;
- c) гематурия;
- d) гиперстенурия;
- e) цилиндрурия.

2. Какая степень бактериурии считается истинной:

- a) 1000 микробных тел в 1 мл мочи;
- b) 500 микробных тел в 1 мл мочи;
- c) 10 000 микробных тел в 1 мл мочи;
- d) 100 000 микробных тел в 1 мл мочи;
- e) 500 000 микробных тел в 1 мл мочи.

3. Выберите наименее нефротоксичные антибактериальные средства:

- a) aminopenicillины;
- b) карбапенемы;
- c) сульфаниламидные препараты;
- d) аминогликозиды;
- e) тетрациклины.

4. Для какой нозологии характерны следующие изменения на урограммах: асимметрия поражения, расширение чашечек, лоханки и верхней трети мочеточника?

- a) ОГН;
- b) ХГН;
- c) хронического пиелонефрита;

- d) мочекаменной болезни;
 - e) амилоидоза почек.
5. Для острого пиелонефрита справедливо:
- a) выраженная гематурия, эритроцитарные цилиндры;
 - b) двухсторонняя боль в поясничной области;
 - c) диспепсический синдром;
 - d) выраженная протеинурия;
 - e) начало заболевания характеризуется односторонней болью в поясничной области, высокой лихорадкой с ознобами, тошнотой, рвотой.
6. Основу противорецидивного лечения хронического пиелонефрита составляют:
- a) диуретики;
 - b) антиагреганты;
 - c) НПВС;
 - d) антибактериальные препараты, сменяющиеся каждый месяц;
 - e) Допегит.
7. Нефросклероз при хроническом пиелонефрите чаще:
- a) симметричен;
 - b) асимметричен;
 - c) сопровождается повышением экзогенности паренхимы;
 - d) сопровождается гидронефротической трансформацией почек;
 - e) сопровождается увеличением размеров почек и повышением экзогенности почечного синуса.
8. Какой препарат не относится к группе хинолоновых?
- a) Невиграмон;
 - b) Абактал;
 - c) Фурагин;
 - d) Ципробай;
 - e) Палин.
9. Наиболее частый путь проникновения инфекции в почки:
- a) гематогенный;
 - b) лимфогенный;
 - c) уриногенный;
 - d) воздушно-капельный;
 - e) контактный.
10. Назовите наиболее часто встречающийся возбудитель хронического пиелонефрита:
- a) протей;
 - b) стафилококк;
 - c) клебсиелла;
 - d) кишечная палочка;
 - e) микоплазмы.

11. Для обострения хронического пиелонефрита характерны все клинические синдромы, исключая:
- a) АГ;
 - b) интоксикацию;
 - c) дизурические явления;
 - d) нефротический синдром;
 - e) мочевого синдром (лейкоцитурия, бактериурия).
12. При пиелонефрите поражается:
- a) слизистая оболочка мочевого пузыря;
 - b) кровеносная и лимфатическая система почек;
 - c) ЧЛС, канальцы и интерстиций;
 - d) клубочек.
13. При высокой активности инфекционно-воспалительного процесса в почках возможно проведение только:
- a) урографии;
 - b) цистографии;
 - c) УЗИ почек;
 - d) радиоизотопного исследования почек;
 - e) ангиографии.
14. Для пиелонефрита характерны:
- a) симптомы интоксикации;
 - b) повышение температуры;
 - c) боли при мочеиспускании;
 - d) боли в поясничной области;
 - e) отеки.
15. Для цистита характерны:
- a) гипертермия;
 - b) боли при мочеиспускании;
 - c) боли в поясничной области;
 - d) лейкоцитурия;
 - e) бактериурия.
16. Длительность назначения антибиотиков детям с циститом:
- a) 5 дней;
 - b) 7 дней;
 - c) 10 дней;
 - d) 14 дней.
17. Сколько степеней ПМР существует?
- a) три;
 - b) четыре;
 - c) пять;
 - d) одна.

18. Верно ли утверждение, что склерозирование почечной ткани при рефлюкс-нефропатии возможно только при наличии инфекционного агента?

- a) да;
- b) нет.

19. Основным методом диагностики ПМР является:

- a) УЗИ почек и мочевого пузыря;
- b) внутривенная урография;
- c) микционная цистография;
- d) гистологическое исследование стенок мочеточника и мочевого пузыря.

20. Основными методами диагностики рефлюкс-нефропатии является:

- a) УЗИ и доплерографическое исследование почек;
- b) гистологическое исследование почечной ткани;
- c) ангиография;
- d) внутривенная урография;
- e) статическая реносцинтиграфия;
- f) динамическая реносцинтиграфия.

21. Степень ПМР, при которой наблюдается уретерогидронефроз:

- a) III;
- b) II;
- c) V;
- d) IV.

22. Функциональное исследование мочевого пузыря проводится при:

- a) цистите;
- b) пиелонефрите;
- c) НДМП.

23. Постуральный мочевой пузырь – это:

- a) усиление позыва на мочеиспускание в горизонтальном положении тела;
- b) клинические проявления НДМП в вертикальном положении тела;
- c) клинические проявления НДМП в горизонтальном положении тела.

24. Для гиперактивного мочевого пузыря характерно:

- a) парадоксальное недержание мочи;
- b) поллакиурия;
- c) ослабление или отсутствие позыва на мочеиспускание;
- d) остаточная моча;
- e) стремительный характер мочеиспусканий.

25. Для гипоактивного мочевого пузыря характерно:

- a) сниженный тонус мочевого пузыря;
- b) частые мочеиспускания маленькими порциями;
- c) императивные позывы;

- d) увеличенный объем мочевого пузыря;
- e) отсутствие остаточной мочи.

Тестовые задания к главе IX

Укажите все правильные ответы:

1. Самой частой причиной развития ОПН у детей раннего возраста является:

- a) ГН;
- b) пиелонефрит;
- c) ГУС;
- d) отравление.

2. Проба с водной нагрузкой эффективна при:

- a) преренальной ОПН;
- b) ренальной ОПН;
- c) ХПН.

3. При ГУС развивается ОПН:

- a) преренальная;
- b) ренальная;
- c) обструктивная.

4. Индекс ПН используется для дифференциальной диагностики:

- a) ОПН и ХПН;
- b) преренальной и ренальной ОПН;
- c) парциальной и тотальной ХПН.

5. Острая задержка мочи – это:

- a) отсутствие мочи в связи с уменьшением фильтрации;
- b) отсутствие мочи в связи с поражением канальцевого аппарата;
- c) нарушение выделения мочи из мочевого пузыря.

6. ОПН – это:

- a) острое, потенциально обратимое нарушение регулируемых почками параметров гомеостаза;
- b) иммуновоспалительный процесс в клубочках с развитием эпителиальных полулуний;
- c) острое нарушение кальциево-фосфорного равновесия.

7. Обязательный признак ОПН – это:

- a) снижение диуреза и возникновение отеков;
- b) повышение мочевины и креатинина;
- c) повышение калия сыворотки;
- d) возникновение метаболического ацидоза.

8. Преренальная ОПН – это:

а) развитие ОПН вследствие заболевания, исходно поражающего не почки;

б) развитие ОПН вследствие снижения перфузии почек.

9. Ренальная ОПН – это:

а) развитие ОПН вследствие снижения перфузии почек;

б) поражение паренхимы почки;

в) поражение канальцевого аппарата почек.

10. Постренальную ОПН вызывают следующие причины:

а) острая уратная нефропатия;

б) острый нефрит;

в) обструкция нижних мочевых путей;

г) прием анальгетиков.

11. Угрожаемым по развитию ОПН в первую очередь является:

а) пациент с СД и кетоацидотической комой;

б) пациент с врожденным пороком сердца и сердечной недостаточностью;

в) пациент с лейкозом, получающий полихимиотерапию;

г) пациент с быстро прогрессирующим ГН;

д) все вышеуказанные пациенты.

12. Назначение иАПФ может привести к дальнейшему ухудшению функции почек при:

а) поражении клубочков;

б) поражении канальцев;

в) патологии собирательной системы;

г) двустороннем стенозе почечных артерий.

13. Какой из нижеперечисленных факторов не играет существенной роли в патогенезе олигоанурии при ОПН?

а) усиление синтеза ренина почками;

б) обтурация канальцев почек цилиндрами;

в) увеличение клубочковой фильтрации;

г) уменьшение эффективного фильтрационного давления;

д) отек почечной паренхимы.

14. Что неправильно в отношении ОПН у детей?

а) часто имеет прerenальные причины;

б) приоритетным является проведение перитонеального диализа;

в) ОПН всегда сопровождается олигоанурией;

г) частые причины ОПН – шок, отравления, дегидратация, инфекции;

д) наиболее опасна гиперкалиемия.

15. Ренальная олигоанурия развивается при:

а) острой сосудистой недостаточности;

б) некрозе канальцев почек;

в) остром отравлении солями тяжелых металлов;

г) сужении мочеточника;

д) мочекаменной болезни.

16. Ренальную ОПН вызывают следующие причины:

а) ГН;

б) гемоглобинурия при гемолитической анемии;

в) острая длительная атония мочевого пузыря;

г) нефротический криз;

д) лекарственное повреждение почек.

17. Прerenальной причиной ОПН является:

а) острое поражение паренхимы почек;

б) обструкция мочевыводящих путей;

в) шок;

г) тромбоз и эмболия почечных артерий;

д) синдром раздавливания.

18. Прerenальную ОПН вызывают следующие причины:

а) уменьшение внутрисосудистого объема;

б) снижение сердечного выброса;

в) токсический тубулонекроз;

г) системная вазодилатация;

д) почечная вазодилатация;

е) ГН.

19. При ОПН различают стадии:

а) начальную;

б) олигоанурическую;

в) терминальную;

г) полиурическую;

д) восстановления.

20. Показаниями к гемодиализу при ОПН являются:

а) снижение СКФ;

б) азотемия;

в) гипокальциемия;

г) гиперкалиемия;

д) анурия.

21. Для гиперкалиемии характерны:

а) парестезии, мышечная слабость;

б) тахикардия;

в) брадикардия;

г) низкий зубец Т на ЭКГ;

д) высокий острый зубец Т на ЭКГ.

22. Какие гомеостатические параметры регулирует почка?

- a) ОЦК;
- b) уровень гликемии;
- c) кислотно-основное равновесие;
- d) электролитный баланс;
- e) постоянство белкового состава крови;
- f) уровень азотистых шлаков.

23. Морфологическим субстратом ОПН являются:

- a) тубулонекроз и тубулорексис;
- b) отек и инфильтрация интерстициальной ткани;
- c) мезангиопролиферативный ГН;
- d) утолщение базальной мембраны клубочков.

24. Какие показатели крови необходимо оценивать при ОПН?

- a) уровень креатинина;
- b) уровень калия;
- c) уровень холестерина;
- d) уровень трансаминаз;
- e) уровень общего белка;
- f) кислотно-основное состояние.

25. Основные причины развития анемии при ОПН:

- a) снижение уровня эритропоэтина;
- b) укорочение жизни эритроцитов;
- c) гипоплазия красного костного мозга;
- d) снижение уровня сывороточного железа.

Тестовые задания к главе X

Укажите все правильные ответы:

1. Какова СКФ при ХБП I стадии?

- a) >90 мл/мин;
- b) 60–89 мл/мин;
- c) 30–59 мл/мин;
- d) 15–29 мл/мин;
- e) <15 мл/мин.

2. Какова СКФ при ХБП II стадии?

- a) >90 мл/мин;
- b) 60–89 мл/мин;
- c) 30–59 мл/мин;
- d) 15–29 мл/мин;
- e) <15 мл/мин.

3. Какова СКФ при ХБП III стадии?

- a) >90 мл/мин;

- b) 60–89 мл/мин;
- c) 30–59 мл/мин;
- d) 15–29 мл/мин;
- e) <15 мл/мин.

4. Какова СКФ при ХБП IV стадии?

- a) >90 мл/мин;
- b) 60–89 мл/мин;
- c) 30–59 мл/мин;
- d) 15–29 мл/мин;
- e) <15 мл/мин.

5. Какова СКФ при ХБП V стадии?

- a) >90 мл/мин;
- b) 60–89 мл/мин;
- c) 30–59 мл/мин;
- d) 15–29 мл/мин;
- e) <15 мл/мин.

6. Анемия при ХБП развивается вследствие:

- a) потери эритроцитов с мочой;
- b) недостатка витаминов;
- c) разрушения эритроцитов;
- d) дефицита эритропоэтина.

7. Факторами прогрессирования ХБП является все, кроме:

- a) АГ;
- b) снижения массы действующих нефронов более чем на 50%;
- c) длительного приема иАПФ;
- d) гиперлипидемии.

8. В зависимости от какого показателя определяется стадия ХБП?

- a) креатинин крови;
- b) мочевины крови;
- c) креатинин мочи;
- d) СКФ.

9. Наиболее частые причины развития ХПН у детей:

- a) приобретенные;
- b) наследственные, врожденные.

10. При ХПН нарушается функция следующих отделов нефрона:

- a) канальцев;
- b) клубочков;
- c) одновременно клубочков и канальцев.

11. ХБП диагностируется при длительности течения почечного заболевания:

- a) более 3 мес.;

- b) более 6 мес.;
- c) более 12 мес.

12. К развитию ХПН может привести:

- a) ХГН;
- b) поликистоз почек;
- c) сепсис;
- d) острый пиелонефрит;
- e) СКВ.

13. Консервативное лечение ХБП включает в себя:

- a) гипотензивную терапию;
- b) коррекцию анемии;
- c) коррекцию гиперфосфатемии;
- d) коррекцию гиперпаратиреоза;
- e) заместительную почечную терапию.

14. Что включает в себя понятие заместительная почечная терапия?

- a) гемодиализ;
- b) перитонеальный диализ;
- c) плазмаферез;
- d) трансплантацию почки.

15. При наличии какого процента неработающих нефронов отмечается повышение креатинина в крови?

- a) 25%;
- b) 30%;
- c) 50%;
- d) 70%.

16. Дифференциальную диагностику ХБП проводят с:

- a) гипофизарным несахарным диабетом;
- b) анемией неясной этиологии;
- c) гипофизарным нанизмом;
- d) ОПН.

17. К основным синдромам ХБП относятся:

- a) остео дистрофия;
- b) метаболический ацидоз;
- c) ГУС;
- d) АГ;
- e) дизурический синдром.

18. К причинам задержки роста при ХБП относятся:

- a) недостаточная секреция гормона роста;
- b) недостаток белка и калорий в пище;
- c) ацидоз;
- d) алкалоз;

- e) почечная анемия;
- f) остеопения и остеопороз.

19. Какие изменения характерны для почечной остео дистрофии?

- a) повышение в крови концентрации $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$;
- b) снижение в крови концентрации $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$;
- c) гиперкальциемия;
- d) гипокальциемия;
- e) гипофосфатемия.

20. К уремическим токсинам относятся:

- a) мочевины;
- b) креатинин;
- c) холестерин;
- d) паратгормон.

21. Какие изменения характерны для начальных стадий ХБП?

- a) полиурия;
- b) олигурия;
- c) странгурия;
- d) поллакиурия;
- e) никтурия.

22. Какие способы коррекции анемии используются у пациентов с ХБП?

- a) препараты железа;
- b) ГКС;
- c) препараты эритропоэтина;
- d) фолиевая кислота;
- e) трансплантация костного мозга.

23. Какие способы коррекции фосфорно-кальциевых нарушений используются у пациентов с ХБП?

- a) назначение препаратов фосфора;
- b) назначение препаратов кальция;
- c) назначение фосфор-связывающих препаратов;
- d) назначение активных форм витамина D_3 .

24. Какие способы коррекции гиперпаратиреоза используются у пациентов с ХБП?

- a) назначение препаратов кальция;
- b) назначение кальцимитетиков;
- c) назначение препаратов фосфора;
- d) паратиреоидэктомия.

25. Что является показанием к началу заместительной почечной терапии у пациентов с ХБП?

- a) полиурия;
- b) СКФ <15 мл/мин/1,73 м²;

- с) проявление симптомов и осложнений уремии;
 д) гипокалиемия <3 ммоль/л.

Эталоны ответов на тестовые задания

К главе I

1 b	2 b	3 c	4 a, d, e	5 a, c
6 a, b	7 a, d, e	8 d	9 b	10 b
11 c	12 a	13 b	14 d	15 b
16 e	17 c	18 e	19 a	20 a
21 c	22 d	23 a	24 e	25 d

К главе II

1 d	2 c	3 d	4 c	5 c
6 c	7 b	8 c	9 c	10 d
11 b	12 c	13 c	14 d	15 d
16 d	17 c	18 a	19 a	20 c
21 c	22 c	23 a	24 a, c	25 a
26 b	27 d			

К главе III

1 b	2 a	3 a	4 c	5 b, d
6 a	7 d	8 c	9 b	10 e
11 c	12 e	13 c	14 c	15 c
16 a, b, d	17 b	18 d	19 c	20 a
21 d	22 b	23 d	24 c	25 d
26 c	27 d	28 c	29 b	30 d
31 d	32 b	33 b	34 a	35 d
36 b	37 a	38 d	39 b	40 e

К главе IV

1 b	2 a	3 b	4 b	5 b
6 b	7 c	8 c	9 b, d	10 a, d
11 a, d	12	13 b, c	14 a, c	15 a, b, c

К главе V

1 d	2 c	3 c, d	4 b	5 a
6	7 d	8 c	9 b, d	10 b
11 c	12 c	13 d	14 c, d	15 c, d
16 c	17 b	18 c	19 e	20 a
21 c	22 a, d	23 c, d	24 b, d	25 a, d

К главе VI

1 d	2 c	3 b	4 a	5 c
6 d	7 c	8 a	9 d	10 c
11 b	12 c	13 b	14 d	15 a
16 c, d, e	17 a, b, e, g	18 a, c, d	19 a, b, e	20 a, b
21 b	22 b, c, e	23 c, d	24 d	25 d
26 a, d	27 d, e	28 e	29 c, d	30 b

К главе VII

1 b	2 e	3 c	4 a	5 c
6 b	7 d	8 d	9 b	10 e
11 b	12 a	13 b, e	14 d	15 a
16 b	17 b	18 c	19 b	20 b
21 b	22 a	23 c	24 a	25 d
26 b	27 c	28 b, c, d	29 d	30 d, f

К главе VIII

1 a, b	2 d	3 a	4 c	5 e
6 d	7 b, c	8 b, c, e	9 c	10 d
11 d	12 c	13 c	14 a, b, d	15 b, d, e
16 c	17 c	18 b	19 c	20 b, d, e
21 c	22 c	23 b	24 a, b	25 a, d

К главе IX

1 c	2 a	3 b	4 b	5 c
6 a	7 b	8 b	9 b, c	10 a, c
11 e	12 d	13 c, e	14 c	15 b, c
16 a, b, e	17 c	18 a, b, d	19 a, b, d, e	20 d
21 a, b, e	22 a, c, d, e, f	23 a	24 a, b	25 a

К главе X

1 a	2 b	3 c	4 d	5 e
6 d	7 c	8 d	9 b	10 c
11 a	12 a, b, e	13 a, b, c	14 a, b, d	15 d
16 a, d	17 a, b, d	18 c, f	19 b, d	20 a, b, d
21 a, e	22 a, c	23 b, c, d	24 a, b, d	25 b, c

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Е.Ф., Ларионова В.И., Савенкова Н.Д. Аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный поликистоз почек // Нефрология. – 2004. – №8. – С. 7–13.
2. Арутюнян С.С., Савенкова Н.Д., Ларионова В.И. Аутосомно-доминантный поликистоз почек у взрослых и детей // Нефрология. – 2010. – №14. – С. 58–67.
3. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. – М.: Медицина, 1988. – 528 с.
4. Даминова М.А., Сафина А.И., Хамзина Г.А. Новое в классификации и диагностике острого повреждения почек у новорожденных // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, №6. – С. 62–70.
5. Детская нефрология / Под ред. Н.Сигела. – М.: Практика, 2006. – 336 с.
6. Ермоленко В.М., Батэрдэнэ С. Аутосомно-доминантная болезнь почек: новые патогенетические и терапевтические аспекты // Нефрология и диализ. – 2008. – №2. – С. 111–122.
7. Ермоленко В.М., Николаев А.Ю. Острая почечная недостаточность: руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 240 с.
8. Ермоленко Е.М. Острая почечная недостаточность / В кн.: «Нефрология». Под ред. И.Е.Тареевой. – М.: Медицина, 2000. – С. 580–595.
9. Зверев Д.В. Фармакотерапия и диететика при острой почечной недостаточности / В кн.: «Нефрология». Под ред. М.С.Игнатовой. – М.: Медпрактика, 2003. – Т. 3. – С. 37–44.
10. Зверев Д.В., Чугунова О.Л. Острая почечная недостаточность / В кн.: «Лекции по педиатрии». – Т. 6. Нефрология. – М.: РГМУ, 2006. – 312 с.
11. Зверев Д.В., Теблоева Л.Т. Почечная недостаточность / В кн.: «Нефрология детского возраста». Под ред. В.А.Табалина, С.В.Бельмера, И.М.Османова. – М.: Медпрактика, 2005. – С. 539–580.
12. Зверев Д.В., Эмирова Х.М., Абасеева Т.Ю. Острая почечная недостаточность / В кн.: «Фармакотерапия детских болезней». Под ред. А.Д.Царегородцева. – М.: МИА, 2010. – С. 840–859.
13. Игнатова М.С. Проблемы нефрологии детского возраста на современном этапе развития // Нефрология и диализ. – 2011. – №13(2). – С. 66–75.
14. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Детская нефрология. – Л.: Медицина, 1989. – 456 с.
15. Игнатова М.С., Коровина Н.А. Диагностика и лечение нефропатий у детей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 332 с.
16. Клембовский А.И. Анатомио-гистологическая характеристика почек у детей / В кн.: «Детская нефрология». Под ред. М.С.Игнатовой, Ю.Е.Вельтищева. – Л.: Медицина, 1989. – С. 27–59.
17. Козловская Л.В. Тромботические микроангиопатии – тромботическая микроангиопатическая пурпура и гемолитико-уремический синдром / В кн.: «Нефрология». Под ред. И.Е.Тареевой. – М.: Медицина, 2000. – С. 308–314.

18. Лойманн Э., Цыгин А.Н., Саркисян А.А. Детская нефрология: практическое руководство. – М.: Литтерра, 2010. – С. 184–193.
19. Молчанова М.С., Петросян Э.К., Казымова С.Э., Молчанова Е.А. Анализ нарушения роста и веса у детей с хронической болезнью почек II–V стадий в России по данным Российского регистра детей с ХПН // Клиническая нефрология. – 2012. – №4. – С. 26–30.
20. Молчанова М.С., Петросян Э.К., Панкратенко Т.Е. и др. Опыт применения цинакальцета у детей с хронической болезнью почек 5-й стадии // Клиническая нефрология. – 2012. – №4. – С. 45–49.
21. Наточин Ю.В. Клиническая физиология почек у детей / В кн.: «Клиническая нефрология детского возраста». Под ред. А.В.Папаяна, Н.Д.Савенковой. – СПб.: Левша, 2008. – С. 19–56.
22. Наумова В.И., Папаян А.В. Почечная недостаточность у детей. – Л.: Медицина, 1991. – 288 с.
23. Нефрология: учебное пособие для послевузовского образования / Под ред. Е.М.Шилова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 688 с.
24. Новое в классификации и диагностике острого повреждения почек у новорожденных [Электронный ресурс]: <http://cyberleninka.ru/article/n/novoe-v-klassifikatsii-i-diagnostike-ostrogo-povrezhdeniya-pochek-u-novorozhdennykh>
25. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. – СПб.: Левша, 2008. – 600 с.
26. Папаян А.В., Цыбульский Э.К. Острая почечная недостаточность / В кн.: «Клиническая нефрология детского возраста». Под ред. А.В.Папаяна, Н.Д.Савенковой. – СПб.: Левша, 2008. – С. 508–533.
27. Папаян А.В., Цыбульский Э.К., Панков Е.А. Острая почечная недостаточность / В кн.: «Клиническая нефрология детского возраста». Под ред. А.В.Папаяна, Н.Д.Савенковой. – СПб.: Сотис, 1997. – С. 589–624.
28. Петросян Э.К. Врожденные формы фокально-сегментарного гломерулосклероза // Российский вестник неонатологии и перинатологии. – 2007. – Т. 52, №3. – С. 53–57.
29. Петросян Э.К. Врожденный нефротический синдром: этиология, диагностика, лечение (обзор литературы) // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, №6. – С. 70–78.
30. Петросян Э.К. Подоцит: строение и роль в развитии нефротического синдрома // Нефрология и диализ. – 2006. – Т. 8, №2 – С. 112–121.
31. Петросян Э.К., Длин В.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни минимальных изменений у детей // Нефрология. – 2015. – Т. 19, №3. – С. 90–96.
32. Петросян Э.К., Цыгин А.Н., Шестаков А.Е., Носиков В.В. Генетические маркеры нефротического синдрома у детей // Нефрология. – 2006. – Т. 10, №3. – С. 48–54.
33. Петросян Э.К., Чугунова О.Л., Османов И.М., Шумилов П.В. Перспективы профилактики хронической болезни почек у детей // Российский вестник неонатологии и перинатологии. – 2012. – №4. – С. 27–31.
34. Прокопенко Е.И., Щербакова Е.О., Ватазин А.В. и др. Результаты профилактики цитомегаловирусной инфекции валганцикловиром у пациентов с трансплантированной почкой // Клиническая нефрология. – 2013. – №5. – С. 37–41.

35. Резников А.Ю., Юрасова Ю.Б., Гаврилова В.А. и др. Лечение стероидрезистентного нефротического синдрома у детей // Детская больница. – 2011. – №2. – С. 55–57.
36. Рекомендации KDIGO по острому повреждению почек [Электронный ресурс]: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/kdigo.pdf>
37. Рябов С.Н., Наточин Ю.В. Функциональная нефрология. – СПб.: Лань, 1997. – 304 с.
38. Фармакотерапия детских болезней / Под ред. А.Д.Царегородцева. – М.: МИА, 2010. – 880 с.
39. Филатов Л.Б. Тромботические микроангиопатии // Клиническая онкогематология. – 2008. – №4. – С. 366–376.
40. Чугунова О.Л. Поражение органов мочевой системы в перинатальном и неонатальном периоде (новые технологии в диагностике, оценке эффективности лечения и прогнозе: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2001. – 57 с.
41. Чугунова О.Л., Зверев Д.В., Эмирова Х.М. Острая почечная недостаточность / В кн.: «Педиатрия». Под ред. Н.Н.Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. 1. – С. 659–671.
42. Чугунова О.Л., Эмирова Х.М., Макулова А.И., Зверев Д.В. Актуальные вопросы острого почечного повреждения и острой почечной недостаточности у детей // Клиническая нефрология: новости, мнения, обучение. – 2015. – №2. – С. 62–68.
43. Эрман М.В. Нефрология детского возраста в схемах и таблицах. Справочное руководство. – СПб.: Специальная литература, 1997. – С. 414.
44. Abeyagunawardena A.S., Sebire N.J., Risdon R.A. et al. Predictors of long-term outcome of children with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis // *Pediatr. Nephrol.* – 2007. – Vol. 22. – P. 215–221.
45. Acute Kidney Injury: A Guide to Diagnosis and Management [Электронный ресурс]: <http://www.aafp.org/afp/2012/1001/p631.html>
46. Adler S. Characterization of glomerular epithelial cell matrix receptors // *Am. J. Pathol.* – 1992. – Vol. 141. – P. 571–578.
47. Agarwal N., Phadke K.D., Garg I., Alexander P. Acute renal failure in children with idiopathic nephrotic syndrome // *Pediatr. Nephrol.* – 2003. – Vol. 18. – P. 1289–1292.
48. Ahmed S., Siddiqui R.K., Siddiqui S.A. et al. HIV associated thrombotic microangiopathy // *Postgrad. Med. J.* – 2002. – Vol. 78. – P. 520–525.
49. Akcan-Arikan A., Zappitelli M., Loftis L.L. et al. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury // *Kidney International.* – 2009. – Vol. 71. – P. 1028–1035.
50. Alchi B., Jayne D. Membranoproliferative glomerulonephritis // *Pediatr. Nephrol.* – 2010. – Vol. 25. – P. 1409–1418.
51. Al-Hakeem D.A., Fedele S., Carlos R., Porter S. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type // *Oral. Oncol.* – 2007. – Vol. 43(1). – P. 4–14.
52. Alpay H., Yildiz N., Onar A. et al. Varicella vaccination in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome // *Pediatr. Nephrol.* – 2002. – Vol. 17(3). – P. 181–183.
53. American Academy of Pediatrics. Immunization in Special Clinical Circumstances / In: Pickering L.K., Baker C.J., Long S.S., McMillan J.A. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. – 27th ed. – Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2006. – 48 p.

54. *Anderson S., Komers R., Brenner B.M.* Renal and Systemic Manifestations of Glomerular Disease / In: Brenner and Rector's The Kidney. B.M.Brenner. – 8th ed. – Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008. – Chap 26. – 1943 p.
55. *Anker M.C., Arnemann J., Neumann K. et al.* Alport syndrome with diffuse leiomyomatosis // *Am. J. Med. Genet. A.* – 2003. – Vol. 119(3). – P. 381–385.
56. *Antignac C.* Genetic models: clues for understanding the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome // *J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 109. – P. 447–449.
57. *Aries P.M., Hellmich B., Voswinkel J. et al.* Lack of efficacy of rituximab in Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006. – Vol. 65(7). – P. 853–858.
58. *Ashraf M., Shahzard N., Irshad M. et al.* Pediatric acute kidney injury: A syndrome under paradigm shift // *Indian J. Crit. Care. Med.* – 2014. – Vol. 18(8). – P. 518–526.
59. *Askenazi D.J., Ambalavanan N., Goldstein S.L.* Acute kidney injury in critically ill newborns: What do we know? What do we need to learn? // *Pediatr. Nephrol.* – 2009. – Vol. 24. – P. 265–274.
60. *Barboux S., Niaudet P., Gubler M.C. et al.* Donor splice site mutations in the WT1 gene are responsible for Frasier syndrome // *Nat. Genet.* – 1997. – Vol. 17. – P. 467–469.
61. *Beasley R., Bibby S., Weatherall M.* Leukotriene receptor antagonist therapy and Churg–Strauss syndrome: culprit or innocent bystander? // *Thorax.* – 2008. – Vol. 63(10). – P. 847–849.
62. *Beltcheva O., Martin P., Lenkkeri U., Tryggvason K.* Mutation spectrum in the nephrin gene (NPHS1) in congenital nephrotic syndrome // *Hum. Mutat.* – 2001. – Vol. 17. – P. 368–373.
63. *Bergman C.* ARPKD and early manifestations of ADPKD: the original polycystic kidney disease and phenocopies // *Pediatric nephrology.* – 2015. – Vol. 30(1). – P. 15–30.
64. *Bertelli R., Ginevri F., Caridi G. et al.* Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation in patients with mutations of podocin // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 41. – P. 1314–1321.
65. *Besbas N., Karpman D., Landau D. et al.* A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 70(3). – P. 423–431.
66. *Birck R., Warnatz K., Lorenz H.M. et al.* 15-Deoxyspergualin in patients with refractory ANCA-associated systemic vasculitis: a six-month open-label trial to evaluate safety and efficacy // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2003. – Vol. 14(2). – P. 440–447.
67. *Bolton W.K.* Goodpasture's syndrome // *Kidney Int.* – 1996. – Vol. 50(5). – P. 1753–1766.
68. *Bombassei G.J., Kaplan A.A.* The association between hydrocarbon exposure and anti-glomerular basement membrane antibody-mediated disease (Goodpasture's syndrome) // *Am. J. Ind. Med.* – 1992. – Vol. 21(2). – P. 141–153.
69. *Bonaci-Nikolic B., Nikolic M.M., Andrejevic S. et al.* Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated autoimmune diseases induced by antithyroid drugs: comparison with idiopathic ANCA vasculitides // *Arthritis Res. Ther.* – 2005. – Vol. 7(5). – P. 1072–1081.
70. *Bonaros N., Mayer B., Schachner T. et al.* CMV-hyperimmune globulin for preventing cytomegalovirus infection and disease in solid organ transplant recipients: a meta-analysis // *Clin. Transplant.* – 2008, Jan.–Feb. – Vol. 22(1). – P. 89–97.

71. *Bonsib S.M.* The classification of renal cystic diseases and other congenital malformations of the kidney and urinary tract // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2010. – Vol. 134. – P. 554–568.
72. *Booth A., Harper L., Hammad T. et al.* Prospective study of TNF-alpha blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – Vol. 15(3). – P. 717–721.
73. *Borges F.F., Shiraichi L., da Silva M.P. et al.* Is focal segmental glomerulosclerosis increasing in patients with nephrotic syndrome? // *Pediatr. Nephrol.* – 2007. – Vol. 22(9). – P. 1309–1313.
74. *Bosch X., Guilabert A., Espinosa G., Mirapeix E.* Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a systematic review // *JAMA.* – 2007. – Vol. 298. – P. 655–669.
75. *Boulton Jones J.M., Tulloch I., Dore B. et al.* Changes in the glomerular capillary wall induced by lymphocyte products and serum of nephrotic patients // *Clin. Nephrol.* – 1983. – Vol. 20. – P. 72–77.
76. *Boute N., Gribouval O., Roselli S. et al.* NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome // *Nat. Genet.* – 2000. – Vol. 24. – P. 349–354.
77. *Boyer O., Moulder J.K., Somers Michael J.G.* Focal and segmental glomerulosclerosis in children: a longitudinal assessment // *Pediatr. Nephrol.* – 2007. – Vol. 22(8). – P. 1159–1166.
78. *Boyer D., Vargas S.O., Slattery D. et al.* Churg–Strauss syndrome in children: a clinical and pathologic review // *Pediatrics.* – 2006. – №118(3). – P. 914–920.
79. *Brocklebank V. et al.* Thrombotic Microangiopathy and the Kidney // *CJASN ePress* [Published online October 17, 2017]. – doi: 10.2215/CJN.00620117.
80. *Brunner K., Bianchetti M.G., Neuhaus T.J.* Recovery of renal function after long-term dialysis in hemolytic uremic syndrome // *Pediatr. Nephrol.* – 2004. – Vol. 19(2). – P. 229–231.
81. *Buschman D.L., Waldron J.A. Jr, King T.E. Jr.* Churg–Strauss pulmonary vasculitis. High-resolution computed tomography scanning and pathologic findings // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1990. – Vol. 142(2). – P. 458–461.
82. *Brusselle C.G.* Pulmonary-renal syndromes // *Acta Clin. Belg.* – 2007. – Vol. 62. – P. 88–96.
83. *Callis L., Vila A., Carrera M., Nieto J.* Long-term effects of cyclosporine A in Alport's syndrome // *Kidney Int.* – 1999. – Vol. 55(3). – P. 1051–1056.
84. *Canpolat N.* Hemolytic uremic syndrome // *Turk. Archives of Pediatrics.* – 2015. – Vol. 50. – P.73–82.
85. *Cao C., Lu S., Dong C. et al.* Abnormal DNA-binding of transcription factors in minimal change nephrotic syndrome // *Pediatr. Nephrol.* – 2001. – Vol. 16. – P. 790–795.
86. *Carev D., Krnic D., Saraga M. et al.* Role of mitotic, pro-apoptotic and anti-apoptotic factors in human kidney development // *Pediatr. Nephrol.* – 2006. – Vol. 21. – P. 627–636.
87. *Caridi G., Bertelli R., Carrea A. et al.* Prevalence, genetics, and clinical features of patients carrying podocin mutations in steroid-resistant nonfamilial focal segmental glomerulosclerosis // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2001. – Vol. 12. – P. 2742–2746.
88. *Caridi G., Berdeli A., Dagnino M. et al.* Infantile steroid-resistant nephrotic syndrome associated with double homozygous mutations of podocin // *Am. J. Kidney Dis.* – 2004. – Vol. 43. – P. 727–732.

89. *Caridi G., Bertelli R., Di Duca M. et al.* Broadening the spectrum of diseases related to podocin mutations // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2003. – Vol. 14. – P. 1278–1286.
90. *Carraro M., Caridi G., Bruschi M. et al.* Serum glomerular permeability activity in patients with podocin mutations (NPHS2) and steroid-resistant nephrotic syndrome // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2002. – Vol. 13. – P. 1946–1952.
91. *Carrasco-Miranda J.S., Garcia-Alvarez R., Sotelo-Mundo R.R. et al.* Mutations in NPHS2 (podocin) in Mexican children with nephrotic syndrome who respond to standard steroid treatment // *Genet. Mol. Res.* – 2013. – Vol. 24, №12(2). – P. 2102–2107.
92. *Charbit M., Gubler M.C., Dechaux M. et al.* Cyclosporin therapy in patients with Alport syndrome // *Pediatr. Nephrol.* – 2007. – Vol. 22(1). – P. 57–63.
93. *Chemmalakuzhy A.J., Zhou X.J., Hedayati S.S.* ANCA-negative glomerulonephritis associated with nonasthmatic Churg–Strauss syndrome // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* – 2008. – Vol. 4(10). – P. 568–574.
94. *Chevalier R.L.* Developmental renal physiology of the low birth weight preterm newborn // *J. Urol.* – 1996. – Vol. 156. – P. 714–719.
95. *Choi Y.H., Im J.G., Han B.K. et al.* Thoracic manifestation of Churg–Strauss syndrome: radiologic and clinical findings // *Chest.* – 2000. – Vol. 117(1). – P. 117–124.
96. *Choudhry S., Bagga A., Hari P. et al.* Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled trial // *Am. J. Kidney Dis.* – 2009. – Vol. 53(5). – P. 760–769.
97. *Chumbley L.C., Harrison E.G., DeRemee R.A.* Allergic granulomatosis and angiitis (Churg–Strauss syndrome) // Report and analysis of 30 cases. *Mayo Clin. Proc.* – 1977. – Vol. 52(8). – P. 477–484.
98. *Churg A.* Pulmonary angiitis and granulomatosis revisited // *Hum. Pathol.* – 1983. – Vol. 14(10). – P. 868–883.
99. *Churg J., Habib R., White R.H.* Pathology of the nephrotic syndrome in children: a report for the International Study of Kidney Disease in Children // *Lancet.* – 1970. – Vol. 760(1). – P. 1299–1302.
100. *Churg J., Strauss L.* Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa // *Am. J. Pathol.* – 1951. – Vol. 27(2). – P. 277–301.
101. *Citak A., Emre S., Sairin A. et al.* Hemostatic problems and thromboembolic complications in nephrotic children // *Pediatr. Nephrol.* – 2000. – Vol. 14(2). – P. 138–142.
102. *Clarkson M.R., Fridewald J.J., Eustace J.A. et al.* Acute kidney injury / In: *The kidney.* B.M.Brenner (Ed.) – 8th ed. – Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008. – P. 943–986.
103. *Cohen E.P., Lemann J. Jr.* In hereditary nephritis angiotensin-converting enzyme inhibition decreases proteinuria and may slow the rate of progression // *Am. J. Kidney Dis.* – 1996. – Vol. 27(2). – P. 199–203.
104. *Cohen P., Guillevin L., Baril L. et al.* Persistence of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in asymptomatic patients with systemic polyarteritis nodosa or Churg–Strauss syndrome: follow-up of 53 patients // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 1995. – Vol. 13(2). – P. 193–198.
105. *Coleman J.E., Watson A.R.* Hyperlipidaemia, diet and simvastatin therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome of childhood // *Pediatr. Nephrol.* – 1996. – Vol. 10(2). – P. 171–174.

106. *Collard H.R., Schwarz M.I.* Diffuse alveolar hemorrhage // *Clin. Chest. Med.* – 2004. – Vol. 25(3). – P. 583–592.
107. *Colmegna I., Maldonado-Cocco J.A.* Polyarteritis nodosa revisited // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2005, Aug. – Vol. 7(4). – P. 288–296.
108. *Copelovitch L., Kaplan B.S.* Is genetic testing of healthy presymptomatic children with possible Alport syndrome ethical? // *Pediatr. Nephrol.* – 2006. – Vol. 21(4). – P. 455–456.
109. *Cornec-Le Gall E., Delmas Y., De Parscau L. et al.* Adult-onset eculizumab-resistant hemolytic uremic syndrome associated with cobalamin C deficiency // *Am. J. Kidney Dis.* – 2014. – Vol. 63. – P. 119–123.
110. *Coward R.J., Foster R.R., Patton D. et al.* Nephrotic plasma alters slit diaphragm-dependent signaling and translocates nephrin, Podocin, and CD2 associated protein in cultured human podocytes // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2005. – Vol. 16(3). – P. 629–637.
111. *Crumley S., Ge Y., Zhou H. et al.* Interstitial cystitis: another IgG4-related inflammatory disease? // *Ann. Diagn. Pathol.* – 2013. – Vol. 17. – P. 403–407.
112. *Cunard R., Kelly C.J.* T cells and minimal change disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2002. – Vol. 13. – P. 1409–1411.
113. Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome: comparison of eight week with 12 week course. Report of Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie (APN) // *Arch. Dis. Child.* – 1987. – Vol. 62(11). – P. 1102–1106.
114. *Danda D., Mathew A.J., Mathew J.* Wegener’s granulomatosis – a rare presentation // *Clin. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 27. – P. 273–275.
115. *Das J., Chen C.H., Yang L. et al.* A critical role for NF-kappa B in GATA3 expression and TH2 differentiation in allergic airway inflammation // *Nat. Immunol.* – 2001. – Vol. 2. – P. 45–50.
116. *Davson J., Ball J., Platt R.* The kidney in periarteritis nodosa // *Q. J. Med.* – 1948. – Vol. 17(67). – P. 175–202.
117. *DeGroot K., Harper L., Jayne D.R.W. et al.* Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 150. – P. 670–680.
118. *DeGroot K., Rasmussen N., Bacon P.A. et al.* Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52. – P. 2461–2469.
119. *Del Rio M., Kaskel F.* Evaluation and management of steroid-unresponsive nephrotic syndrome // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2008. – Vol. 20(2). – P. 151–156.
120. *Delvaeye M., Noris M., De Vriese A. et al.* Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic-uremic syndrome // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361(4). – P. 345–357.
121. *Denys P., Malvaux P., Van den Berghe H. et al.* Association d’un syndrome anatomopathologique de pseudohermaphroditisme masculine, d’une tumeur de Wilms, d’une nephropathie parynchymateuse et d’une mosaïcisme XX/XY // *Arch. Pediatr.* – 1967. – Vol. 24. – P. 729–739.
122. *Deshpande V., Zen Y., Chan J.K. et al.* Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease // *Mod. Pathol.* – 2012. – Vol. 25. – P. 1181–1192.
123. *Donadio J.V. Jr, Offord K.P.* Reassessment of treatment results in membranoproliferative glomerulonephritis, with emphasis on life-table analysis // *Am. J. Kidney Dis.* – 1989. – Vol. 14. – P. 445–451.

124. *Donaghy M., Rees A.J.* Cigarette smoking and lung haemorrhage in glomerulonephritis caused by autoantibodies to glomerular basement membrane // *Lancet*. – 1983. – Vol. 2(8364). – P. 1390–1393.
125. *Dong F., Li S., Pujol-Moix N. et al.* Genotype–phenotype correlation in MYH9-related thrombocytopenia // *Br. J. Haematol.* – 2005. – Vol. 130(4). – P. 620–627.
126. *Drash A., Sherman F., Hartmann W. et al.* A syndrome of pseudo-hermaphroditism, Wilms tumor, hypertension and degenerative renal disease // *J. Pediatr.* – 1970. – Vol. 76. – P. 585–593.
127. *Drenckhahn D., Franke R.P.* Ultrastructural organization of contractile and cytoskeletal proteins in glomerular podocytes of chicken, rat, and man // *Lab. Invest.* – 1988. – Vol. 59. – P. 673–682.
128. *Durbeej M., Henry M.D., Campbell K.P.* Dystroglycan in development and disease // *Curr. Opin. Cell Biol.* – 1998. – Vol. 10. – P. 594–601.
129. *Eddy A.A., Symons J.M.* Nephrotic syndrome in childhood // *Lancet*. – 2003. – Vol. 362(9384). – P. 629–639.
130. *Ehrich J.H., Brodehl J.* Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie // *Eur. J. Pediatr.* – 1993. – Vol. 152(4). – P. 357–361.
131. *Ekka B.K., Bagga A., Srivastava R.N.* Single-versus divided-dose prednisolone therapy for relapses of nephrotic syndrome // *Pediatr. Nephrol.* – 1997. – Vol. 11(5). – P. 597–599.
132. *El-Dahr S.S., Aboudehen K., Saifudeen Z.* Transcriptional control of terminal nephron differentiation // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2008. – Vol. 294(6). – P. 1273–1278.
133. *Erhardt A., Sagir A., Guillevin L. et al.* Successful treatment of hepatitis B virus associated polyarteritis nodosa with a combination of prednisolone, alpha-interferon and lamivudine // *J. Hepatol.* – 2000. – Vol. 33(4). – P. 677–683.
134. *Espinoza L.R.* Combination therapy to treat Churg–Strauss syndrome: corticosteroids with short- or long-term cyclophosphamide pulses // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2008. – Vol. 10(6). – P. 427–429.
135. *Eustace J.A., Nadasdy T., Choi M.* Disease of the month. The Churg–Strauss Syndrome // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1999. – Vol. 10(9). – P. 2048–2055.
136. *Fakhouri F., Frémeaux-Bacchi V., Noel L.H. et al.* C3 glomerulopathy: a new classification // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2010. – Vol. 6. – P. 494–499.
137. *Fakhouri F., Zuber J., Frémeaux-Bacchi V., Loirat C.* Haemolytic uraemic syndrome. – www.thelancet.com [Published online February 24, 2017]. – [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30062-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30062-4).
138. *Fauci A.S., Haynes B.S., Katz P., Wolff S.M.* Wegener’s granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years // *Ann. Intern. Med.* – 1983. – Vol. 98(1). – P. 76–85.
139. *Fernandes S.R., Coimbra I.B., Costallat L.T.* Uncommon features of polyarteritis nodosa: psychosis and angio-oedema // *Clin. Rheumatol.* – 1998. – Vol. 17(4). – P. 353–356.
140. *Finkelmann J.D., Lee A.S., Hummel A.M. et al.* ANCA are detectable in nearly all patients with active severe Wegener’s Granulomatosis // *Am. J. Med.* – 2007. – Vol. 120. – P. 643.
141. *Fishbach M., Edefoni A., Schroder C., Watson A.* The European Pediatric Dialysis Working Group. Hemodialysis in children: general practical guidelines // *Pediatr. Nephrol.* – 2005. – Vol. 20. – P. 1054–1066.

142. *Fisher R.A.* The association between cytomegalovirus immune globulin and long-term recipient and graft survival following liver transplantation // *Transpl. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 14. – P. 121–131.
143. *Flynn J.T.* Choice of dialysis modality for management of pediatric acute renal failure // *Pediatric Nephrology*. – 2002. – Vol. 17. – P. 61–69.
144. *Fodor P., Saitua M.T., Rodriguez E. et al.* T-cell dysfunction in minimal-change nephrotic syndrome of childhood // *Am. J. Dis. Child.* – 1982. – Vol. 136. – P. 713–717.
145. *Franco J., Artes M.J.* Pulmonary eosinophilia associated with montelukast // *Thorax*. – 1999. – Vol. 54(6). – P. 558–560.
146. *Frank C., Herrmann M., Fernandez S. et al.* Dominant T cells in idiopathic nephrotic syndrome of childhood // *Kidney Int.* – 2000. – Vol. 57. – P. 510–517.
147. *Frankel S.K., Cosgrove G.P., Fischer A.* Update in the diagnosis and management of pulmonary vasculitis // *Chest*. – 2006. – Vol. 129(2). – P. 452–465.
148. *Frasier S., Bashore R.A., Mosier H.D.* Gonadoblastoma associated with pure gonadal dysgenesis in monozygotic twins // *J. Pediatr.* – 1964. – Vol. 64. – P. 740–745.
149. *Frémeaux-Bacchi V. et al.* Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2013. – Vol. 8. – P. 554–562.
150. *Frishberg Y., Rinat C., Megged O. et al.* Mutations in NPHS2 encoding podocin are a prevalent cause of steroid-resistant nephrotic syndrome among Israeli-Arab children // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2002. – Vol. 13. – P. 400–405.
151. *Frohnert P.P., Sheps S.G.* Long-term follow-up study of periarteritis nodosa // *Am. J. Med.* – 1967. – Vol. 43(1). – P. 8–14.
152. *Fuchshuber A., Niaudet P., Gribouval O. et al.* Congenital nephrotic syndrome of the Finnish type: linkage to the locus in a non-Finnish population // *Pediatr. Nephrol.* – 1996. – Vol. 10. – P. 135–138.
153. *Fujikawa K., Suzuki H., McMullen B., Chung D.* Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family // *Blood*. – 2000. – Vol. 98(6). – P. 1662–1666.
154. *Fuke Y., Endo M., Ohsawa I. et al.* Implication of elevated serum IgE levels in minimal change nephrotic syndrome // *Nephron*. – 2002. – Vol. 91. – P. 769–770.
155. *Furlan M., Robles R., Galbucera M. et al.* Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339(22). – P. 1578–1584.
156. *Furlan M., Robles R., Lammle B.* Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis // *Blood*. – 1996. – Vol. 87(10). – P. 4223–4234.
157. *Garg A.X., Suri R.S., Barrowman N. et al.* Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: A systematic review, metaanalysis, and meta-regression // *JAMA*. – 2003. – Vol. 290. – P. 1360–1370.
158. *Garin E.H.* Circulating mediators of proteinuria in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome // *Pediatr. Nephrol.* – 2000. – Vol. 14. – P. 872–878.
159. *Garin E.H., Mu W., Arthur J.M. et al.* Urinary CD80 is elevated in minimal change disease but not in focal segmental glomerulosclerosis // *Kidney Int.* – 2010. – Vol. 78. – P. 296–302.
160. *Gayraud M., Guillevin L., le Toumelin P. et al.* Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg–Strauss syndrome: analysis of four

- prospective trials including 278 patients // *Arthritis Rheum.* – 2001. – Vol. 44(3). – P. 666–675.
161. *Gee H.Y., Ashraf S., Wan X. et al.* Mutations in EMP2 cause childhood-onset nephrotic syndrome // *Am. J. Hum. Genet.* – 2014. – Vol. 94(6). – P. 884–890.
 162. *George J.N.* Thrombotic thrombocytopenic purpura // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354(18). – P. 1927–1935.
 163. *Gerke P., Huber T.B., Sellin L. et al.* Homodimerization and Heterodimerization of the Glomerular Podocyte Proteins Nephrin and NEPH1 // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2003. – Vol. 14. – P. 918–926.
 164. *Ghiggeri G.M., Caridi G., Magrini U. et al.* Genetics, clinical and pathological features of glomerulonephritis associated with mutations of nonmuscle myosin IIA (Fechter syndrome) // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 41(1). – P. 95–104.
 165. *Giavina-Bianchi P., Giavina-Bianchi M., Agondi R., Kalil J.* Omalizumab and Churg–Strauss syndrome // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 122(1). – P. 217; author reply P. 217–218.
 166. *Giavina-Bianchi P., Giavina-Bianchi M., Agondi R., Kalil J.* Three months' administration of anti-IgE to a patient with Churg–Strauss syndrome // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2007, May. – Vol. 119(5). – P. 1279; author reply P. 1279–1280.
 167. *Gipson D.S., Chin H., Presler T.P. et al.* Differential risk of remission and ESRD in childhood FSGS // *Pediatr. Nephrol.* – 2006, Mar. – Vol. 21(3). – P. 344–349.
 168. *Glassock R.J.* Membranoproliferative glomerulonephritis / In: «Treatment of primary glomerulonephritis». C.Ponticelli, R.J.Glassock (Eds.) – 2nd ed. – Oxford, England: Oxford University Press, 2009. – P. 375–398.
 169. *Glimcher L.H., Murphy K.M.* Lineage commitment in the immune system: the T-helper lymphocyte grows up // *Genes Dev.* – 2000. – Vol. 14. – P. 1693–1711.
 170. *Goldberg R.J., Nakagawa T., Johnson R.J., Thurman J.M.* The role of endothelial cell injury in thrombotic microangiopathy // *Am. J. Kidney Dis.* – 2010. – Vol. 56. – P. 1168–1174.
 171. *Gomez R.A., Norwood V.F.* Recent advances in renal development // *Curr. Opin. Pediatr.* – 1999. – Vol. 11. – P.135–140.
 172. *Goodship T. et al.* Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a «Kidney Disease: Improving Global Outcomes» (KDIGO) Controversies Conference // *Kidney International.* – 2017. – Vol. 91. – P. 539–551.
 173. *Gouyon J.B., Guignard J.-P.* Management of acute renal failure in newborns // *Pediatr. Nephrol.* – 2000. – Vol. 14. – P. 227–239.
 174. *Grange S., Bekri S., Artaud-Macari E. et al.* Adult-onset renal thrombotic microangiopathy and pulmonary arterial hypertension in cobalamin C deficiency // *Lancet.* – 2015. – Vol. 386. – P. 1011–1012.
 175. *Grau R.G.* Churg–Strauss syndrome: 2005–2008 update // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2008, Dec. – Vol. 10(6). – P. 453–458.
 176. *Green R.L., Vayonis A.G.* Churg–Strauss syndrome after zafirlukast in two patients not receiving systemic steroid treatment // *Lancet.* – 1999, Feb. 27. – Vol. 353(9154). – P. 725–726.
 177. *Greenberg J.H., Coca S., Parikh C.* Long-term risk of chronic kidney disease and mortality in children after acute kidney injury: a systematic review // *BMC Nephrology.* – 2014. – Vol. 15. – P. 184.
 178. *Gregory M.C.* Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy: unraveling the tangled strands of type IV collagen // *Kidney Int.* – 2004, Mar. – Vol. 65(3). – P. 1109–1110.

179. *Griffin J.W.* Vasculitic neuropathies // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* – 2001, Nov. – Vol. 27(4). – P. 751–760.
180. *Groenen P.J.N.A., van den Heuvel L.P.W.J.* Teaching molecular genetics: Chapter 3 – Proteomics in nephrology // *Pediatr. Nephrol.* – 2006. – Vol. 21. – P. 611–618.
181. *Gross O.* Understanding renal disorders as systemic diseases: the fascinating world of basement membranes beyond the glomerulus // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008, Jun. – Vol. 23(6). – P. 1823–1825.
182. *Gubler M.C.* Diagnosis of Alport Syndrome without biopsy? // *Pediatr. Nephrol.* – 2007, May. – Vol. 22. – P. 621–625.
183. *Gubler M.C.* Inherited diseases of the glomerular basement membrane // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* – 2008, Jan. – Vol. 4(1). – P. 24–37.
184. *Gubler M.C., Knebelmann B., Antignac C. et al.* Inherited glomerular disease // *Pediatric Nephrology.* – 4th ed. – Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 1999. – P. 475–495.
185. *Guillevin L., Cevallos R., Durand-Gasselin B. et al.* Treatment of glomerulonephritis in microscopic polyangiitis and Churg–Strauss syndrome. Indications of plasma exchanges, Meta-analysis of 2 randomized studies on 140 patients, 32 with glomerulonephritis // *Ann. Med. Interne (Paris).* – 1997. – Vol. 148(3). – P. 198–204.
186. *Guillevin L., Cohen P., Gayraud M. et al.* Churg–Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients // *Medicine (Baltimore).* – 1999, Jan. – Vol. 78(1). – P. 26–37.
187. *Guillevin L., Lhote F., Cohen P. et al.* Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus. A prospective study with long-term observation of 41 patients // *Medicine (Baltimore).* – 1995, Sep. – Vol. 74(5). – P. 238–253.
188. *Guillevin L., Lhote F., Gayraud M. et al.* Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg–Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients // *Medicine (Baltimore).* – 1996, Jan. – Vol. 75(1). – P. 17–28.
189. *Guillevin L., Lhote F., Leon A. et al.* Treatment of polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus with short term steroid therapy associated with antiviral agents and plasma exchanges. A prospective trial in 33 patients // *J. Rheumatol.* – 1993, Feb. – Vol. 20(2). – P. 289–298.
190. *Guillevin L., Lhote F., Sauvaget F. et al.* Treatment of polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus with interferon-alpha and plasma exchanges // *Ann. Rheum. Dis.* – 1994, May. – Vol. 53(5). – P. 334–337.
191. *Guillevin L., Mahr A., Cohen P. et al.* Short-term corticosteroids then lamivudine and plasma exchanges to treat hepatitis B virus-related polyarteritis nodosa // *Arthritis Rheum.* – 2004, Jun. 15. – Vol. 51(3). – P. 482–487.
192. *Gulati S., Sharma A.P., Sharma R.K. et al.* Do current recommendations for kidney biopsy in nephrotic syndrome need modifications? // *Pediatric Nephrology.* – 2002. – Vol. 17. – P. 404–408.
193. *Habib R., Loirat C., Gubler M.C. et al.* The nephropathy associated with malepseudohermaphroditism and Wilms' tumor (Drash syndrome): a distinctive glomerular lesion, report of 10 cases // *Clin. Nephrol.* – 1985. – Vol. 24. – P. 269–278.
194. *Hallman N., Hjelt L., Ahvenainen E.K.* Nephrotic syndrome in newborn and young infants // *Ann. Pediatr. Fenn.* – 1956. – Vol. 2. – P. 227–241.
195. *Haroun M.K., Stone J.H., Nair R. et al.* Correlation of percentage of normal glomeruli with renal outcome in Wegener's granulomatosis // *Am. J. Nephrol.* – 2002, Sep–Dec. – Vol. 22(5–6). – P. 497–503.

196. *Hart P.A., Moyer A.M., Yi E.S. et al.* IgG4-related paratesticular pseudotumor in a patient with autoimmune pancreatitis and retroperitoneal fibrosis: an extrapancreatic manifestation of IgG4-related disease // *Hum. Pathol.* – 2012. – Vol. 43. – P. 2084–2087.
197. *Hasler P., Kistler H., Gerber H.* Vasculitides in hairy cell leukemia // *Semin. Arthritis Rheum.* – 1995, Oct. – Vol. 25(2). – P. 134–142.
198. *Hasley P.B., Follansbee W.P., Coulehan J.L.* Cardiac manifestations of Churg–Strauss syndrome: report of a case and review of the literature // *Am. Heart J.* – 1990, Oct. – Vol. 120(4). – P. 996–999.
199. *Hassenpflug W.A., Budde U., Schneppenheim S.* Inherited thrombotic thrombocytopenic purpura in children // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2014. – Vol. 40(4). – P. 487–492.
200. *Hauer H.A., Bajema I.M., Van Houwelingen H.C. et al.* Determinants of outcome in ANCA-associated glomerulonephritis: a prospective clinic-histopathological analysis of 96 patients // *Kidney Int.* – 2002, Nov. – Vol. 62(5). – P. 1732–1742.
201. *Hauser T., Mahr A., Metzler C. et al.* The leukotriene receptor antagonist montelukast and the risk of Churg–Strauss syndrome: a case-crossover study // *Thorax.* – 2008, Aug. – Vol. 63(8). – P. 677–682.
202. *Heidet L., Arrondel C., Forestier L.* Structure of the human type IV collagen gene COL4A3 and mutations in autosomal Alport syndrome // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2001, Jan. – Vol. 12(1). – P. 97–106.
203. *Hemler M.E.* Dystroglycan versatility // *Cell.* – 1999. – Vol. 97. – P. 543–546.
204. *Hellmich B., Ehlers S., Csernok E., Gross W.L.* Update on the pathogenesis of Churg–Strauss syndrome // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2003, Nov–Dec. – Vol. 21(6 Suppl. 32). – P. 69–77.
205. *Hellmich B., Lamprecht P., Gross W.L.* Advances in the therapy of Wegener’s granulomatosis // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2006, Jan. – Vol. 18(1). – P. 25–32.
206. *Hinze C.H., Colbert R.A.* B-cell depletion in Wegener’s Granulomatosis // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2008, Jun. – Vol. 34. – P. 372–379.
207. *Ho I.C., Lo D., Glimcher L.H.* c-maf promotes T helper cell type 2(Th2) and attenuates Th1 differentiation by both interleukin4-dependent and -independent mechanisms // *J. Exp. Med.* – 1998. – Vol. 188. – P. 1859–1866.
208. *Hodson E.M., Habashy D., Craig J.C.* Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2006, Apr. 19. – CD003594.
209. *Hodson E.M., Willis N.S., Craig J.C.* Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2007, Oct. 17. – CD001533.
210. *Hodson E.M., Willis N.S., Craig J.C.* Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2008, Jan. 23. – CD002290.
211. *Hoffman G.S., Kerr G.S., Leavitt R.Y. et al.* Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients // *Ann. Intern. Med.* – 1992, Mar. 15. – Vol. 116(6). – P. 488–498.
212. *Hogg R.J., Portman R.J., Milliner D. et al.* Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE) // *Pediatrics.* – 2000, Jun. – Vol. 105(6). – P. 1242–1249.
213. *Honda K., Yamada T., Endo R. et al.* Actinin-4, a novel actin-bundling protein associated with cell motility and cancer invasion // *J. Cell Biol.* – 1998. – Vol. 140. – P. 1383–1393.

214. *Hoste E.A., Kellum J.A.* Incidence, classification, and outcomes of acute kidney injury // *Contrib. Nephrol.* – 2007. – Vol. 156. – P. 32–38.
215. *Hu A., Wang F., Sellers J.R.* Mutations in human nonmuscle myosin IIA found in patients with May–Hegglin anomaly and Fechtner syndrome result in impaired enzymatic function // *J. Biol. Chem.* – 2002, Nov. 29. – Vol. 277(48). – P. 46512–46517.
216. *Huber T.B., Simons M., Hartleben B. et al.* Molecular basis of the functional podocin-nephrin complex: mutations in the NPHS2 gene disrupt nephrin targeting to the lipid raft microdomains // *Hum. Mol. Genet.* – 2003. – Vol. 12. – P. 3397–3405.
217. *Hudson B.G.* The molecular basis of Goodpasture and Alport syndromes: beacons for the discovery of the collagen IV family // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2004, Oct. – Vol. 15(10). – P. 2514–2527.
218. *Hudson B.G., Tryggvason K., Sundaramoorthy M., Neilson E.G.* Alport’s syndrome, Goodpasture’s syndrome, and type IV collagen // *N. Engl. J. Med.* – 2003, Jun. 19. – Vol. 348(25). – P. 2543–2556.
219. *Hughes L.B., Bridges S.L. Jr.* Polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis: etiologic and diagnostic considerations // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2002, Feb. – Vol. 4(1). – P. 75–82.
220. *Hulton S.A., Neuhaus T.J., Callard R.E. et al.* Circulating interleukin-2 receptor(IL2R) in nephrotic syndrome // *Kidney Int.* – 1997. – Vol. 51(58). – P. 83–84.
221. *Huttunen N.-P., Rapola J., Vilksa J., Hallman N.* Renal pathology in congenital nephrotic syndrome of Finnish type: a quantitative light microscopic study of 50 patients // *Int. J. Pediatr. Nephrol.* – 1980. – Vol. 1. – P. 10–16.
222. *Huttunen N.-P.* Congenital nephrotic syndrome of Finnish type. Study of 75 cases // *Arch. Dis. Child.* – 1976. – Vol. 51. – P. 344–348.
223. *Ingulli E., Tejani A.* Racial differences in the incidence and renal outcome of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children // *Pediatr. Nephrol.* – 1991, Jul. – Vol. 5(4). – P. 393–397.
224. International Study of Kidney Disease in Children (IS–KDC). Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children // *Kidney Int.* – 1978, Feb. – Vol. 13(2). – P. 159–165.
225. International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC). The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children // *J. Pediatr.* – 1981, Apr. – Vol. 98(4). – P. 561–564.
226. *Ishimoto T., Cara-Fuentes G., Wang H. et al.* Serum from minimal change patients in relapse increases CD80 expression in cultured podocytes // *Pediatr. Nephrol.* – 2013, Sep. – Vol. 28(9). – P. 1803–1812.
227. *Ishimoto T., Shimada M., Gabriela G. et al.* Toll-like receptor 3 ligand, polyIC, induces proteinuria and glomerular CD80, and increases urinary CD80 in mice // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2013. – Vol. 28(6). – P. 1439–1446.
228. *Jais J.P., Knebelmann B., Giatras I. et al.* X-linked Alport syndrome: natural history and genotype-phenotype correlations in girls and women belonging to 195 families: a «European Community Alport Syndrome Concerted Action» study // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2003, Oct. – Vol. 14(10). – P. 2603–2610.
229. *Jais J.P., Knebelmann B., Giatras I. et al.* X-linked Alport syndrome: natural history in 195 families and genotype-phenotype correlations in males // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2000, Apr. – Vol. 11(4). – P. 649–657.

230. Jara L.J., Vera-Lastra O., Calleja M.C. Pulmonary-renal vasculitic disorders: differential diagnosis and management // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2003, Apr. – Vol. 5(2). – P. 107–115.
231. Jayne D. Review article: Progress of treatment in ANCA-associated vasculitis // *Nephrology (Carlton)*. – 2009, Feb. – Vol. 14(1). – P. 42–48.
232. Jayne D.R., Gaskin G., Rasmussen N. et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007, Jul. – Vol. 18(7). – P. 2180–2188.
233. Jayne D.R., Marshall P.D., Jones S.J. Autoantibodies to GBM and neutrophil cytoplasm in rapidly progressive glomerulonephritis // *Kidney Int.* – 1990, Mar. – Vol. 37(3). – P. 965–970.
234. Jayne D., Rasmussen N., Andrassey K. et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies // *N. Engl. J. Med.* – 2003, Jul. – Vol. 349(1). – P. 36–44.
235. Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K. et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference // *Arthritis Rheum.* – 1994, Feb. – Vol. 37(2). – P. 187–192.
236. Jos E.G., Berg V.D., Aten J. et al. Interleukin-4 and Interleukin-13 Act on Glomerular Visceral Epithelial Cells // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2000. – Vol. 11. – P. 413–422.
237. Joy M.S., Hogan S.L., Jennette J.C., Falk R.J., Nachman P.H. A pilot study using mycophenolate mofetil in relapsing or resistant ANCA small vessel vasculitis // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2005, Dec. – Vol. 20(12). – P. 2725–2732.
238. Kallenberg C.G.M. Pathogenesis of PR3-ANCA associated vasculitis // *J. Autoimmun.* – 2008, Feb–Mar. – Vol. 30. – P. 29–36.
239. Kallenberg C.G.M., Heeringa P., Stegeman C.A. Mechanisms of disease: pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitis // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* – 2006, Dec. – Vol. 2. – P. 661–670.
240. Kaplan B.S., Meyers K.E., Schulman S.L. The pathogenesis and treatment of hemolytic uremic syndrome // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1998, Jun. – Vol. 9(6). – P. 1126–1133.
241. Kaplan J.M., Kim S.H., North K.N. et al. Mutations in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis // *Nat. Genet.* – 2000. – Vol. 24. – P. 251–256.
242. Kashgarian M., Hayslett J.P., Siegel N.J. Lipoid nephrosis and focal sclerosis distinct entities or spectrum of disease // *Nephron.* – 1974. – Vol. 13. – P. 105–108.
243. Kashtan C.E. Familial hematuria due to type IV collagen mutations: Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2004, Apr. – Vol. 16(2). – P. 177–181.
244. Kashtan C.E. Familial hematurias: what we know and what we don't // *Pediatr. Nephrol.* – 2005, Aug. – Vol. 20(8). – P. 1027–1035.
245. Kashtan C.E. Renal transplantation in patients with Alport syndrome // *Pediatr. Transplant.* – 2006, Sep. – Vol. 10. – P. 651–657.
246. Katzenstein A.L. Diagnostic features and differential diagnosis of Churg–Strauss syndrome in the lung. A review // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2000, Nov. – Vol. 114(5). – P. 767–772.
247. Kaushik V.V., Reddy H.V., Bucknall R.C. Successful use of rituximab in a patient with recalcitrant Churg–Strauss syndrome // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006, Aug. – Vol. 65(8). – P. 1116–1117.

248. Kavanagh D., Goodship T.H. Atypical hemolytic uremic syndrome, genetic basis, and clinical manifestations // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* – 2011. – P. 15–20.
249. Kellum J.A., Bellomo R., Ronco C. Definition and classification of acute kidney injury // *Nephron. Clin. Pract.* – 2008. – Vol. 109(4). – P. 182–187.
250. Kellum J.A., Bellomo R., Ronco C. The concept of acute kidney injury and the RIFLE criteria // *Contrib. Nephrol.* – 2007. – Vol. 156. – P. 10–16.
251. Kellum J.A., Garuban A.K. Pharmacologic therapy in acute renal failure / In: «Critical care nephrology edited». C.Ronso, R.Bellomo (Eds.). – 1998. – P. 1155–1159.
252. Kellum J.A., Lameire N., for the KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1) // *Critical Care.* – 2013. – Vol. 17. – P. 204.
253. Keogh K.A., Specks U. Churg–Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists // *Am. J. Med.* – 2003, Sep. – Vol. 115(4). – P. 284–290.
254. Keogh K.A., Specks U. Churg–Strauss syndrome: update on clinical, laboratory and therapeutic aspects // *Sarcoidosis. Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2006, Mar. – Vol. 23(1). – P. 3–12.
255. Keogh K.A., Ytterberg S.R., Fervenza F.C. et al. Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: report of a prospective, open-label pilot trial // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006, Jan. – Vol. 173(2). – P. 180–187.
256. Kerjaschki D. Caught flat-footed: podocyte damage and the molecular bases of focal glomerulosclerosis // *J. Clin. Invest.* – 2001. – Vol. 108. – P. 1583–1587.
257. Kestila M., Lenkkeri U., Mannikko M. et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein – nephrin – is mutated in congenital nephrotic syndrome // *Mol. Cell.* – 1998. – Vol. 1. – P. 575–582.
258. Kim S.H. et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and eculizumab therapy in children // *Korean J. Pediatr.* – 2018. – Vol. 61(2). – P. 37–42.
259. Kim Y., Lee K.S., Choi D.C. et al. The spectrum of eosinophilic lung disease: radiologic findings // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 1997, Nov–Dec. – Vol. 21(6). – P. 920–930.
260. Kimata H., Fujimoto M., Furusho K. Involvement of interleukin(IL)-13, but not IL-4, in spontaneous IgE and IgG4 production in nephrotic syndrome // *Eur. J. Immunol.* – 1995. – Vol. 25. – P. 1497–1501.
261. Klemmer P.J., Chalermkulrat W., Reif M.S. et al. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003, Dec. – Vol. 42(6). – P. 1149–1153.
262. Kluth D.C., Rees A.J. Anti-glomerular basement membrane disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1999, Nov. – Vol. 10(11). – P. 2446–2453.
263. Koenig J.C., Rutsch F., Bockmeyer C. et al. Nephrotic syndrome and thrombotic microangiopathy caused by cobalamin C deficiency // *Pediatr. Nephrol.* – 2015. – Vol. 30. – P. 1203–1206.
264. Kopan R., Cheng H.-T., Surendran K. Molecular Insights into Segmentation along the Proximal Distal Axis of the Nephron // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007, Jul. 1. – Vol. 18(7). – P. 2014–2020.
265. Koukoulaki M., Jayne D.R. Mycophenolate mofetil in anti-neutrophil cytoplasm antibodies-associated systemic vasculitis // *Nephron. Clin. Pract.* – 2006. – Vol. 102(3–4). – P. 100–107.

266. *Koziell A., Grech V., Hussain S. et al.* Genotype/phenotype correlations of NPHS1 and NPHS2 mutations in nephrotic syndrome advocate a functional inter-relationship in glomerular filtration // *Hum. Mol. Genet.* – 2002. – Vol. 11. – P. 379–388.
267. *Kreidberg J.A., Symons J.M.* Integrins in kidney development, function, and disease // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2000. – Vol. 279. – P. 233–242.
268. *Kumpers P., Erdbrugger U., Grossheim M. et al.* Endothelial microparticles as a diagnostic aid in Churg–Strauss vasculitis-induced cardiomyopathy // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2008, May–Jun. – Vol. 26(3, Suppl. 49). – P. 86–89.
269. *Kussmaul A., Maier R.* Ueber eine bisher nicht beschriebene ei-genthumliche Arterienkrankung (Periarthritis nodosa), die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender allgemeiner Muskellahmung einhergeht // *Dtsch. Arch. Klin. Med.* – 1866. – Vol. 1. – P. 484–518.
270. *Lagrue G., Branellec A., Blanc C. et al.* A vascular permeability factor in lymphocyte culture supernatants from patients with nephrotic syndrome. II. Pharmacological and physicochemical properties // *Biomedicine.* – 1975. – Vol. 23. – P. 73–75.
271. *Lahdenkari H.A., Kestila M., Holmberg C. et al.* Nephin gene (NPHS1) in patients with minimal change nephrotic syndrome (MCNS) // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 65(5). – P. 1856–1863.
272. *Lai K.W., Wei C.L., Tan L.K. et al.* Overexpression of interleukin-13 induces minimal-change-like nephropathy in rats // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 18. – P. 1476–1485.
273. *Lameire N., Van Biesen W., Vanholder R.* Acute renal failure // *Lancet.* – 2005. – Vol. 365(9457). – P. 417–430.
274. *Lane S.E., Watts R., Scott D.G.I.* Epidemiology of systemic vasculitis // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2005, Aug. – Vol. 7. – P. 270–275.
275. *Lanham J.G., Elkon K.B., Pusey C.D., Hughes G.R.* Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg–Strauss syndrome // *Medicine (Baltimore).* – 1984, Mar. – Vol. 63(2). – P. 65–81.
276. *Latta K., von Schnakenburg C., Ehrlich J.H.* A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children // *Pediatr. Nephrol.* – 2001, Mar. – Vol. 16(3). – P. 271–282.
277. *Leavitt R.Y., Fauci A.S., Bloch D.A. et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener’s granulomatosis // *Arthritis Rheum.* – 1990, Aug. – Vol. 33(8). – P. 1101–1107.
278. *Lee J.M. et al.* Atypical hemolytic uremic syndrome: Korean pediatric series // *Pediatr. Int.* – 2015. – Vol. 57. – P. 431–438.
279. *Lee R.W., D’Cruz D.P.* Novel therapies for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis // *Drugs.* – 2008. – Vol. 68. – P. 747–770.
280. *Lenkkeri U., Mannikko M., McCready P. et al.* Structure of the gene for congenital nephrotic syndrome of the finnish type (NPHS1) and characterization of mutations // *Am. J. Hum. Genet.* – 1999. – Vol. 64. – P. 51–61.
281. *Levidiotis V., Kanellis J., Ierino F., Power D.* Increased expression of heparanase in puromycin aminonucleoside nephrosis // *Kidney Int.* – 2001. – Vol. 60. – P. 1287–1296.
282. *Levine S.M., Hellmann D.B., Stone J.H.* Gastrointestinal involvement in polyarteritis nodosa (1986–2000): presentation and outcomes in 24 patients // *Am. J. Med.* – 2002, Apr. – Vol. 112(5). – P. 386–391.
283. *Lhote F., Cohen P., Guilpain P., Guillevin L.* Churg–Strauss syndrome // *Rev. Prat.* – 2008, Jun. 15. – Vol. 58(11). – P. 1165–1174.

284. *Lhote F., Guillevin L.* Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg–Strauss syndrome. Clinical aspects and treatment // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* – 1995, Nov. – Vol. 21(4). – P. 911–947.
285. *Liborio A.B., Branco K.L., Bezerra C.T.M.* Acute Kidney Injury in Neonates: From Urine Output to New Biomarkers // *Bio. Med. Research International.* – 2014. – Vol. 2014. – Article ID 601568. – P. 8.
286. *Lie J.T.* Histopathologic specificity of systemic vasculitis // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* – 1995, Nov. – Vol. 21(4). – P. 883–909.
287. *Lie J.T.* Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitis syndromes. American College of Rheumatology Subcommittee on Classification of Vasculitis // *Arthritis Rheum.* – 1990, Aug. – Vol. 33(8). – P. 1074–1087.
288. *Lightfoot R.W. Jr.* Churg–Strauss syndrome and polyarteritis nodosa // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 1991, Feb. – Vol. 3(1). – P. 3–7.
289. *Lightfoot R.W. Jr., Michel B.A., Bloch D.A. et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa // *Arthritis Rheum.* – 1990, Aug. – Vol. 33(8). – P. 1088–1093.
290. *Limwongse C., Uarren S.K., Cassidy S.B.* Syndromes and malformations of the urinary tract / In: «Pediatric Nephrology». T.M.Barratt, E.D.Avner, W.E.Harmon (Eds). – Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins, 1999. – P. 427–452.
291. *Lockwood C.M., Rees A.J., Pearson T.A.* Immunosuppression and plasma-exchange in the treatment of Goodpasture’s syndrome // *Lancet.* – 1976, Apr. 3. – Vol. 1(7962). – P. 711–715.
292. *Loirat Ch., Fakhouri F., Ariceta G. et al.* An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children // *Pediatr. Nephrol.* – 2015. – Published online: April 2015.
293. *Longo I., Porcedda P., Mari F. et al.* COL4A3/COL4A4 mutations: from familial hematuria to autosomal-dominant or recessive Alport syndrome // *Kidney Int.* – 2002, Jun. – Vol. 61(6). – P. 1947–1956.
294. *Longo I., Scala E., Mari F. et al.* Autosomal recessive Alport syndrome: an in-depth clinical and molecular analysis of five families // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2006, Mar. – Vol. 21(3). – P. 665–671.
295. *Machuca E., Benoit G., Antignac C.* Genetics of nephrotic syndrome: connecting molecular genetics to podocyte physiology // *Hum. Mol. Genet.* – 2009. – Vol. 8(R2). – P. 185–194.
296. *Madore F., Lazarus J.M., Brady H.R.* Therapeutic plasma exchange in renal diseases // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1996, Mar. – Vol. 7(3). – P. 367–386.
297. *Mahr A., Guillevin L., Poissonnet M., Ayme S.* Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener’s granulomatosis, and Churg–Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate // *Arthritis Rheum.* – 2004, Feb. 15. – Vol. 51(1). – P. 92–99.
298. *Makker S.P.* Membranous Nephropathy / In: «Pediatric Nephrology». E.Avner, W.Harmon, P.Niaudet (Eds). – 5th ed. – Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004. – P. 33.
299. *Manganelli P., Fietta P., Carotti M., Pesci A., Salaffi F.* Respiratory system involvement in systemic vasculitis // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2006, Mar–Apr. – Vol. 24. – P. 48–59.
300. *Mansouri Taleghani M., von Krogh A.S., Fujimura Y. et al.* Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura and the hereditary TTP registry // *Haemostaseologie.* – 2013. – Vol. 33(2). – P. 138–143.

301. *Martin P., Heiskari N., Zhou J. et al.* High mutation detection rate in the COL4A5 collagen gene in suspected Alport syndrome using PCR and direct DNA sequencing // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1998, Dec. – Vol. 9(12). – P. 2291–2301.
302. *Martinez V., Cohen P., Pagnoux C. et al.* Intravenous immunoglobulins for relapses of systemic vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: results of a multicenter, prospective, open-label study of twenty-two patients // *Arthritis Rheum.* – 2008, Jan. – Vol. 58(1). – P. 308–371.
303. *Masi A.T., Hunder G.G., Lie J.T. et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg–Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis) // *Arthritis Rheum.* – 1990, Aug. – Vol. 33(8). – P. 1094–1100.
304. *Matteson E.L.* A history of early investigation in polyarteritis nodosa // *Arthritis Care Res.* – 1999, Aug. – Vol. 12(4). – P. 294–302.
305. *Mayurama K., Tomizawa S., Shimabukuro N. et al.* Effect of supernatants derived from T lymphocyte culture in minimal change nephrotic syndrome on rat kidney capillaries // *Nephron.* – 1989. – Vol. 51. – P. 73–76.
306. *Mazzucco G., Barsotti P., Muda A.O. et al.* Ultrastructural and immunohistochemical findings in Alport's syndrome: a study of 108 patients from 97 Italian families with particular emphasis on COL4A5 gene mutation correlations // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1998, Jun. – Vol. 9(6). – P. 1023–1031.
307. *McMahon B.J., Heyward W.L., Templin D.W. et al.* Hepatitis B-associated polyarteritis nodosa in Alaskan Eskimos: clinical and epidemiologic features and long-term follow-up // *Hepatology.* – 1989, Jan. – Vol. 9(1). – P. 97–101.
308. *Mehler P.S., Brunvand M.W., Hutt M.P.* Chronic recurrent Goodpasture's syndrome // *Am. J. Med.* – 1987, Apr. – Vol. 82(4). – P. 833–835.
309. *Mehta R.L., Kellum J.A., Shan S.V. et al.* Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury // *Crit. Care.* – 2007. – Vol. 11. – P. 31.
310. *Meloni I., Muscettola M., Raynaud M. et al.* FAC1L4, encoding fatty acid-CoA ligase 4, is mutated in nonspecific X-linked mental retardation // *Nat. Genet.* – 2002, Apr. – Vol. 30(4). – P. 436–440.
311. *Meloni I., Vitelli F., Pucci L. et al.* Alport syndrome and mental retardation: clinical and genetic dissection of the contiguous gene deletion syndrome in Xq22.3 (ATS-MR) // *J. Med. Genet.* – 2002, May. – Vol. 39(5). – P. 359–365.
312. *Mendoza S.A., Reznik V.M., Griswold W.R. et al.* Treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents // *Pediatr. Nephrol.* – 1990, Jul. – Vol. 4(4). – P. 303–307.
313. *Metzler C., Miehle N., Manger K. et al.* Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis // *Rheumatology (Oxford).* – 2007, Jul. – Vol. 46(7). – P. 1087–1091.
314. *Metzler C., Schnabel A., Gross W.L., Hellmich B.* A phase II study of interferon-alpha for the treatment of refractory Churg–Strauss syndrome // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2008, May–Jun. – Vol. 26(3, Suppl. 49). – P. 35–40.
315. *Meyrier A.* E pluribus unum: The riddle of focal-segmental glomerulosclerosis // *Semin. Nephrol.* – 2003. – Vol. 23. – P. 135–140.
316. *Moake J.L.* Thrombotic microangiopathies // *N. Engl. J. Med.* – 2002, Aug. 22. – Vol. 347(8). – P. 589–600.
317. *Mojahedi M.J., Hekmat R., Ahmadnia H.* Kidney transplantation in patients with alport syndrome // *Urol. J. Fall.* – 2007. – Vol. 4(4). – P. 234–237.

318. *Mokrzycki M.H., Kaplan A.A.* Therapeutic plasma exchange: complications and management // *Am. J. Kidney Dis.* – 1994, Jun. – Vol. 23(6). – P. 817–827.
319. *Molloy P.J., Friedlander L., Van Thiel D.H.* Combined interferon, famciclovir and GM-CSF treatment of HBV infection in an individual with periarthritis nodosa // *Hepatology.* – 1999, Jul–Aug. – Vol. 46(28). – P. 2529–2531.
320. *Moorthy A.V., Chesney R.W., Lubinsky M.* Chronic renal failure and XY gonadal dysgenesis: «Frasier» syndrome – a commentary on reported cases // *Am. J. Med. Genet.* – 1987. – Vol. 3. – P. 297–302.
321. *Moosig F., Lamprecht P., Gross W.L.* Wegener's Granulomatosis: the current view // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2008, Oct. – Vol. 35(1–2). – P. 19–21.
322. *Morigi M. et al.* Alternative pathway activation of complement by Shiga toxin promotes exuberant C3a formation that triggers microvascular thrombosis // *J. Immunol.* – 2011. – Vol. 187. – P. 172–180.
323. *Motil A.K.L., Lu M., Fine C.A., Weck K.E.* A novel TRPC6 mutation in a family with podocytopathy and clinical variability // *BMC Nephrol.* – 2013, May. – Vol. 10(14). – P. 104.
324. *Moura L.R.R., Franco M.F., Kirsztajn G.M.* Minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis in adults: response to steroids and risk of renal failure // *J. Bras. Nefrol.* – 2015. – Vol. 37(4). – P. 475–480
325. *Mukhtyar C., Flossmann O., Hellmich B. et al.* Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008, Jul. – Vol. 67(7). – P. 1004–1010.
326. *Mukhtyar C., Guillevin L., Cid M.C. et al.* EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009, Mar. – Vol. 68. – P. 310–317.
327. *Mundel P., Gilbert P., Kriz W.* Podocytes in glomerulus of rat kidney express a characteristic 44 KD protein // *J. Histochem. Cytochem.* – 1991. – Vol. 39. – P. 1047–1056.
328. *Nagel M., Nagorka S., Gross O.* Novel COL4A5, COL4A4, and COL4A3 mutations in Alport syndrome // *Hum. Mutat.* – 2005, Jul. – Vol. 26(1). – P. 60.
329. *Niaudet P.* Genetic forms of nephrotic syndrome // *Pediatr. Nephrol.* – 2004, Dec. – Vol. 19(12). – P. 1313–1318.
330. *Niaudet P.* Steroid-Sensitive Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children / In: «*Pediatric Nephrology*». E.Avner, W.Harmon, P.Niaudet (Eds). – 5th ed. – Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004. – P. 27–28.
331. *Niaudet P.* Steroid-Resistant Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children / In: «*Pediatric Nephrology*». E.Avner, W.Harmon, P.Niaudet (Eds). – 5th ed. – Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004.
332. *Noris M., Remuzzi G.* Atypical hemolytic-uremic syndrome // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361. – P. 1676–1687.
333. *Noris M., Remuzzi G.* Hemolytic uremic syndrome // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2005. – Vol. 16(4). – P. 1035–1050.
334. *Noris M., Remuzzi G.* Genetics and genetic testing in hemolytic uremic syndrome/thrombotic thrombocytopenic purpura // *Semin. Nephrol.* – 2010, Jul. – Vol. 30(4). – P. 395–408.
335. *Noth I., Streck M.E., Leff A.R.* Churg–Strauss syndrome // *Lancet.* – 2003, Feb. 15. – Vol. 361(9357). – P. 587–594.

336. *Orriols R., Munoz X., Ferrer J. et al.* Cocaine-induced Churg–Strauss vasculitis // *Eur. Respir. J.* – 1996, Jan. – Vol. 9(1). – P. 175–177.
337. *Pabst S., Tiyerili V., Grohe C.* Apparent response to anti-IgE therapy in two patients with refractory «forme fruste» of Churg–Strauss syndrome // *Thorax.* – 2008, Aug. – Vol. 63(8). – P. 747–748.
338. *Pagnoux C., Mahr A., Hamidou M.A. et al.* Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis // *N. Engl. J. Med.* – 2008, Dec. – Vol. 359. – P. 2790–2803.
339. *Paik K.H., Lee B.H., Cho H.Y. et al.* Primary focal segmental glomerular sclerosis in children: clinical course and prognosis // *Pediatr. Nephrol.* – 2007, Mar. – Vol. 22(3). – P. 389–395.
340. *Patey-Mariaud de Serre N., Garfa M., Bessieres B. et al.* Collagen alpha5 and alpha2(IV) chain coexpression: analysis of skin biopsies of Alport patients // *Kidney Int.* – 2007, Aug. – Vol. 72(4). – P. 512–516.
341. *Patrakka J., Ruotsalainen V., Reponen P. et al.* Recurrence of nephrotic syndrome in kidney grafts of patients with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type: role of nephrin // *Transplantation.* – 2002. – Vol. 73. – P. 394–403.
342. *Patrie K.M., Drescher A.J., Welihinda A. et al.* Interaction of two actin-binding proteins, synaptopodin and alpha-actinin-4, with the tight junction protein MAGI-1 // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277. – P. 30183–30190.
343. *Pelletier J., Bruening W., Kashtan C.E. et al.* Germline mutations in the Wilms' tumor suppressor gene are associated with abnormal urogenital development in Denys–Drash syndrome // *Cell.* – 1991. – Vol. 67. – P. 437–447.
344. *Pereira A.C., Pereira A.B., Mota G.F. et al.* NPHS2 R229Q functional variant is associated with microalbuminuria in the general population // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 65. – P. 1026–1030.
345. *Pescucci C., Mari F., Longo I. et al.* Autosomal-dominant Alport syndrome: natural history of a disease due to COL4A3 or COL4A4 gene // *Kidney Int.* – 2004, May. – Vol. 65(5). – P. 1598–1603.
346. *Phillip R., Luqmani R.* Mortality in systemic vasculitis: a systematic review // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 94–104.
347. *Pickering M., Cook H.T.* Complement and glomerular disease: new insights // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2011. – Vol. 20. – P. 271–277.
348. *Pirson Y.* Making the diagnosis of Alport's syndrome // *Kidney Int.* – 1999, Aug. – Vol. 56(2). – P. 760–775.
349. *Plant K.E., Green P.M., Vetrie D., Flinter F.A.* Detection of mutations in COL4A5 in patients with Alport syndrome // *Hum. Mutat.* – 1999. – Vol. 13(2). – P. 124–132.
350. *Plotz F.B., Bouma A.B., van Wijk J.A. et al.* Pediatric acute kidney injury in the ICU: an independent evaluation of pRIFLE criteria // *Intensive Care Med.* – 2008. – Vol. 34(9). – P. 1713–1717 (Epub 2008 Jun 3).
351. *Pollak M.* Inherited podocytopathies: FSGS and nephrotic syndrome from a genetic viewpoint // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2002. – Vol. 13. – P. 3016–3023.
352. *Polychronopoulos V.S., Prakash U.B.S., Golbin J.M. et al.* Airway involvement in Wegener's Granulomatosis // *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* – 2007, Nov. – Vol. 33. – P. 755–775.
353. *Ponniah I., Shaheen A., Shankar K.A., Kumaran M.G.* Wegener's granulomatosis: the current understanding // *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod.* – 2005, Sep. – Vol. 100(3). – P. 265–270.

354. *Prescott W.A. Jr, Streetman D.A., Streetman D.S.* The potential role of HMG-CoA reductase inhibitors in pediatric nephrotic syndrome // *Ann. Pharmacother.* – 2004, Dec. – Vol. 38(12). – P. 2105–2114.
355. *Pritchard-Jones K., Fleming S., Davidson D. et al.* The candidate Wilms' tumour gene is involved in genitourinary development // *Nature.* – 1990. – Vol. 346. – P. 194–197.
356. *Proesmans W., Van Dyck M.* Enalapril in children with Alport syndrome // *Pediatr. Nephrol.* – 2004, Mar. – Vol. 19(3). – P. 271–275.
357. *Pusey C.D., Rees A.J., Evans D.J. et al.* Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies // *Kidney Int.* – 1991, Oct. – Vol. 40(4). – P. 757–763.
358. *Raats C.J., van den Born J., Bakker M.A. et al.* Expression of agrin, dystroglycan, and utrophin in normal renal tissue and in experimental glomerulopathies // *Am. J. Pathol.* – 2000. – Vol. 156. – P. 1749–1765.
359. *Rahman M., Shad F., Smith M.C.* Acute Kidney Injury. A Guide to Diagnosis and Management // *Am. Fam. Physician.* – 2012, Oct. 1. – Vol. 86(7). – P. 631–639.
360. *Reddy J.C., Licht J.D.* The WT1 Wilms' tumor suppressor gene: how much do we really know? // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1996. – Vol. 1287. – P. 1–28.
361. *Regele H.M., Fillipovic E., Langer B. et al.* Glomerular expression of dystroglycans is reduced in minimal change nephrosis but not in focal segmental glomerulosclerosis // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2000. – Vol. 11. – P. 403–412.
362. *Reiser J., Mundel P.* Danger signaling by glomerular podocytes defines a novel function of inducible B7–1 in the pathogenesis of nephrotic syndrome // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – Vol. 15. – P. 2246–2248.
363. *Reiser J., Polu K.R., Moller C.C. et al.* TRPC6 is a glomerular slit diaphragm-associated channel required for normal renal function // *Nat. Genet.* – 2005. – Vol. 37. – P. 739–744.
364. *Reiser J., von Gersdorff G., Loos M. et al.* Induction of B7–1 in podocytes is associated with nephrotic syndrome // *J. Clin. Invest.* – 2004. – Vol. 113. – P. 1390–1397.
365. *Remuzzi G., Galbusera M., Mannucci P.M.* ADAMTS13 in thrombotic microangiopathies // *Blood.* – 2002. – Vol. 100(10). – P. 3842.
366. *Renaudineau Y., Le Meur Y.* Renal involvement in Wegener's Granulomatosis // *Clinic. Rev. Allerg. Immunol.* – 2008, Oct. – Vol. 35. – P. 22–29.
367. Report of the International Study of Kidney Disease in Children (RISKDC). Minimal change nephrotic syndrome in children: deaths during the first 5 to 15 years' observation. Report of the International Study of Kidney Disease in Children // *Pediatrics.* – 1984, Apr. – Vol. 73(4). – P. 497–501.
368. *Ribi C., Cohen P., Pagnoux C. et al.* Treatment of Churg–Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients // *Arthritis Rheum.* – 2008, Feb. – Vol. 58(2). – P. 586–594.
369. *Ricci Z., Ronco C.* Kidney Diseases beyond Nephrology: intensive care // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. – Vol. 23. – P. 1–7.
370. *Ricotti C., Kowalczyk J.P., Ghersi M., Nousari C.H.* The diagnostic yield of histopathologic sampling techniques in PAN-associated cutaneous ulcers // *Arch. Dermatol.* – 2007, Oct. – Vol. 143(10). – P. 1334–1336.
371. *Roccatello D., Baldovino S., Alpa M. et al.* Effects of anti-CD20 monoclonal antibody as a rescue treatment for ANCA-associated idiopathic systemic vasculitis with or without overt renal involvement // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2008, May–Jun. – Vol. 26(3 Suppl. 49). – P. 67–71.

372. *Ruf R.G., Lichtenberger A., Karle S.M. et al.* Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – Vol. 15. – P. 722–732.
373. *Ruggenenti P., Remuzzi G.* *E. coli* O104:H4 German outbreak: a missed opportunity» Piero Ruggenenti and Giuseppe Remuzzi // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2012. – Vol. 8. – P. 558–560.
374. *Rutgers A., Slot M., van Paassen P.* Coexistence of anti-glomerular basement membrane antibodies and myeloperoxidase-ANCAs in crescentic glomerulonephritis // *Am. J. Kidney Dis.* – 2005, Aug. – Vol. 46(2). – P. 253–262.
375. *Ruth E.M., Kemper M.J., Leumann E.P. et al.* Children with steroid-sensitive nephrotic syndrome come of age: long-term outcome // *J. Pediatr.* – 2005, Aug. – Vol. 147(2). – P. 202–207.
376. *Sable-Fourtassou R., Cohen P., Mahr A. et al.* Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg–Strauss syndrome // *Ann. Intern. Med.* – 2005, Nov. 1. – Vol. 143(9). – P. 632–638.
377. *Saeki T., Nishi S., Imai N. et al.* Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis // *Kidney Int.* – Vol. 78. – P. 1016–1023.
378. *Sahali D., Pawlak A., Le Gouvello S. et al.* Transcriptional and post-transcriptional alterations of I kappa B alpha in active minimal-change nephrotic syndrome // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2001. – Vol. 12. – P. 1648–1658.
379. *Sahali D., Pawlak A., Valanciute A. et al.* A novel approach to investigation of the pathogenesis of active minimal-change nephrotic syndrome using subtracted cDNA library screening // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2002. – Vol. 13. – P. 1238–1247.
380. *Saland J.M., Ginsberg H., Fisher E.A.* Dyslipidemia in pediatric renal disease: epidemiology, pathophysiology, and management // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2002, Apr. – Vol. 14(2). – P. 197–204.
381. *Sanders J.S., Slot M.C., Stegeman C.A.* Maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies // *N. Engl. J. Med.* – 2003, Nov. – Vol. 349(21). – P. 2072–2073.
382. *Sangle S.R., Hughes G.R., D’Cruz D.P.* Infliximab in patients with systemic vasculitis that is difficult to treat: poor outcome and significant adverse effects // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007 Apr. – Vol. 66(4). – P. 564–565.
383. *Sanjad S.A., al-Abbad A., al-Shorafa S.* Management of hyperlipidemia in children with refractory nephrotic syndrome: the effect of statin therapy // *J. Pediatr.* – 1997, Mar. – Vol. 130(3). – P. 470–474.
384. *Savage C.O., Pusey C.D., Bowman C.* Antiglomerular basement membrane antibody mediated disease in the British Isles 1980–1984 // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* – 1986, Feb. 1. – Vol. 292(6516). – P. 301–304.
385. *Saxena A.K.* Dopamine «Renal-Dose»: An Appraisal of Current Concepts, Controversies & Concerns // *Dialysis & Transplantation.* – 2002, Sep. – Vol. 31. – P. 615.
386. *Saxena S., Mittal A., Andal A.* Pattern of interleukins in minimal-change nephrotic syndrome of childhood // *Nephron.* – 1993. – Vol. 65. – P. 56–61.
387. *Servais A., Noel L.-H., Dragon-Durey M.-A. et al.* Heterogeneous pattern of renal disease associated with homozygous Factor H deficiency // *Hum. Pathol.* – 2011. – Vol. 42. – P. 1305–1311.
388. *Scheiring J., Rosales A., Zimmerhackl L.B.* Today’s understanding of the haemolytic uraemic syndrome // *Eur. J. Pediatr.* – 2010. – Vol. 169. – P. 7–13.
389. *Schmitt W.H., Birck R., Heinzl P.A. et al.* Prolonged treatment of re-fractory Wegener’s granulomatosis with 15-deoxyspergualin: an open study in seven patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2005, Jun. – Vol. 20(6). – P. 1083–1092.

390. *Schmitt W.H., Csernok E., Kobayashi S. et al.* Churg–Strauss syndrome: serum markers of lymphocyte activation and endothelial damage // *Arthritis Rheum.* – 1998, Mar. – Vol. 41(3). – P. 445–452.
391. *Schmitt W.H., Hagen E.C., Neumann I. et al.* Treatment of refractory Wegener’s granulomatosis with antithymocyte globulin (ATG): an open study in 15 patients // *Kidney Int.* – 2004, Apr. – Vol. 65(4). – P. 1440–1448.
392. *Schultheiss M., Ruf R.G., Mucha B.E. et al.* No evidence for genotype/phenotype correlation in NPHS1 and NPHS2 mutations // *Pediatr. Nephrol.* – 2004. – Vol. 19. – P. 1340–1348.
393. *Schwartz G.J., Munoz A., Schneider M.F. et al.* New equations to estimate GFR in children with CKD // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 20. – P. 629–637.
394. *Schwartz G.J., Work D.F.* Measurement and estimation of GFR in children and adolescents // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009, Nov. – Vol. 4(11). – P. 1832–1843.
395. *Scully M. et al.* Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies // *J. Thromb. Haemost.* – 2016. – Vol. 15. – P. 312–322.
396. *Selewski D.T., Cornell T.T., Heung M. et al.* Validation of the KDIGO acute kidney injury criteria in a pediatric critical care population // *Intensive Care Med.* – 2014. – Vol. 40. – P. 1481–1488.
397. *Selga D., Mohammad A., Sturfelt G., Segelmark M.* Polyarteritis nodosa when applying the Chapel Hill nomenclature – a descriptive study on ten patients // *Rheumatology (Oxford).* – 2006, Oct. – Vol. 45(10). – P. 1276–1281.
398. *Seo P.* Wegener’s granulomatosis: managing more than inflammation // *Curr. Opin. Rheum.* – 2008, Jan. – Vol. 20. – P. 10–16.
399. *Seo P., Min Y.-I., Holbrook J.T. et al.* Damage caused by Wegener’s Granulomatosis and its treatment: prospective data from the Wegener’s Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) // *Arthritis Rheum.* – 2005, Jul. – Vol. 52. – P. 2168–2178.
400. *Seo P., Specks U., Keogh K.A.* Efficacy of rituximab in limited Wegener’s granulomatosis with refractory granulomatous manifestations // *J. Rheumatol.* – 2008, Oct. – Vol. 35(10). – P. 2017–2023.
401. *Shah M.K., Huggins S.Y.* Characteristics and outcomes of patients with Goodpasture’s syndrome // *South. Med. J.* – 2002, Dec. – Vol. 95(12). – P. 1411–1418.
402. *Shaheen I.S., Watson A.R., Harvey B.* Acute renal failure in children: etiology, treatment and outcome // *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* – 2006, Jun. – Vol. 17(2). – P. 153–158.
403. *Shalhoub R.J.* Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function // *Lancet.* – 1974. – Vol. 2. – P. 556–560.
404. *Shevach E.M., McHugh R.S., Piccirillo C.A., Thornton A.M.* Control of T-cell activation by CD4q CD25q suppressor T cells // *Immunol. Rev.* – 2001. – Vol. 182. – P. 58–67.
405. *Siegel N.J., Gaudio K.M., Krassner L.S. et al.* Steroid-dependent nephrotic syndrome in children: histopathology and relapses after cyclophosphamide treatment // *Kidney Int.* – 1981. – Vol. 19(3). – P. 454–459.
406. *Siegel N.J., Kashgarian M., Spargo B.H.* Minimal change and focal sclerotic lesions in lipoid nephrosis // *Nephron.* – 1974. – Vol. 13. – P. 125–136.
407. *Simons M., Schwarz K., Kriz W. et al.* Involvement of lipid rafts in nephrin phosphorylation and organization of the glomerular slit diaphragm // *Am. J. Pathol.* – 2001. – Vol. 159. – P. 1069–1077.

408. *Singhal R., Brimble K.S.* Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: pathophysiology and clinical management // *Thromb. Res.* – 2006. – Vol. 118(3). – P. 397–407.
409. *Sinha M.D., MacLeod R., Rigby E., Clark A.G.* Treatment of severe steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS) in children with tacrolimus // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2006, Jul. – Vol. 21(7). – P. 1848–1854.
410. *Sinico R.A., Radice A., Corace C.* Anti-glomerular basement membrane antibodies in the diagnosis of Goodpasture syndrome: a comparison of different assays // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2006, Feb. – Vol. 21(2). – P. 397–401.
411. *Sinico R.A., Sabadini E., Maresca A.M.* Mesalazine-induced Churg–Strauss syndrome in a patient with Crohn’s disease and sclerosing cholangitis // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2006, Mar–Apr. – Vol. 24(2 Suppl. 41). – P. 104.
412. *Slajpah M., Meglic A., Furlan P., Glavac D.* The importance of non-invasive genetic analysis in the initial diagnostics of Alport syndrome in young patients // *Pediatr. Nephrol.* – 2005, Sep. – Vol. 20(9). – P. 1260–1264.
413. *Slot M.C., Tervaert J.W., Boomsma M.M., Stegeman C.A.* Positive classic antineutrophil cytoplasmic antibody (C-ANCA) titer at switch to azathioprine therapy associated with relapse in proteinase 3-related vasculitis // *Arthritis Rheum.* – 2004, Apr. – Vol. 51(2). – P. 269–273.
414. *Smoyer W.E., Mundel P., Gupta A., Welsh M.J.* Podocyte alpha actinin induction precedes foot process effacement in experimental nephrotic syndrome // *Am. J. Physiol.* – 1997. – Vol. 273. – P. 150–157.
415. *Somer T., Finegold S.M.* Vasculitides associated with infections, immunization, and antimicrobial drugs // *Clin. Infect. Dis.* – 1995, Apr. – Vol. 20(4). – P. 1010–1036.
416. *Soufir N., Descamps V., Crickx B.* Hepatitis C virus infection in cutaneous polyarteritis nodosa: a retrospective study of 16 cases // *Arch. Dermatol.* – 1999, Aug. – Vol. 135(8). – P. 1001–1002.
417. *Spagnolo P., Richeldi L., DuBois R.M.* Environmental triggers and susceptibility factors in idiopathic granulomatous diseases // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2008, Dec. – Vol. 29. – P. 610–619.
418. *Specks U., DeRemee R.A.* Granulomatous vasculitis. Wegener’s granulomatosis and Churg–Strauss syndrome // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* – 1990, May – Vol. 16(2). – P. 377–397.
419. *Srivastava T., Simon S.D., Alon U.S.* High incidence of focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic syndrome of childhood // *Pediatr. Nephrol.* – 1999. – Vol. 13. – P. 13–18.
420. *Staples A., LeBlond R., Watkins S. et al.* Validation of the revised Schwartz estimating equation in a predominantly non-CKD population // *Pediatr. Nephrol.* – 2010, Nov. – Vol. 25(11). – P. 2321–2326.
421. *Stasi R., Stipa E., Del Poeta G. et al.* Long-term observation of patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab // *Rheumatology (Oxford).* – 2006, Nov. – Vol. 45(11). – P. 1432–1436.
422. *Stefanovic V., Golubovic E., Mitic-Zlatkovic M. et al.* Interleukin-12 and interferon-gamma production in childhood idiopathic nephrotic syndrome // *Pediatr. Nephrol.* – 1998. – Vol. 12. – P. 463–466.
423. *Stegeman C.A., Tervaert J.W., de Jong P.E., Kallenberg C.G.* Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener’s granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group // *N. Engl. J. Med.* – 1996, Jul. 4. – Vol. 335(1). – P. 16–20.

424. *Stegeman C.A., Tervaert J.W., Sluiter W.J. et al.* Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis // *Ann. Intern. Med.* – 1994, Jan. – Vol. 120(1). – P. 12–17.
425. *Stojnovic V., Barisic N., Milanovic B., Doronjski A.* Acute kidney injury in preterm infants admitted to a neonatal intensive care unit // *Pediatr. Nephrol.* – 2014. – Vol. 29. – P. 2213–2220.
426. *Stokes B.M., Markowitz G.S., Lin J. et al.* Glomerular tip lesion: a distinct entity within the minimal change disease/focal segmental glomerulosclerosis spectrum // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 65. – P. 1690–1702.
427. *Stone J.H.* Polyarteritis nodosa // *JAMA.* – 2002, Oct. 2. – Vol. 288(13). – P. 1632–1639.
428. *Stone J.H., Hoffman G.S.* Wegener’s granulomatosis / In: «Rheumatology». M.C.Hochberg, A.J.Silman, J.S.Smolen, M.E.Weinblatt, M.H.Weisman (Eds). – 4th ed. – Vol. 2. – Chap. 146. – Philadelphia, PA: Mosby Elsevier, 2008. – P. 1533–1544.
429. *Stone J.H., Uhlfelder M.L., Hellmann D.B. et al.* Etanercept combined with conventional treatment in Wegener’s granulomatosis: a six-month open-label trial to evaluate safety // *Arthritis Rheum.* – 2001, May. – Vol. 44(5). – P. 1149–1154.
430. *Stone J.H., Zen Y., Deshpande V.* IgG4-related disease // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366. – P. 539–551.
431. *Strife C.F., Braun M.C., West C.D.* Membranoproliferative Glomerulonephritis / In: «Pediatric Nephrology». E.Avner, W.Harmon and P.Niaudet. – 5th ed. – Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004. – P. 32.
432. *Sutton D.M., Nair R.C., Rock G.* Complications of plasma exchange // *Transfusion.* – 1989, Feb. – Vol. 29(2). – P. 124–127.
433. *Takemura T., Yanagida H., Yagi K. et al.* Alport syndrome and benign familial hematuria (thin basement membranedisease) in two brothers of a family with hematuria // *Clin. Nephrol.* – 2003, Sep. – Vol. 60(3). – P. 195–200.
434. *Takeuchi H., Matsuno N., Senuma K. et al.* Evidence of different pharmacokinetics including relationship among AUC, peak, and trough levels between cyclosporine and tacrolimus in renal transplant recipients using new pharmacokinetic parameter – why cyclosporine is monitored by C(2) level and tacrolimus by trough level // *Biol. Pharm. Bull.* – 2008, Jan. – Vol. 31(1). – P. 90–94.
435. *Tanaka R., Yoshikawa N., Nakamura H., Ito H.* Infusion of peripheral blood mononuclear cell products from nephrotic children increases albuminuria in rats // *Nephron.* – 1992. – Vol. 60. – P. 35–41.
436. *Tarshish P., Tobin J.N., Bernstein J.* Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1997, May. – Vol. 8(5). – P. 769–776.
437. *Tatsis E., Schnabel A., Gross W.L.* Interferon-alpha treatment of four patients with the Churg–Strauss syndrome // *Ann. Intern. Med.* – 1998, Sep. 1. – Vol. 129(5). – P. 370–374.
438. *Taylor C., Machin S., Wigmore S.J. et al.* Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom // *Br. J. Haematol.* 2010. – Vol. 148. – P. 37–47.
439. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children // *J. Pediatr.* – 1981. – Vol. 98(4). – P. 561–564.
440. *Tidman M., Olander R., Svalander C., Danielsson D.* Patients hospitalized because of small vessel vasculitides with renal involvement in the period 1975–95: organ

- involvement, anti-neutrophil cytoplasmic antibodies patterns, seasonal attack rates and fluctuation of annual frequencies // *J. Intern. Med.* – 1998, Aug. – Vol. 244(2). – P. 133–141.
441. *Tiliakos A.* 4th, *Shaia S., Hostoffer R., Kent L.* The use of infliximab in a patient with steroid-dependent Churg–Strauss syndrome // *J. Clin. Rheumatol.* – 2004, Apr. – Vol. 10(2). – P. 96–97.
442. *Todd D.C., Cockcroft D.W.* Prolonged survival in Churg–Strauss syndrome // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2004, Jan. – Vol. 92(1). – P. 92–93.
443. *Toren A., Rozenfeld-Granot G., Rocca B.* Autosomal-dominant giant platelet syndromes: a hint of the same genetic defect as in Fechtner syndrome owing to a similar genetic linkage to chromosome 22q11–13 // *Blood.* – 2000, Nov. 15. – Vol. 96(10). – P. 3447–3451.
444. *Trepo C., Guillevin L.* Polyarteritis nodosa and extrahepatic manifestations of HBV infection: the case against autoimmune intervention in pathogenesis // *J. Autoimmun.* – 2001, May. – Vol. 16(3). – P. 269–274.
445. *Tryggvason K., Patrakka J., Wartiovaara J.* Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria // *N. Engl. J. Med.* – 2006, Mar. 30. – Vol. 354(13). – P. 1387–1401.
446. *Tryggvason K., Wartiovaara J.* Molecular basis of glomerular permselectivity // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2001. – Vol. 10. – P. 543–549.
447. *Tsai H.-M.* Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion // *Blood.* – 1996. – Vol. 87(10). – P. 4235–4244.
448. *Tsai H.-M.* Untying the Knot of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Atypical Hemolytic Uremic Syndrome // *The American Journal of Medicine.* – 2013. – Vol. 126. – P. 200–209.
449. *Tsai H.-M., Lian E.Ch.-Y.* Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339(22). – P. 1585–1594.
450. *Tuggey J.M., Hosker H.S.* Churg–Strauss syndrome associated with montelukast therapy // *Thorax.* – 2000, Sep. – Vol. 55(9). – P. 805–806.
451. *Ueda N., Kuno K., Ito S.* Eight and 12 week courses of cyclophosphamide in nephrotic syndrome // *Arch. Dis. Child.* – 1990, Oct. – Vol. 65(10). – P. 1147–1150.
452. *Umehara H., Okazaki K., Masaki Y. et al.* A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details // *Mod. Rheumatol.* – 2012. – Vol. 22. – P. 1–14.
453. United States Renal Data System. Annual Data Report 2008. USRDS – ADR. Available at <http://www.usrds.org/adr.htm> – Accessed September 20, 2008.
454. *Vaglio A., Martorana D., Maggiore U. et al.* HLA-DRB4 as a genetic risk factor for Churg–Strauss syndrome // *Arthritis Rheum.* – 2007, Sep. – Vol. 56 (9). – P. 3159–3166.
455. *Van den Berg J.G., Aten J., Chand M.A. et al.* Interleukin-4 and interleukin-13 act on glomerular visceral epithelial cells // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2000. – Vol. 11. – P. 413–422.
456. *Van den Berg J.G., Weening J.J.* Role of the immune system in the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome // *Clin. Sci. (Lond).* – 2004, Aug. – Vol. 107(2). – P. 125–136.
457. *Van Gent R.* T-cell inhibitory capacity of hyperimmunoglobulins is influenced by the production process // *Int. Immunopharmacol.* – 2014. – Vol. 19. – P. 142–144.

458. *Waldo F.B., Benfield M.R., Kohaut E.C.* Therapy of focal and segmental glomerulosclerosis with methylprednisolone, cyclosporine A and prednisone // *Pediatr. Nephrol.* – 1998. – Vol. 12. – P. 397–400.
459. *Walker P.D., Ferrario F., Joh K., Bonsib S.M.* Dense deposit disease is not a membranoproliferative glomerulonephritis // *Mod. Pathol.* – 2007. – Vol. 20. – P. 605–616.
460. *Walsh M., Chaudhry A., Jayne D.* Long-term follow-up of relapsing/refractory anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis treated with the lymphocyte depleting antibody alemtuzumab (CAM–PATH–1H) // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008, Sep. – Vol. 67(9). – P. 1322–1327.
461. *Wang F., Wang Y., Ding J., Yang J.* Detection of mutations in the COL4A5 gene by analyzing cDNA of skin fibroblasts // *Kidney Int.* – 2005, Apr. – Vol. 67(4). – P. 1268–1274.
462. *Waters A.M., Licht C.* aHUS caused by complement dysregulation: new therapies on the horizon // *Pediatr. Nephrol.* – 2011. – Vol. 26. – P. 41–57.
463. *Watts R.A., Lane S.E., Koldingsnes W. et al.* Epidemiology of vasculitis in Europe // *Ann. Rheum. Dis.* – 2001, Dec. – Vol. 60(12). – P. 1156–1157.
464. *Watts R.A., Mooney J., Lane S.E., Scott D.G.* Rheumatoid vasculitis: becoming extinct? // *Rheumatology (Oxford).* – 2004, Jul. – Vol. 43(7). – P. 920–923.
465. *Watts R.A., Scott D.G.I.* Classification and epidemiology of the vasculitides // *Baillieres Clin. Rheumatol.* – 1997, May. – Vol. 11(2). – P. 191–217.
466. *Webb N.J., Lewis M.A., Iqbal J. et al.* Childhood steroid-sensitive nephrotic syndrome: does the histology matter? // *Am. J. Kidney Dis.* – 1996. – Vol. 27(4). – P. 484–488.
467. *Weber M.F., Andrassy K., Pullig O.* Antineutrophil-cytoplasmic antibodies and antiglomerular basement membrane antibodies in Goodpasture’s syndrome and in Wegener’s granulomatosis // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1992, Jan. – Vol. 2(7). – P. 1227–1234.
468. *Weber S., Gribouval O., Esquivel E.L. et al.* NPHS2 mutation analysis shows genetic heterogeneity of steroid-resistant nephritic syndrome and low post-transplant recurrence // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 66. – P. 571–579.
469. *Wechsler M.E., Finn D., Gunawardena D. et al.* Churg–Strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma // *Chest.* – 2000, Mar. – Vol. 117(3). – P. 708–713.
470. *Wechsler M.E., Garpestad E., Flier S.R. et al.* Pulmonary infiltrates, eosinophilia, and cardiomyopathy following corticosteroid withdrawal in patients with asthma receiving zafirlukast // *JAMA.* – 1998, Feb. 11. – Vol. 279(6). – P. 455–457.
471. *Wedekin M., Ehrich J.H., Offner G., Pape L.* Aetiology and outcome of acute and chronic renal failure in infants // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. – Vol. 23(5). – P. 1575–1580.
472. *Weeda L.W., Coffey S.A.* Wegener’s Granulomatosis // *Oral. Maxillofac. Surg. Clin. North. Am.* – 2008, Nov. – Vol. 20. – P. 643–649.
473. Wegener’s Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Limited versus severe Wegener’s granulomatosis: baseline patient data on patients in the Wegener’s granulomatosis etanercept trial // *Arthritis Rheum.* – 2003, Aug. – Vol. 48(8). – P. 2299–2309.
474. Wegener’s Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener’s Granulomatosis // *N. Engl. J. Med.* – 2005, Jan. 27. – Vol. 352(4). – P. 351–361.

475. *Welsch T., Endlich N., Kriz W., Endlich K.* CD2AP and p130Cas localize to different F-actin structures in podocytes // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2001. – Vol. 281. – P. 769–777.
476. *Weyand C.M., Goronzy J.J.* Multisystem interactions in the pathogenesis of vasculitis // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 1997, Jan. – Vol. 9(1). – P. 3–11.
477. *White R.H., Raafat F., Milford D.V. et al.* The Alport nephropathy: clinicopathological correlations // *Pediatr. Nephrol.* – 2005, Jul. – Vol. 20(7). – P. 897–903.
478. *White R.H.R., Glasgow E.F., Mills R.J.* Clinicopathological study of nephrotic syndrome in childhood // *Lancet.* – 1970. – Vol. 1. – P. 1353–1359.
479. *Wicki J., Olivieri J., Pizzolato G. et al.* Successful treatment of polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus with a combination of lamivudine and interferon alpha // *Rheumatology (Oxford).* – 1999, Feb. – Vol. 38(2). – P. 183–185.
480. *Williamson R.A., Henry M.D., Daniels K.J. et al.* Dystroglycan is essential for early embryonic development: Disruption of Reichert's membrane in *Dag1*-null mice // *Hum. Mol. Gen.* – 1997. – Vol. 6. – P. 831–841.
481. *Wilson P.D.* Polycystic Kidney Disease // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 151–164.
482. *Winchester D.E., Jacob A., Murphy T.* Omalizumab for asthma // *N. Engl. J. Med.* – 2006, Sep. 21. – Vol. 355(12). – P. 1281–1282.
483. *Wing K., Onishi Y., Prieto-Martin P. et al.* CTLA-4 control over *Foxp3* regulatory T cell function // *Science.* – 2008. – Vol. 322. – P. 271–275.
484. *Worthy S.A., Müller N.L., Hansell D.M., Flower C.D.* Churg–Strauss syndrome: the spectrum of pulmonary CT findings in 17 patients // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 1998, Feb. – Vol. 170(2). – P. 297–300.
485. *Wu H.M., Tang J.L., Sha Z.H. et al.* Interventions for preventing infection in nephrotic syndrome // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2004. – CD003964.
486. *Yachnin T., Iaina A., Schwartz D., Nakache R.* The mother of an Alport's syndrome patient: a safe kidney donor? // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2002, Apr. – Vol. 17(4). – P. 683–684.
487. *Yamasaki A., Tomita K., Fujii Y. et al.* Repressed ileal artery aneurysms in Churg–Strauss syndrome following combination treatment with glucocorticoid and cyclophosphamide // *Rheumatol. Int.* – 2008, Aug. 8. – P. 335–337.
488. *Yang R., Cui Z., Zhao J. et al.* The role of HLA-DRB1 alleles on susceptibility of Chinese patients with anti-GBM disease // *Clin. Immunol.* – 2009, Aug. 3. – P. 245–250.
489. *Yang R., Hellmark T., Zhao J. et al.* Levels of epitope-specific autoantibodies correlate with renal damage in anti-GBM disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009, Jun. – Vol. 24(6). – P. 1838–1844.
490. *Yang Y., Jeanpierre C., Dressler G.R. et al.* WT1 and PAX-2 podocyte expression in Denys–Drash syndrome and isolated diffuse mesangial sclerosis // *Am. J. Pathol.* 1999. – Vol. 154. – P. 181–192.
491. *Yaoita E., Kawasaki K., Yamamoto T., Kihara I.* Variable expression of desmin in rat glomerular epithelial cells // *Am. J. Pathol.* – 1990. – Vol. 136. – P. 899–908.
492. *Yoshizawa N., Kusumi Y., Matsumoto K. et al.* Studies of a glomerular permeability factor in patients with minimal change nephrotic syndrome // *Nephron.* – 1989. – Vol. 51. – P. 370–376.
493. *Yu C.C., Fornoni A., Weins A. et al.* Abatacept in B7-1-positive proteinuric kidney disease // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369. – P. 2416–2423.
494. *Zaffanello M., Franchini M.* Thromboembolism in childhood nephrotic syndrome: a rare but serious complication // *Hematology.* – 2007. – Vol. 12(1). – P. 69–73.

495. *Zappitelli M.* Epidemiology and diagnosis of acute kidney injury // *Seminars in Nephrology.* – 2008. – Vol. 28. – P. 436–446.
496. *Zhang S.Y., Marlier A., Gribouval O. et al.* In vivo expression of podocyte slit diaphragm-associated proteins in nephritic patients with NPHS2 mutation // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 66. – P. 945–995.
497. *Zhao J., Cui Z., Yang R. et al.* Anti-glomerular basement membrane autoantibodies against different target antigens are associated with disease severity // *Kidney Int.* – 2009. – Vol. 76(10). – P. 1108.
498. *Zhao J., Yan Y., Cui Z. et al.* The immunoglobulin G subclass distribution of anti-GBM autoantibodies against rHalpha3(IV)NC1 is associated with disease severity // *Hum. Immunol.* – 2009. – Vol. 70(6). – P. 425–429.
499. *Zheng X.L., Sadler J.E.* Pathogenesis of thrombotic microangiopathies // *Ann. Rev. Pathol.* – 2008. – Vol. 3. – P. 249–277.

ДЕТСКАЯ НЕФРОЛОГИЯ

Под ред. П.В.Шумилова, Э.К.Петросян, О.Л.Чугуновой

Ответственный редактор: *Н.Ю.Соколова*
Корректоры: *Д.В.Коденко, Т.Н.Помилуйко*
Компьютерный набор и верстка: *С.В.Шацкая*

ISBN 978-5-00030-585-0



Лицензия ИД №04317 от 20.04.01 г.
Подписано в печать 00.00.18. Формат 60×90/16
Бумага офсетная. Печать офсетная. Усл. печ. л. 38
Гарнитура Таймс. Тираж 0000 экз. Заказ №

Издательство «МЕДпресс-информ».
119048, Москва, Комсомольский пр-т, д. 42, стр. 3
e-mail: office@med-press.ru
www.med-press.ru
www.03book.ru

Отпечатано в полном соответствии с качеством предоставленного электронного оригинал-макета в типографии АО «ТАТМЕДИА» «ПИК «Идел-Пресс».
420066, г. Казань, ул. Декабристов, д. 2
e-mail: idelpress@mail.ru