

© Коллектив авторов, 2012

О.Е. Гуревич, О.И. Ярошевская, М.М. Гагжуалиева, Л.А. Пронина, Н.Н. Шевченко

НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ В НЕСПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ОТДЕЛЕНИЯХ МНОГОПРОФИЛЬНОЙ БОЛЬНИЦЫ

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Минздравсоцразвития России, Морозовская ДКБ, Москва

Цель настоящей работы – дать характеристику больным с нефротическим синдромом (НС), поступавшим в неспециализированные терапевтические отделения Морозовской клинической больницы в 2002–2012 гг. и выделить среди них категории, требующие углубленного обследования в специализированных центрах. Из 71 больного с НС, поступавших в 2002–2012 гг. в неспециализированные отделения МДКБ, большинство (61) составили дети с гормоночувствительным НС (ГЧНС) без гормонозависимости. В качестве больных, требующих максимально раннего направления в специализированные центры, выделены следующие категории: 1) больные с инфантильным НС, которым нежелательно назначение глюкокортикостероидов (ГКС) до проведения морфобиоптического исследования; 2) больные, не ответившие на терапию ГКС в дебюте заболевания; 3) дети с ранним рецидивом ГЧНС (≤ 2 недель после отмены ГКС). У последней категории больных необходимо максимально рано ставить вопрос о коррекции поддерживающей терапии, чтобы избежать длительного приема малых доз ГКС.

Ключевые слова: нефротический синдром, дети, инфантильный НС, гормонорезистентный НС, гормонозависимый НС, глюкокортикостероиды.

Objective: to characterize different types of patients with nephrotic syndrome (NS) hospitalized into non-special units of Moscow Morozov children hospital in 2002–2012 and select categories of patients need in detail examination in special nephrological centers. Majority of children with NS, hospitalized in non-special units in 2002–2012 (61/71) were patients with steroid-sensitive NS (SSNS) without steroid dependence. Next categories of NS patients were selected as need in maximal early hospitalization in special centers: 1) patients with infantile NS, when steroid therapy before kidney biopsy is contraindicated; 2) children without response on initial steroid course; 3) patients with early relapse of SSNS (≤ 2 weeks after steroids withdrawal). The last category of NS patients needs in early revision of maintenance therapy in order to avoid long-term courses of low doses of corticosteroids.

Key words: nephrotic syndrome, children, infantile NS, steroid-resistant NS, steroid-dependent NS, glucocorticosteroids.

Нефротический синдром (НС) у детей продолжает оставаться актуальной клинической проблемой, несмотря на то, что диагностические критерии НС четко определены, подходы к лечению различных нефропатий с НС проверены многолетней клинической практикой и неоднократно опубликованы в различных руководствах, в том числе в Клинических Рекомендациях Союза

Педиатров России [1]. Вместе с тем актуальность проблемы НС определяется тем, что в его основе могут лежать самые различные нефропатии, требующие дифференцированного подхода к ведению таких больных [2]. Кроме того, опасности НС не исчерпываются возможностью прогрессирования нефропатии до терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН), но связаны с боль-

Контактная информация:

Ярошевская Ольга Ильинична – к.м.н., доц. каф. факультетской педиатрии № 1

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России

Адрес: 119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9

Тел.: (495) 236-47-17, E-mail: yaro-olga@yandex.ru

Статья поступила 20.06.12, принята к печати 28.06.12.

шой потерей белка. Вследствие этого прогноз НС практически на 100% определяется эффективностью или неэффективностью иммуносупрессивной терапии, и до начала применения глюкокортикоидов (ГКС) летальность при НС была чрезвычайно высока [3, 4]. Однако иммуносупрессивная терапия (ГКС изолированно или в сочетании с alkилирующими цитостатиками, ингибиторами кальцинейрина), в свою очередь, связана с высоким риском побочных эффектов, особенно при частых рецидивах НС [3].

Дети с впервые развившимся НС госпитализируются, как правило, не в специализированные нефрологические центры, где возможно проведение морфобиоптического, иммунологического, генетического и других высокотехнологичных исследований, но в терапевтические отделения многопрофильных стационаров. Поэтому актуальной является задача своевременного выделения тех категорий больных, которые нуждаются в более углубленном обследовании и в специализированной высокотехнологичной помощи. В частности, неэффективность стандартного курса ГКС в дебюте требует решения вопроса о возможности иммуносупрессивной терапии в принципе. При рецидивирующем течении гормоночувствительного НС основную проблему представляют собой частые рецидивы, влекущие за собой необходимость длительной иммуносупрессивной терапии, когда прогноз определяется во многом именно побочными эффектами лечения.

Цель настоящей работы: дать характеристику больным с НС, поступавшим в терапевтические отделения раннего и старшего возраста Морозовской ДКБ в период с января 2002 г. по май 2012 г., и выделить среди них категории, требующие углубленного обследования и/или вызывающие у врача трудности в выборе тактики лечения.

За указанный период в различные неспециализированные отделения МДКБ (терапевтическое для детей старшего возраста, боксированное для детей раннего возраста и др.) были госпитализированы 40 детей с дебютом НС и 31 – с рецидивом НС. Ни у одного из этих больных не было данных

за вторичную природу НС, то есть отсутствовали признаки системного заболевания, не выявлялись симптомы и/или серологические маркеры текущих инфекционных заболеваний. Среди этих больных мы выделили следующие группы: инфантильный НС – 2 ребенка, гормонорезистентный НС (ГРНС) – 5 детей; у остальных 64 детей, то есть у подавляющего большинства, имел место гормоночувствительный НС (ГЧНС).

Дети с инфантильным НС (дебют НС у одного ребенка в 4 мес и у другого – в 8 мес) составили самую малочисленную, но в то же время самую проблемную группу больных. При дебюте НС до года вероятность болезни минимальных изменений, которая является причиной большинства случаев НС в более старшем возрасте, составляет менее 15%. В то же время велика вероятность того, что причиной НС являются генетические заболевания или внутриутробные инфекции [2].

Поэтому в обоих случаях решено было воздержаться от назначения традиционной терапии ГКС без проведения биопсии почки. После исключения внутриутробных инфекций как возможной причины НС оба ребенка были переведены в отделение нефрологии НЦЗД для проведения биопсии. Проведенное там морфобиоптическое исследование показало у одного ребенка изменения в клубочках по типу диффузного мезангиального склероза, что подтвердило оправданность воздержания от терапии ГКС. В другом случае изменения в клубочках по типу мезангиальной пролиферации дали основание для проведения терапии ГКС, после чего было достигнуто значительное снижение протеинурии.

Другую проблемную группу представляли собой дети с ГРНС. Все они были госпитализированы в МДКБ в связи с дебютом заболевания. Данные о больных представлены в таблице.

Гормонорезистентность у всех детей констатирована на основании отсутствия положительной динамики после как минимум 4 недель терапии ГКС в стандартной дозе 2 мг/кг (максимально 60 мг/сут). Однако уже исходно у этих больных можно было отметить ряд особенностей в клини-

Таблица

Больные с гормонорезистентным НС

Возраст манифестации НС	Повышение АД	Гематурия	Азотемия	Тип изменений в клубочках
11 лет	–	–	+	неизвестно
10 лет	+	+	+	неизвестно
11 лет	+	+	–	неизвестно
13 лет	+	±	+	МЗП ГН ¹
9 лет	+	±	++	МБП ГН ²

¹биопсия почки в отделении нефрологии МНИИ педиатрии, ремиссия после лечения ЦсА; ²биопсия почки в отделении нефрологии НЦЗД, быстрое прогрессирование с исходом в терминальную ХПН через 5 месяцев после дебюта.

ческих и лабораторных проявлениях заболевания. Обращает на себя внимание тот факт, что у всех этих детей НС манифестировал в среднем и старшем школьном возрасте. При этом в группе с ГЧНС доля тех, у кого первый эпизод НС развился в школьном возрасте, составила всего 14,3%. Практически у всех детей НС носил характер смешанного, при этом у большинства отмечено повышение АД. Особенностью клинической картины у этих детей было также стойкое повышение мочевины и креатинина, не корригирующееся после трансфузий альбумина, что исключало преренальный генез азотемии. Все эти данные уже исходно позволяли заподозрить, что в основе лежит не болезнь минимальных изменений, но другие варианты гломерулонефрита (ГН), что в 2 известных нам случаях полностью подтвердилось после проведения биопсии почки. В связи с неэффективностью стандартной терапии все дети с ГРНС были направлены в специализированные нефрологические отделения для коррекции терапии после уточнения морфологического варианта поражения клубочков.

Практически все дети с впервые развившимся НС поступали в стационар с выраженным отеком синдромом. Несмотря на то, что у всех больных с НС отмечалась типичная клиническая картина (снижение диуреза и отеки, постепенно нарастающие от легкой пастозности до анасарки), у 7 детей диагноз НС был поставлен только в терапевтическом отделении после получения анализа мочи. Отечный синдром расценивался на догоспитальном этапе как аллергический отек Квинке (2 ребенка), реактивный отек век при риносинусите (2 ребенка), отек век как результат травмы орбиты (один ребенок), хотя сам распространенный характер отеков должен был бы исключить подобное предположение.

У 2 детей в дебюте НС было отмечено развитие абдоминального криза, что было ошибочно расценено как симптом острого аппендицита и привело к необоснованной лапаротомии. При этом наличие у ребенка отека синдрома в момент поступления в стационар игнорировалось, и НС как причина абдоминального синдрома был заподозрен только в послеоперационном периоде при выявлении выраженной протеинурии. Ниже приводим выписку из истории болезни одного из этих детей.

Мальчик М.Г., 6 лет, страдает выраженной задержкой психомоторного и речевого развития. Поступил в хирургическое отделение МДКБ с жалобами на беспокойство, боли в животе, повторную рвоту, развившиеся остро в день обращения. При этом были проигнорированы данные анамнеза, указывающие на то, что в течение последних нескольких недель у мальчика отмечались отеки лица, конечностей и передней брюшной стенки. За несколько дней до госпитализации в МДКБ родители обращались к врачам в связи с отеками, но анализ мочи сделан не был, так как отеки были расценены

как аллергические. При поступлении в хирургическое отделение у ребенка отмечались отеки на лице, голенях, передней брюшной стенке, асцит, гидроторакс при АД 90/50 мм рт. ст. Мочился мало, моча была мутноватой и пенистой. Однако наличие болей в животе, напряжения брюшной стенки при пальпации и гиперлейкоцитоз $22 \cdot 10^9/\text{л}$ в анализе крови привели к тому, что была проведена лапаротомия в связи с невозможностью исключить хирургическую патологию брюшной полости. Во время лапаротомии было обнаружено большое количество транссудата в брюшной полости, аппендикс не изменен. В послеоперационном периоде выявлены типичные лабораторные признаки НС: протеинурия 5,5 г/л при нормальном осадке мочи, тяжелая гипопротейнемия и гипоальбуминемия (27/10 г/л), гиперхолестеринемия (7,1 ммоль/л). Азотовыделительная функция почек не нарушена (креатинин сыворотки 51 мкмоль/л). Отечный синдром купирован после трансфузий 20% альбумина и внутривенного введения фуросемида; в результате терапии преднизолоном 2 мг/кг в течение 6 недель достигнута полная ремиссия НС. При катамнестическом наблюдении в течение 15 месяцев ремиссия сохраняется.

Как можно заключить из данного клинического примера, у ребенка в момент поступления имела место типичная картина идиопатического НС (снижение диуреза и постепенно нарастающие отеки при нормальном АД), степень тяжести которого, определенную по уровню альбумина сыворотки, можно было расценить как крайне тяжелую. В данной ситуации (альбумин сыворотки ≤ 10 г/л) вероятность абдоминального нефротического криза, обусловленного активацией кининовой системы, спазмом сосудов кишечника и/или отеком поджелудочной железы, достаточно высока – свыше 20% [2]. Однако неосведомленность врачей о возможности подобного осложнения НС привела к тому, что его симптомы были расценены как симптомы острого аппендицита, несмотря на наличие типичной клинической картины НС.

Как было уже сказано выше, дети с ГЧНС составили подавляющее большинство наблюдаемых больных (64/71). Из них 28 человек после выписки находились под нашим наблюдением в консультативной поликлинике МДКБ (срок катамнеза от 12 месяцев до 10 лет) и неоднократно госпитализировались в случае рецидивов НС. Ни у одного из наблюдаемых больных за этот период не было отмечено развития вторичной гормонорезистентности при рецидиве НС, а также прогрессирования нефропатии со снижением функции почек. В связи с тем, что прогноз ГЧНС зависит от частоты рецидивов и, соответственно, от объема получаемой терапии и ее побочных эффектов, данные катамнестического наблюдения могут представлять интерес для выявления проблемных категорий больных.

Минимальный возраст манифестации НС в наблюдаемой группе был 17 месяцев, максималь-

ный – 15 лет. У 7 больных НС манифестировал в возрасте <3 лет, у 18 – в возрасте от 3 до 7 лет, у 2 – в 10 и 11 лет, у одного ребенка – в 15 лет. Таким образом, хотя нами выше было сказано о позднем дебюте НС как об одном из возможных предикторов гормонорезистентности, сам по себе, в отсутствии других прогностических критериев, дебют НС в среднем и старшем школьном возрасте вовсе не исключал гормоночувствительности.

Терапия в дебюте была у всех наблюдаемых больных стандартной и соответствовала рекомендациям Союза педиатров по лечению нефротического синдрома у детей [1]. Исчезновение протеинурии отмечено в среднем на 15-й день лечения (7–21 день). По данным [5, 6], длительность первой ремиссии после отмены ГКС может служить предиктором дальнейшего течения ГЧНС. По нашим данным, ни у одного из состоявших под нашим наблюдением больных не было отмечено раннего рецидива (рецидив протеинурии в сроки <2 недель после отмены ГКС). В то же время у 11 детей срок первой ремиссии не превышал 3 месяцев, у 8 составил от 4 до 6 месяцев, что согласуется с литературными данными [3, 5, 6] о том, что большинство больных развивают рецидив в первые 6 месяцев после дебюта. В то же время у 4 детей продолжительность первой ремиссии превысила полгода, а у 5 продолжалась более года. У одного из них (ребенка с дебютом НС в возрасте 15 лет) рецидивов не зарегистрировано за 3 года наблюдения. Однако говорить о безрецидивном течении НС при ограниченном сроке катамнестического наблюдения приходится с осторожностью, поскольку никогда нельзя исключить вероятность позднего рецидива.

Из наблюдаемых нами в катамнезе детей в дальнейшем ни один не попадал под критерии часто рецидивирующего НС (4 рецидивов и более в год). Однако 3 рецидива в год отмечено у 7 детей. У большинства этих детей первая ремиссия была непродолжительной (1 месяц – у четырех и 2 месяца – у одного больного). У 2 больных первая ремиссия продолжалась 4 и 5 месяцев соответственно, и ни у одного из них срок первой ремиссии не превышал полугод.

С учетом того, что терапия ГКС при рецидиве составляла в среднем 3–4 недели в максимальной дозе + 6 недель в поддерживающей дозе, то есть с учетом времени отмены около 3 месяцев, данные больные были вынуждены большую часть времени принимать ту или иную дозу ГКС. Хотя ни у одного из этих больных на фоне приема ГКС не было отмечено серьезных побочных эффектов, у 5 детей при третьем рецидиве НС был проведен курс алкилирующего цитостатика (лейкеран 0,2 мг/кг в течение 8 недель). У 2 больных, у которых рецидивы индуцировались интеркуррентными заболеваниями, проводилась поддерживающая терапия левамизолом в дозе 1,75–2 мг/кг через

день длительно (6 и 12 месяцев). Следует, однако, отметить, что подобная коррекция поддерживающей терапии оказалась эффективной менее чем в половине случаев. Так, использование левамизола в течение 12 месяцев привело у одного ребенка к удлинению ремиссии до 2,5 лет (на момент написания статьи ремиссия сохраняется), однако в другом случае оказалось неэффективным. После терапии лейкераном частые рецидивы продолжались у 2 больных. В связи с этим эти 3 ребенка были направлены нами в специализированное нефрологическое отделение НЦЗД, где им проводилась терапия Циклоспорином А (2 ребенка) и Селлсептом (один ребенок).

Гормонозависимый НС (рецидив протеинурии на фоне снижения дозы ГКС или ≤ 2 недель после их отмены) имел место у 3 детей. Все они впервые поступили в МДКБ в связи с рецидивом НС после длительного лечения в других клиниках (2 детей поступили из различных регионов РФ и один ребенок поступил в эндокринологическое отделение МДКБ в связи с развитием сахарного диабета 1-го типа как сопутствующего заболевания). Анализ течения заболевания у этих больных выявил следующие особенности:

- у всех 3 детей после лечения первого эпизода НС имел место ранний рецидив протеинурии уже на фоне снижения дозы ГКС;
- у всех 3 больных после раннего рецидива доза ГКС повышалась не до лечебной (2 мг/кг), но до той минимальной дозы, на фоне которой протеинурия исчезала;
- при последующих рецидивах протеинурии доза повышалась также недостаточно (менее 2 мг/кг), отмена преднизолона была крайне медленной (по 1,25–2,5 мг в неделю) и занимала очень длительное время. В результате все 3 ребенка получали малые дозы ГКС непрерывно на протяжении ряда лет (от 3 до 10 лет);
- у 2 детей не делались попытки применения альтернативной поддерживающей терапии (алкилирующие цитостатики, ингибиторы кальцинейрина). У одного ребенка была проведена попытка назначения Селлсепта, оказавшаяся безуспешной.

По нашему мнению, особенности течения заболевания у данных больных диктовали необходимость постановки вопроса о коррекции терапии уже на ранних этапах, сразу же после констатации факта гормонозависимости. После обследования в МДКБ и выхода в ремиссию 2 ребенка направлены нами в отделение нефрологии НЦЗД. К настоящему моменту одному ребенку проведена биопсия почки, показавшая наличие минимальных изменений в клубочках, и назначена терапия Циклоспорином А. Один больной по рекомендации отдела нефрологии МНИИ педиатрии и детской хирургии получает в настоящий момент терапию алкилирующими цитостатиками (Эндоксан

2 мг/кг). В качестве примера подобного течения заболевания приводим выписку из истории ребенка с гормонозависимым НС.

Мальчик А.Е., 12 лет, проживает в Читинской области. Дебют НС в 2 года 10 месяцев с отеками и протеинурией 2,64 г/л. В ОДКБ г. Читы получал 20 мг преднизолона (около 1,3 мг/кг), продолжительность курса в дебюте неизвестна. В дальнейшем обострения отмечались неоднократно немедленно после попытки отмены гормонов (3–4 обострения каждый год). Мальчик практически непрерывно получал ГКС в течение 10 лет, при этом максимальная доза не достигала 2 мг/кг и принималась очень короткое время (не более 2 недель). Преднизолон был впервые полностью отменен в конце декабря 2011 г. Уже в начале января 2012 г. имел место очередной рецидив протеинурии. Направлен на консультацию в Москву. По тяжести состояния (протеинурия 5 г/л, отеки) был экстренно госпитализирован в 23-е отделение МДКБ. При поступлении отмечались выраженные отеки голени, передней брюшной стенки, мошонки. АД с тенденцией к гипертензии – 125/75 мм рт. ст. Обращали на себя внимание задержка роста (рост минус $-1,73$ SDS, физическое развитие соответствовало 10 годам), признаки экзогенного гиперкортицизма (матронизм, лунообразное лицо, ожирение, гипертрихоз, климактерический горб). Самочувствие не страдало. Проведенное лабораторное исследование подтвердило высокую активность НС: протеинурия 2,5 г/сут, общий белок/альбумины сыворотки 37/26 г/л соответственно, гиперхолестеринемия 13,9 ммоль/л. При этом азотовыделительная функция почек была сохранна (креатинин сыворотки 35 мкмоль/л, СКФ по формуле Шварца 140 мл/мин). Комплемент сыворотки не снижен (С3 – 139 мг/дл, С4 – 27,1 мг/дл).

Особенности течения заболевания у данного пациента (манифестация в раннем возрасте, рецидивирующее течение, нормальный уровень комплемента сыворотки и отсутствие снижения СКФ, несмотря на длительное течение заболевания и многократные обострения) позволяли с высокой вероятностью предположить, что в основе НС лежит болезнь минимальных изменений. Имеющаяся у ребенка склонность к гипертензии

была расценена как побочный эффект терапии ГКС. Терапия преднизолоном в дозе 60 мг позволила добиться ремиссии в течение 2 недель. Однако основной проблемой в данном случае являлась нежелательность назначения ГКС как средства поддерживающей терапии из-за имевшихся у больного проявлений стероидотоксичности, артериальной гипертензии и задержки роста. Была рекомендована госпитализация в отделение нефрологии НЦЗД для проведения биопсии почки и коррекции поддерживающей терапии.

Таким образом, анализ течения заболевания у больных с НС, поступающих на лечение в различные отделения многопрофильной клинической больницы, позволяет выделить следующие категории больных, нуждающихся в специализированной высокотехнологической помощи в условиях специализированного центра:

1) больные с ранним дебютом НС (до года). Подобные больные, в случае исключения вторичного НС на фоне внутриутробных инфекций, подлежат скорейшему направлению в специализированные центры, так как нуждаются не только в морфобиоптическом, но и в генетическом исследовании для исключения наследственных вариантов НС;

2) больные с отсутствием положительной динамики после 4–8 недель терапии ГКС. При этом такие особенности течения заболевания, как артериальная гипертензия и/или раннее стойкое снижение азотовыделительной функции почек, позволяют уже изначально заподозрить высокую вероятность гормонорезистентности и требуют скорейшего направления подобных больных на биопсию почки;

3) больные с ранним рецидивом протеинурии. На наш взгляд, необходима выработка согласованной тактики ведения подобных больных, чтобы избежать длительной неконтролируемой терапии ГКС.

Все данные категории больных могут быть идентифицированы уже в начале заболевания, что поможет избежать длительного применения неэффективной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нефротический синдром. Клинические рекомендации. Педиатрия. Под ред. А.А. Баранова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005: 107–128.
2. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. СПб.: из-во Санкт-Петербург, 2008: 598 с
3. Eddy AE, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. The Lancet. 2003; 3362: 629–639.
4. Игнатова М.С., Шатохина О.В. Диагностика и лечение нефротического синдрома у детей: Руководство для врачей. М.: МИА, 2009: 287 с.
5. Bagga A, Mantan M. Pediatric nephrotic syndrome. Indian J. Med. Res. 2005; 112: 13–28.
6. Noer MS. Predictors of relapse in steroid-sensitive nephrotic syndrome. Southeast Asian J. Trop. Med. Pub. Health. 2005; 36 (5): 1313–1320.