

© А.В.Смирнов, В.А.Добронравов, В.Г.Сиповский, И.И.Трофименко, И.А.Пирожков, И.Г.Каюков, К.И.Лебедев, 2014
УДК 616-053-07-08-036.8

*А.В. Смирнов^{1,2}, В.А. Добронравов^{1,2}, В.Г. Сиповский¹, И.И. Трофименко²,
И.А. Пирожков¹, И.Г. Каюков¹, К.И. Лебедев¹*

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И
ПРОГНОЗУ БОЛЕЗНИ МИНИМАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ У ВЗРОСЛЫХ**

*A.V. Smirnov, V.A. Dobronravov, V.G. Sipovskij, I.I. Trofimenko, I.A. Pirozhkov,
I.G. Kayukov, K.I. Lebedev*

**CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND
PROGNOSIS OF THE MINIMAL CHANGE DISEASE IN ADULTS**

¹Научно-исследовательский институт нефрологии, ²кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

Ключевые слова: болезнь минимальных изменений, определение, классификация, диагностика, профилактика, лечение.

Key words: minimal change disease, determination, classification, diagnostics, prophylactics, treatment.

Методика оценки силы рекомендаций и уровня их предсказательности, использованная при составлении данных клинических рекомендаций *

По силе рекомендации подразделяются на три категории в убывающем порядке:

- уровень 1 (эксперты рекомендуют);
- уровень 2 (эксперты предлагают);
- «недифференцированный уровень» (табл. 1).

Сила предсказательности рекомендаций подразделена на 4 уровня (табл. 2).

Таблица 1

Оценка силы рекомендаций

Уровень	Оценка рекомендаций		
	Со стороны пациентов	Со стороны врача	Дальнейшее направление использования
Уровень 1 «Эксперты рекомендуют»	Подавляющее большинство пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, предпочли бы следовать рекомендуемым путем и лишь небольшая часть из них отвергли бы этот путь	Подавляющему большинству своих пациентов врач будет рекомендовать следовать именно этим путем	Рекомендация может быть принята в качестве стандарта действия медицинского персонала в большинстве клинических ситуаций
Уровень 2 «Эксперты полагают»	Большая часть пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, высказались бы за то, чтобы следовать рекомендуемым путем, однако значительная часть отвергли бы этот путь	Для разных пациентов следует подбирать различные варианты рекомендаций, подходящие именно им. Каждому пациенту необходима помощь в выборе и принятии решения, которое будет соответствовать ценностям и предпочтениям данного пациента	Рекомендации, вероятно, потребуют обсуждения с участием всех заинтересованных сторон до принятия их в качестве клинического стандарта
Уровень 3 «Недифференцированный уровень», «Not Graded» – NG	Данный уровень применяется в тех случаях, когда в основу рекомендации укладывается здравый смысл исследователя-эксперта или тогда, когда обсуждаемая тема не допускает адекватного применения системы доказательств, используемых в клинической практике		

Предикторные уровни рекомендаций

Уровень	Характеристика уровня предсказательности	Значение/описание
A	Высокий	Эксперты абсолютно уверены в том, что при выполнении данной рекомендации наблюдаемый эффект почти полностью совпадет с ожидаемым
B	Умеренный	Эксперты ожидают, что при выполнении данной рекомендации наблюдаемый эффект скорее всего будет близок к ожидаемому, однако не исключается возможность того, что он будет существенно отличаться от него
C	Низкий	Предсказываемый эффект может существенно отличаться от реального
D	Очень низкий	Предсказание эффекта крайне ненадежно и очень часто будет отличаться от реального

* Составлены в соответствии с клиническими рекомендациями KDIGO.

Раздел 1.**ОПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЕЗНИ МИНИМАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ. ТЕРМИНОЛОГИЯ. МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА.****Рекомендация 1.1.**

Болезнь минимальных изменений (БМИ) – это непролиферативная гломерулопатия, не имеющая каких-либо морфологических критериев при световой микроскопии, обусловленная повреждением (иммунным или неиммунным) подоцитов (подоцитопатия), которое диагностируется исключительно при ультраструктурном анализе в виде диффузного слияния ножковых отростков подоцитов. Повреждение подоцита определяет формирование в клинике заболевания нефротического синдрома (NG).

Рекомендация 1.2.

При иммуноморфологическом анализе для БМИ характерно отсутствие отложений иммуноглобулинов или фракций комплемента в структурах нефрона. (1B)

Рекомендация 1.3.

При наличии в гломерулах небольших отложений IgM, C3-фракции комплемента или, в редких случаях, IgA диагноз уточняется при ультраструктурном анализе. Отсутствие электронно-плотных депозитов подтверждает неспецифический характер подобных отложений, не имеющих в этом случае диагностического значения. (1B)

Рекомендация 1.4.

Ультраструктурными изменениями, характерными для БМИ и выявляемыми при трансмиссионной электронной микроскопии, следует считать диффузное слияние ножковых отростков подоцитов и их микровиллезную трансформацию при отсутствии других ультраструктурных патологических изменений в клубочках. (1A)

Рекомендация 1.5.

Ультраструктурные изменения при БМИ являются обратимыми и регрессируют при развитии ремиссии нефротического синдрома. (1B)

Комментарий.

БМИ относят к группе непролиферативных гломерулопатий, т.е. заболеваний клубочков, обусловленных иммунопатологическими процессами, но без морфологических признаков воспаления, определяемых по наличию гиперклеточности клубочка, которая может быть обусловлена как пролиферацией собственных (резидентных) клеток клубочка – мезангиальных, эндотелиальных или, в некоторых случаях, парietальных эпителиальных, так и лейкоцитарной инфильтрацией, представленной нейтрофилами, моноцитами или, реже, лимфоцитами.

Исторически для определения этой группы болезней в 1905 году немецкий патолог Friedrich von Muller предложил термин «нефроз», применив его к патологии почек, характеризующейся отсутствием морфологических признаков воспаления, в отличие от «нефрита» – воспалительного варианта заболеваний почек. Вскоре этот, исходно морфологический, термин стал использоваться в клинике для обозначения «генерализованных отеков с альбуминурией», прежде называемых «болезнь Брайта», однако в 1929 г. Henry Christian предложил заменить его на используемый и ныне термин «нефротический синдром».

Для особого, невоспалительного, варианта болезни Брайта, макроскопически характеризующегося большими желтыми почками с гистологически обнаруживаемыми отложениями нейтрального жира с двойным лучепреломлением в клетках извитых проксимальных канальцев и интерстиция в 1913 году F. Munk ввел термин «липидный нефроз», связывая выявляемые отложения липидов в канальцах и липидурию с общими нарушениями жирового обмена. В 1914 году F. Volhard и T. Fahr в классической монографии о болезни Брайта,

трактуя выявляемые при нефрозе изменения как первичную жировую дегенерацию канальцев, приписали нефрозы к дегенеративным болезням с поражением канальцев, в отличие от воспалительного и артериосклеротического поражения почечной паренхимы.

В середине 40-х годов XX столетия E. Bell вернулся к вопросу о природе «липидного нефроза» и определенно высказался в отношении вторичного генеза повреждения канальцев при этом заболевании, в связи с чем ввел «липидный нефроз» в группу хронических гломерулонефритов. В 1966 г. J.Hamburger и соавт., считая «липидный нефроз», безусловно, гломерулярной болезнью, с целью подчеркнуть факт отсутствия грубых морфологических изменений в клубочках при световой микроскопии, предложили использовать термин «минимальные изменения». В 1987 году акад. В.В. Серов предложил исключить «минимальные изменения» из группы гломерулонефритов, и, наряду с мембранозной нефропатией и фокальным сегментарным гломерулярным гиалинозом/склерозом, включить их в группу первичного нефротического синдрома. И вплоть до начала 2000-х годов и в отечественной, и в зарубежной научной литературе представления о БМИ, её вариантах и отношении к хроническим гломерулонефритам были весьма противоречивы. В настоящее время, согласно классификации ВОЗ (ICD 10), базирующейся в основном на патоморфологической характеристике болезней, БМИ относят к гломерулярным болезням. Более точная морфологическая детализация позволяет в настоящее время причислить БМИ к подоцитопатиям, т.е. болезням, обусловленных первичным повреждением или дисфункцией подоцитов.

Терминология. В отечественной литературе для описания БМИ наиболее часто использовались термины «липидный нефроз», «первичный/идиопатический нефротический синдром», «гломерулонефрит с минимальными изменениями», «нефротический синдром с минимальными изменениями», «нефропатия минимальных изменений» и др. В педиатрической практике, при отсутствии морфологически подтвержденного диагноза, а иногда и при его наличии, часто в качестве синонима БМИ используется термин «стероидчувствительный нефротический синдром». Подобное разнообразие терминологии порой путает и дезориентирует врачей различного профиля. Исходя из современных представлений, наиболее верным представляется термин «болезнь минимальных изменений». Кроме того, термин «нефротический синдром с минимальными изменениями», являющийся переводом с английского «minimal change nephrotic syndrome», может быть, к примеру, недостаточно понят в аудитории, не связанной с нефрологией, и неверно истолкован как «минимально выраженный нефротический синдром». Дословным же переводом «minimal change nephrotic syndrome» является «нефротический синдром минимальных изменений», но этот термин является вульгарным английским сокращением другого, более полного термина – «nephritic syndrome in minimal change disease», т.е. «нефротический синдром при болезни минимальных изменений».

Морфологическая диагностика. Типичной морфологической картиной БМИ является отсутствие каких-либо изменений со стороны гломерул при светооптическом исследовании. В редких случаях, чаще у детей, встречается скудная мезангиальная гиперклеточность в нескольких гломерулярных сегментах. Мезангиальная гиперклеточность обнаруживается и у взрослых больных с БМИ, однако клинико-морфологическое значение данного феномена на настоящий момент остается пока недостаточно ясным и изученным. Наличие склеротических изменений, лейкоцитарной инфильтрации, некроза или любых других существенных структурных изменений в клубочке исключает диагноз БМИ. В отличие от гломерул, в тубулоинтерстиции могут выявляться дистрофические изменения в виде интрацитоплазматического накопления протеинов и липидов, преимущественно в эпителии проксимальных канальцев. Светооптически подобные клеточные диспротеинозы документируются с помощью специальных окрасок. Реакция с Шифф-йодной кислотой (PAS-реакция) и серебрение по Джонсу используются для диагностики гиалиново-капельной дистрофии. Липидные включения обнаруживаются в клетках при исследовании криостатных срезов красителями типа судан 3.4 или масляный красный-О. Именно избыточное накопление в клетках белка и липидов при БМИ послужило поводом для введения в 1913 году F.Munk термина «липидный нефроз». Вместе с тем, структура интерстиция при БМИ обычно мало изменена, хотя в ряде случаев можно наблюдать очаговые дисциркуляторные расстройства.

Обнаружение дополнительных структурных изменений при БМИ у взрослых требует проведения дифференциальной диагностики с мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом, IgM- нефропатией, C1q-нефропатией, I стадией мембранозной нефропатии вторичного генеза и др. Для этого требуется использование иммуноморфологического исследования с соответствующей панелью антител и электронной микроскопии. Следует отметить, что на патоморфологические изменения, характерные для БМИ, могут накладываться дополнительные структурные признаки, связанные, например, с наличием артериолосклероза, сахарного диабета, или с осложнениями лекарственной терапии, в частности, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).

При иммуноморфологическом анализе для БМИ характерно отсутствие отложений иммуноглобулинов или фракций комплемента в структурах нефрона. Лишь в редких случаях обнаруживают неспецифические отложения иммуноглобулина (IgM) и C3c-фракции комплемента в гломерулах, что при отсутствии электронно-плотных депозитов не противоречит диагнозу БМИ. В ряде случаев (от 6 до 23,8% биопсий) в мезангии клубочков больных с БМИ обнаруживают отложения депозитов IgA. Среди нефропатологов отношение к этой находке неоднозначное. Разные авторы расценивают такую иммуноморфологическую картину, в отличие от неспецифических отложений IgM, как частный вариант БМИ, имеющий или не имеющий неблагоприятный прогноз. В то же время, D'Agati, Xin J. Zuo и др. пишут о возможности сочетания БМИ и IgA-нефропатии, что, на наш взгляд, учитывая существующие различия в патогенезе двух патологических процессов, патогенетически маловероятно. К тому же, ответ этих пациентов на терапию глюкокортикоидами с быстрым развитием ремиссии нефротического синдрома типичен для БМИ, а не для IgA-нефропатии. В цитоплазме эпителия проксимальных канальцев при БМИ, ввиду высокой селективности протеинурии, обычно выявляется альбумин, а не иммуноглобулины, редко – C3c-фракция комплемента.

Ультраструктурными изменениями, характерными для БМИ и выявляемыми при трансмиссионной электронной микроскопии, являются диффузное слияние ножковых отростков подоцитов и их микровиллезная трансформация (появление на эпителиальной поверхности многочисленных ворсинчатых образований, направленных в мочевое пространство) при отсутствии других ультраструктурных патологических изменений в клубочках. Ранее эти изменения расценивали как вторичные по отношению к высокой протеинурии и, следовательно, неспецифичные. В настоящее время установлено, что слияние ножковых отростков подоцитов является результатом первичной деструкции их актинового цитоскелета и/или протеинов щелевидной диафрагмы, приводящей к протеинурии, а не наоборот.

Выделяют и другие ультраструктурные признаки БМИ, такие как набухание подоцитов за счет увеличения числа органелл, внутрицитоплазматических пузырьков и вакуолей, в том числе и резорбционной природы, а также сегментарное расширение мезангиального матрикса и накопление в эпителии проксимальных канальцев электронно-плотных и светлых вакуолей, в том числе липидной природы. Отслойка и слущивание подоцитов от поверхности базальной мембраны и уменьшение их общего числа при БМИ бывает редко, в отличие, например, от другого варианта подоцитопатий – ФСГС, характеризующегося более тяжелым структурным повреждением подоцитов с оголениями базальной мембраны. Кроме того, выявлены и другие ультраструктурные различия при БМИ и ФСГС. В частности, обнаружено, что толщина ножковых отростков при их слиянии не коррелирует с величиной протеинурии, а определяется типом гломерулопатии, и, значит, характером повреждения подоцитов. Различия в толщине мест слияния ножковых отростков подоцитов при БМИ и первичной и вторичных формах ФСГС используются в дифференциальной диагностике. Важно отметить, что БМИ может быть неправильно диагностирована у пациентов с ФСГС при недостаточном объеме нефробиотата в связи с фокальным расположением зон сегментарного склероза или на ранних стадиях ФСГС, когда сегментарный склероз может регистрироваться только в юктагломерулярных клубочках.

Таким образом, постановка диагноза БМИ существенным образом зависит от анализа биопсийного материала посредством иммуноморфологического и ультраструктурного методов. Следует отметить, что описываемые ультраструктурные изменения при БМИ являются обратимыми и регрессируют при развитии ремиссии нефротического синдрома.

Раздел 2.

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БМИ. ОСЛОЖНЕНИЯ.

Рекомендация 2.1.

Следует различать идиопатическую (первичную) форму БМИ, которая отмечается в большинстве случаев, и вторичную форму БМИ, возникающую на фоне установленных причин (табл. 3) (1B).

Рекомендация 2.2.

Патогенетическую роль в развитии первичной (идиопатической) формы БМИ играют как дисфункция Т-клеточного звена иммунитета, так и генетически детерминированные изменения протеинов щелевидной диафрагмы и цитоскелета подоцитов (табл. 2). (1B)

Рекомендация 2.3.

Клиническая картина БМИ характеризуется быстрым (внезапным) развитием нефротического синдрома в дебюте заболевания. (1A)

Рекомендация 2.4.

Для естественного течения БМИ (без применения глюкокортикоидов) не характерно развитие ранней спонтанной ремиссии нефротического синдрома. (2C)

Рекомендация 2.5.

Для БМИ характерны высокоселективная протеинурия и отсутствие изменений мочевого осадка и артериальной гипертензии. (2С)

Рекомендация 2.6.

Наиболее серьезными осложнениями БМИ являются спонтанные венозные и артериальные тромбозы и эмболии, развитие выраженной гиповолемии с ортостатической гипотензией и гиповолемическим шоком с исходом в острое повреждение почек, наиболее часто возникающее у лиц пожилого возраста. (2С)

Таблица 3

Состояния, ассоциированные с болезнью минимальных изменений

Опухоли	Инфекции	Лекарственные и токсические воздействия	Атопия	Другие болезни
Лимфопролиферативные заболевания (Ходжинская и неходжинская лимфомы), макроглобулинемия Вальдстрема, солидные опухоли: карциномы ЖКТ, поджелудочной железы, простаты, легкого, почки, молочной железы, тимомы, мезотелиома яичка, саркома	Вирусные (инфекционный мононуклеоз, ВИЧ, вирусный гепатит С), бактериальные (сифилис, туберкулез), микоплазмоз, эрлихиоз, паразитарные (эхинококкоз, шистосомиаз, стронгилоидоз)	НПВП, селективные ингибиторы СОХ-2, антибиотики (рифампицин, ампициллин/пенициллин, цефалоспорины), гамма-интерферон, золото, литий, ртуть, в том числе ртуть-содержащие косметические кремы; D-пеницилламин, изо니아зид, бифосфонаты, сульфасалазины, противосудорожные (триметадон, параметадион), этанерсепт, тиопронин	Пыльца растений, молочные продукты, домашняя пыль, укусы пчел, медуз; кошачья шерсть.	Реакция «трансплантат против хозяина» при трансплантации гематопоэтических стволовых клеток; системные аутоиммунные заболевания (СКВ, ревматоидный артрит), герпетический дерматит, тиреоидит, антифосфолипидный синдром, сахарный диабет тип 1, первичный билиарный цирроз, саркоидоз, болезнь Грейвса, миастения гравис, синдром Гийена – Барре

Комментарий.

Отсутствие иммунных депозитов (отложений иммуноглобулинов и комплемента) в клубочках при патоморфологическом исследовании свидетельствует о неиммунно-комплексном механизме повреждения при БМИ, что, наряду с отсутствием пролиферативных изменений в клубочке, в прежние годы позволяло считать это заболевание неиммунным. Тем не менее, ряд данных свидетельствуют о вовлеченности иммунной системы в патогенез БМИ, причем, в первую очередь, – клеточного иммунитета. К этим данным относятся связь обострений БМИ с атопией, инфекциями и иммунизацией, с лимфопролиферативными и аутоиммунными заболеваниями, положительный ответ на иммунно-супрессивную терапию, признаки активации Т-клеточного звена иммунитета при обострении БМИ.

В 1974 году R.J. Shalhoub предположил существование циркулирующего в крови «фактора проницаемости». Первичное повреждение подоцитов при БМИ было продемонстрировано при ультраструктурном исследовании и проявляется слиянием их ножковых отростков. Подоциты, как известно, являются терминально дифференцированными высокоспециализированными эпителиальными клетками, выстилающими наружную поверхность ГБМ, обращенную в мочевое пространство. Они играют важную роль в функционировании клубочка – стабилизируют ГБМ, противодействуя высокому фильтрационному давлению; обеспечивают селективность фильтрационного барьера за счет щелевидной диафрагмы, регулируя фильтрацию молекул по заряду и размеру; благодаря своим контрактильным структурам ножковые отростки подоцитов вовлечены также в регуляцию скорости клубочковой фильтрации. В настоящее время установлено, что феномен слияния ножковых отростков подоцитов обусловлен нарушениями их актинового цитоскелета и представляет собой неспецифическую реакцию эпителиальной клетки на действие патогенного фактора, продуцируемого Т-клетками и вызывающего дисфункцию подоцитов и развитие протеинурии, а возможно, воздействующего и на гломерулярную базальную мембрану или активированные мезангиальные клетки. В основу своих предположений R.J. Shalhoub положил следующие факты. Во-первых, отсутствие при липоидном нефрозе в крови антител; во-вторых, случаи его ремиссии при коревой инфекции; в-третьих, частое сочетание липоидного нефроза с лимфомой Ходжкина и, наконец, эффективность при этом заболевании глюкокортикоидов (ГК).

На роль обсуждаемого «фактора проницаемости» за долгие годы изучения вопроса претендовали разные цитокины и протеазы, среди которых: сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), влияющий на системную капиллярную и, в том числе, гломерулярную проницаемость, гемопексин – протеаза, вызывающая нефрин-зависимую дезорганизацию актинового цитоскелета подоцитов, уменьшающая эндотелиальный гликокаликс и увеличивающая диффузию альбумина через ГБМ, интерлейкин (ИЛ)-13, являющийся стимулятором IgE иммунного ответа, и многие другие. Тем не менее, механизмы активации клеточного

иммунитета, а также сам «фактор проницаемости» и механизмы повреждения подоцитов по-прежнему остаются неуточненными.

Таблица 4

Подоцитарные протеины и кодирующие их гены при нефротическом синдроме

Локализация	Протеин/ген
Щелевидная диафрагма	Нефрин/NPHS1 Подоцин/NPHS2 PLCE1 ¹ /PLCE1(NPHS3) TRPC-6 ² /TRPC6 NEPH1 ³ /NEPH1(KIRREL) CD2AP ⁴ /CD2AP
Цитозоль	
Регуляторные белки	ZO – 1 ⁵ /ZO – 1 Тетраспанин/CD151
Белки цитоскелета	α -актинин – 4/ACTN4 MMHC-A ⁶ /MYH9 Arhgap24 ⁷ /ARHGAP24 Myo1E ⁸ /Myo1E
Транскрипционные факторы	WT -1 ⁹ /WT-1 LMX1B ¹⁰ /LMX1B SMARCAL1 ¹¹ /SMARCAL1 INF2 ¹² /INF2

Примечание.

¹PLCE1 – фосфолипаза С эпсилон 1

²TRPC-6 – потенциал-зависимый временный рецептор катионов 6

³NEPH1 – нефриноподобный белок 1

⁴CD2AP – CD2-ассоциированный протеин

⁵ZO – 1 (zonula occludens 1) – белок плотных контактов

⁶NMMHC-IIA – тяжелая цепь IIA немышечного миозина

⁷Arhgap24 – протеин 24, активирующий ро-ГТФазу

⁸Myo1E – миозин IE

⁹WT -1 – белок опухоли Вильмса 1

¹⁰LMX1B – LIM гомеобокс фактор транскрипции 1бета (LIM homeobox transcription factor 1, beta)

¹¹SMARCAL1 – hHARP – SWI/SNF2 -подобный, ассоциированный с матриксом; актин- зависимый регулятор хроматина, белок 1 подсемейства альфа

¹²INF2 – инвертированный формин 2.

Исследования случаев семейного нефротического синдрома и нефротического синдрома у близнецов позволили идентифицировать подоцитарные белки, участвующие в формировании щелевой диафрагмы, а также регуляторные белки актинового цитоскелета подоцитов, генетические мутации которых приводят к развитию врожденного и приобретенного НС. Среди этих белков – нефрин, подоцин, CD2AP, Neph1, TRPC6 и др. (табл. 4). При генетическом анализе у детей с БМИ, а также у пациентов с семейным рецидивирующим НС с гистологической картиной БМИ, выявлены фенотипические варианты нефрина, которые, вероятно, приводят к «нестабильности» щелевидной диафрагмы и её уязвимости для иммунологических стимулов с предрасположенностью к развитию НС.

Кроме того, при обострении БМИ, в отличие от ФСГС, зарегистрировано уменьшение экспрессии в подоцитах белков, участвующих в формировании сцепления подоцитов с подлежащей ГБМ, α - и β -дистрогликанов, с нормализацией их количества при развитии ремиссии в случае успешной терапии кортикостероидами. Уменьшение экспрессии значимых протеинов подоцитов – нефрина, подоцина, дистрогликана выявляют и в экспериментальных моделях БМИ.

Данные ряда экспериментальных исследований приписывают ключевую роль в развитии селективной протеинурии нефротического уровня с типичными ультраструктурными и светооптическими изменениями, характерными для БМИ, избыточной продукции подоцитами ANGPTL4 – белка, участвующего в регуляции гомеостаза глюкозы, метаболизма липидов и препятствующего апоптозу эндотелиальных клеток. Появление протеинурии связывают, помимо других возможных механизмов, с дефицитом в ANGPTL4 остатков сиаловых кислот.

В экспериментальных исследованиях обнаружено также, что при БМИ подоциты не только являются объектом повреждения, но могут и приобретать провоспалительный фенотип и экспрессировать трансмембранный белок CD80, также известный как B7.1, являющийся ко-стимулирующей молекулой Т-клеток. Повышенная экспрессия CD80 подоцитами ассоциируется с протеинурией. Возможно, что неэффективный контроль экс-

прессии CD80 на подоцитах под воздействием либо циркулирующих цитокинов, либо микробных продуктов, либо аллергенов, при наличии функциональной недостаточности Т-регуляторных клеток, выявляемой при БМИ, может быть одним из патогенетических механизмов развития БМИ. В большинстве случаев идиопатической формы, БМИ, по-видимому, не имеет единой этиологии и возникает при взаимодействии генетических и иммунологических факторов, причем вероятный дефект подоцитов и щелевидной диафрагмы вызывает предрасположенность к повреждающему действию иммунологических стимулов (рис.1).



Рис. 1. Схема возможных патогенетических механизмов развития БМИ.

Важным в клинической диагностике БМИ является понимание существования не только первичной, но и вторичных форм заболевания. Большинство случаев БМИ являются идиопатическими, однако у 10–20% пациентов заболевание возникает на фоне установленных причин (табл. 3). При возникновении БМИ на фоне вирусных инфекций или при приеме лекарственных препаратов элиминация провоцирующего агента может привести к самостоятельному регрессу нефротического синдрома. Развитие ремиссии описано также при удалении солидных злокачественных опухолей. Среди лекарств, самой частой причиной вторичной БМИ являются НПВП.

Данных о каких-то принципиальных патоморфологических отличительных признаках вторичных форм БМИ по сравнению с первичной формой болезни не имеется. Помимо перечисленных выше вторичных вариантов, описывают развитие БМИ также при ряде других гломерулярных и негломерулярных болезней. Причем, когда речь идет о возникновении БМИ при уже имеющейся аутоиммунной патологии, например БМИ при активности СКВ, вероятно, имеется не просто сочетание двух болезней. Появление БМИ в этих случаях, очевидно, является следствием уже имеющейся дисфункции Т-клеточного иммунитета и, значит, представляет собой вторичную форму БМИ.

Клиническая картина и осложнения БМИ. Дебют БМИ характеризуется быстрым развитием картины развернутого НС, проявляющегося протеинурией более 3,5 г/сут, гипоальбуминемией, подчас непропорциональной степени протеинурии, выраженной гиперхолестеринемией, а также массивными генерализованными отеками. Почти внезапное развитие НС отличает БМИ от других причин НС, в частности, от мембранозной нефропатии, при которой развернутая картина НС формируется постепенно. Типичной чертой БМИ также является ответ на терапию глюкокортикоидами (ГК) с развитием полной ремиссии у большинства пациентов, поэтому в педиатрической практике, при отсутствии морфологической верификации, пользуются термином «стероид-чувствительный нефротический синдром».

В связи с высокой эффективностью ГК при БМИ и их широким применением данные о естественном течении заболевания крайне ограничены. До применения ГК спонтанные ремиссии, особенно ранние, были нехарактерны и чаще наблюдались лишь через несколько лет от манифестации нефротического синдрома. У части пациентов развитию клинической картины БМИ предшествуют инфекции верхних дыхательных путей, вакцинации, аллергические реакции, в том числе, на пищевые продукты, но в большинстве случаев провоцирующего фактора выявить не удастся. Протеинурия при БМИ у детей характеризуется высокой

селективностью, т.е. представлена в основном альбумином, а изменения мочевого осадка и артериальная гипертензия не характерны. У взрослых клиническая картина БМИ имеет ряд особенностей по сравнению с детьми. К примеру, реже развивается анасарка, протеинурия носит менее селективный характер, нередко встречаются артериальная гипертензия (9–55%) и микроскопическая гематурия (21–33%), однако появление макроскопической гематурии исключено.

Генерализованные отеки являются самой частой и наиболее яркой манифестацией БМИ, особенно у детей, с развитием также и полостных отеков, в том числе асцита, гидроторакса и гидроперикарда. По утрам отеки наиболее выражены в местах с низким интерстициальным давлением (периорбитальные области) и в течение дня перемещаются в область ног у ходячих больных или крестец и поясницу у лежачих. Отеки рыхлые, подвижные, при надавливании оставляют ямку, кожа над отеками обычно бледная.

Пусковым механизмом развития отеков при НС, в целом, и при БМИ, в частности, считаются потеря альбумина с мочой и снижение онкотического давления плазмы крови, что приводит, согласно уравнению Старлинга, к движению жидкости из сосудистого в интерстициальное пространство и развитию внутрисосудистой гиповолемии. Сниженный объем плазмы запускает компенсаторный механизм, включающий высвобождение андиуретического гормона (АДГ), активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатической нервной системы и стимулирующий задержку натрия и воды в почках. Это приводит к восстановлению внутрисосудистого объема но, в то же время, к усилению гипоальбуминемии (гипоальбуминемия разведения), что поддерживает образование отеков (рис. 2).



Рис. 2. Схема патогенеза отеков при нефротическом синдроме.

Однако этот, ставший уже классическим, механизм не является ведущим при развитии нефротических отеков. Известно, что не всякая гипоальбуминемия сопровождается отеками и значимым для их появления является уровень альбумина в плазме менее 15–20 г/л, а у пациентов с генетически обусловленной анальбуминемией задержки натрия и отеков нет или они лишь умеренные, несмотря на низкое онкотическое давление плазмы крови. Обнаружено также, что задержка натрия при развитии обострения БМИ и появлении нефротической протеинурии выявляется ещё при нормальном содержании альбумина крови, в то время как при развитии ремиссии натрийурез появляется одновременно со снижением протеинурии, ещё при сохраняющейся выраженной гипоальбуминемии. Согласно современным представлениям, «первичный дефект», приводящий к задержке натрия, находится не только в клубочке, но и в канальцах, и обусловлен, наряду с активацией РААС, также и активацией транспортеров натрия в канальцах патологически фильтруемым белком. Обнаружено нарушение транспорта натрия в различных участках нефрона, в том числе Na/K-АТФазы эпителия дистального нефрона, Na-H котранспортера (NHE3) проксимального канальца и активация эпителиального натриевого транспортера (ENaC), расположенного в кортикальных собирательных трубчатках, рассматриваемого в настоящее время как основной фактор задержки натрия при НС. Показано, что патологическая фильтрация плазминогена и его превращение в мочевом пространстве в плазмин может протеолитически активировать ENaC и, таким образом, приводить к задержке натрия и развитию отеков.

Помимо задержки натрия, важная роль в развитии отеков при НС придается также повышению гидравлической проводимости капилляров и капиллярной проницаемости для альбумина, что, вероятно, обусловлено как увеличением концентрации внутриклеточного кальция вследствие гипоальбуминемии, так и повышением уровня цитокинов.

Особенностью отеков при НС является также то, что при нефротическом синдроме, наряду с уменьшением онкотического давления плазмы, параллельно снижается интерстициальное онкотическое давление. Это объясняется как разведением интерстициального белка жидкостью, фильтрующейся из внутрисосудистого пространства вследствие снижения внутрисосудистого онкотического давления, так и увеличением лимфатического оттока, повышающего возврат белков в сосудистое русло.

Вероятно, именно повышенной капиллярной проницаемостью и критическим снижением градиента капиллярно-интерстициального онкотического давления объясняется особенность нефротических отеков, заключающаяся в преимущественной локализации избыточной внеклеточной жидкости в интерстициальном пространстве, без увеличения внутрисосудистого объема, что, как правило, предотвращает развитие при нефротическом синдроме тяжелой гипертензии и застоя в легких. Это, с одной стороны, объясняет гораздо лучшую переносимость отеков при НС по сравнению с сердечной недостаточностью, а с другой стороны, лежит в основе развития тяжелой гиповолемии при неконтролируемом назначении диуретиков. Тем не менее, при НС у пациентов может быть как сниженный, так и увеличенный или нормальный внутрисосудистый объем. Снижение внутрисосудистого объема характерно в основном именно для пациентов с БМИ.

Таким образом, в настоящее время считается, что, наряду с повреждением гломерулярного барьера с развитием протеинурии и гипоальбуминемии, к появлению отеков при НС приводят также повышенная реабсорбция в канальцах натрия и увеличение проницаемости капилляров, способствующие трансудации жидкости в ткани (рис. 2).

Осложнения нефротического синдрома при БМИ. Развитие НС может сопровождаться развитием ряда жизненно опасных осложнений. К наиболее серьезным из них при БМИ относятся спонтанные венозные и артериальные тромбозы и эмболии, инфекции, острое повреждение почек и развитие выраженной гиповолемии с ортостатической гипотензией и гиповолемическим шоком (табл. 5).

Таблица 5

Основные осложнения нефротического синдрома

Осложнения нефротического синдрома

- **Гиповолемический шок**
- **Острое повреждение почек**
- **Тромбоэмболизм.** Тромбоз глубоких вен нижних конечностей, почечных вен, тромбоэмболия легочной артерии, другие артериальные тромбозы (редко)
- **Инфекции.** Бактериальные инфекции (пневмония, целлюлит, бактериальный перитонит, сепсис). Вирусные инфекции, в том числе характерные для иммунокомпрометированного состояния
- **Белково-энергетическая недостаточность**

Гиповолемический шок наиболее характерен именно для БМИ по сравнению с НС при других гломерулопатиях. Это осложнение развивается, как правило, у детей в дебюте развития НС и связано с характерным для этой болезни быстрым значительным уменьшением объема циркулирующей крови вследствие резкого снижения онкотического давления плазмы крови, что приводит к активации РААС [93]. Гиповолемический шок проявляется гипотонией, тахикардией, в том числе в ортостазе, признаками нарушения периферической перфузии (бледность, холодные конечности), сухостью слизистых оболочек и аксиллярных ямок, увеличением скорости наполнения капилляров (более 3 с), снижением тургора кожи, уменьшением количества мочи. Лабораторными проявлениями являются повышение уровня гематокрита, увеличение осмоляльности мочи (≥ 450 мсм/кг) и снижением концентрации натрия мочи (≤ 10 мЭкв/л) или уменьшением фракционной экскреции натрия $< 1\%$. Кроме того, гиповолемический шок может сопровождаться абдоминальными болями и рвотой, связанными с гипоперфузией желудочно-кишечного тракта. Развитие гиповолемического шока при НС в отечественной литературе, как правило, обозначают термином «нефротический криз». Термин, имеющий исторические корни, представляется, однако, неудачным, так как не отражает патофизиологические механизмы описываемого явления. Непонимание же патофизиологии не позволяет грамотно подходить к профилактике, диагностике и лечению этого серьезного, угрожающего жизни осложнения, вследствие чего пользоваться им в повседневной клинической практике не рекомендуется.

Симптомы гиповолемического шока при развитии НС *de novo* или при обострении болезни, как правило, возникают рано, еще до появления клинически выраженных отеков. Риск его развития увеличивается при тяжелой степени гипоальбуминемии (альбумин < 10 г/л) и сопутствующих состояниях, усугубляющих гиповолемию, таких как диарея и рвота, а также при применении высоких доз диуретиков. Гиповолемический

шок при БМИ при отсутствии своевременного лечения может приводить к развитию острого повреждения почек в виде преренального острого повреждения почек и острого ишемического тубулярного некроза.

Острое повреждение почек (ОПП) разной степени тяжести встречается у 1/4 взрослых пациентов с БМИ, что гораздо чаще, чем при других заболеваниях почек с развитием нефротического синдрома. Более высокий риск развития ОПП имеют пациенты пожилого возраста с более низким уровнем альбумина и артериальной гипертензией. При нефробиопсии пациентов с ОПП при НС в ряде случаев обнаруживают признаки канальцевого повреждения, вплоть до острого канальцевого некроза – потеря щеточной каймы, уплощение и атрофия клеток проксимальных канальцев и фокальная отслойка и/или слущивание клеток от базальной мембраны; но иногда описывают лишь умеренный отек интерстиция. Интересно, что в некоторых биоптатах почки у пациентов с ОПП морфологических изменений в канальцах и интерстиции не обнаруживают вовсе. Патогенез почечной дисфункции, очевидно, является сложным. По всей видимости, главным механизмом развития ОПП является почечная гипоперфузия вследствие гиповолемии из-за снижения эффективного циркулирующего объема плазмы. Возможно также участие дополнительных механизмов, таких как коллапс канальцев вследствие выраженного отека интерстиция, так называемая «нефросарка», повышение внутриканальцевого давления за счет обструкции канальцев белковыми цилиндрами и токсического повреждения проксимальных канальцев реабсорбируемым альбумином, конъюгированным с жирными кислотами. Существует точка зрения, основанная на исследованиях гломерулярной гемодинамики, что главную роль в снижении СКФ при БМИ играют изменение гломерулярной проницаемости и снижение коэффициента ультрафильтрации в отдельно взятом нефроне, возникающие вследствие потери фильтрующей поверхности при слиянии ножковых отростков поврежденных подоцитов. Подоциты, как известно, обеспечивают структурную стабильность гломерулярных капилляров и, таким образом, участвуют в регуляции гидростатического капиллярного давления. Кроме того, описанные выше изменения могут усугубляться предсуществующим у пожилых людей снижением перфузии почек вследствие артериолосклероза и артериальной гипертензии, что повышает риск развития ОПП. К усугублению ишемии интерстиция и развитию почечного повреждения приводят также передозировка диуретиков, применение нефротоксичных препаратов, в том числе НПВП и йод-содержащих контрастов. Не следует забывать, что, помимо вышеперечисленного, причиной острого повреждения почек может быть двусторонний тромбоз почечных вен, осложненный развитием инфаркта почек.

У большинства пациентов острое повреждение почек, ассоциированное с НС при БМИ, при лечении преднизолоном и развитии ремиссии нефротического синдрома является обратимым. Возможно и неполное выздоровление, чаще встречающееся у пациентов старше 60 лет и при предсуществующем нефросклерозе. Однако развитие необратимой почечной дисфункции нетипично для БМИ и, как правило, характеризует наличие ФСГС.

Тромбоэмболизм является одним из наиболее частых угрожающих жизни осложнений НС и развивается примерно у 25% пациентов с НС. Точные патофизиологические механизмы тромботических осложнений при НС остаются неясными, однако, вероятно, имеют значение повышенная вязкость крови, низкий уровень в плазме плазминогена, антитромбина III, протеинов С и S за счет их потери с мочой в сочетании с гиперфибриногенемией, ингибированием активации плазминогена, повышенной агрегацией тромбоцитов; а также лечение диуретиками и ГК. Риск венозных и артериальных тромбоэмболических осложнений при НС в 8 раз превышает таковой в общей популяции, зависит от тяжести НС и его длительности, будучи значительно выше в первые 6 мес существования НС. Чаще встречаются венозные (глубокие вены нижних конечностей, почечные, церебральные, мезентериальные вены) и реже – артериальные тромбозы. Встречаемость тромбоза почечных вен при НС составляет от 5 до 62%. Следует подчеркнуть, что НС является причиной тромбоза почечных вен, а не его результатом, как считалось ранее. Хронический тромбоз почечных вен, как правило, протекает бессимптомно, в то время как острый тромбоз может сопровождаться болевым синдромом в области фланков живота и микро- или макроскопической гематурией, повышением лактатдегидрогеназы сыворотки крови и увеличением размеров почки при УЗ-исследовании. Двусторонний тромбоз почечных вен может проявиться картиной ОПП, основным механизмом которого является снижение перфузионного давления и, вследствие этого, снижение СКФ. Методами диагностики этого осложнения служат мультиспиральная компьютерная ангиография, магнитно-резонансная томография и доплерография почечных сосудов. Однако «золотым стандартом» диагностики тромбоза почечных вен является контрастное исследование нижней полой вены или селективная почечная венография. Частота венозных тромбоэмболий у взрослых достигает 42%, среди них – 12–30% бессимптомных, причем ТЭЛА может протекать без тромбоза глубоких вен нижних конечностей или почечных вен.

Инфекционные осложнения. Другим серьезным осложнением НС при БМИ является развитие тяжелых и оппортунистических инфекций, что при БМИ обусловлено не только имеющейся дисфункцией Т-клеточного

иммунитета, нарушением образования иммуноглобулинов и дисфункцией комплемента, но и потерей с мочой иммуноглобулинов и компонентов системы комплемента, что усугубляется приемом кортикостероидов и/или цитостатиков.

Взрослые пациенты, несмотря на применение антибиотиков, склонны преимущественно к инфекциям, вызванным грамотрицательными бактериями с развитием инфекционных осложнений легких, кожи, брюшной полости и даже сепсиса. Кроме того, иммуносупрессия увеличивает риск оппортунистических инфекций (ЦМВ-инфекция, пневмоцистная пневмония). Причем, госпитализация в связи с использованием сосудистого доступа и наличием контакта с резистентными штаммами сама по себе представляет повышенный риск инфекционных осложнений.

Вероятно также, что причиной инфекционных осложнений и/или синдрома системного воспалительного ответа при НС является транслокация микробной флоры (и липополисахаридов микробной стенки) кишечника в кровь вследствие увеличения проницаемости стенки кишки из-за её отека.

Частота **артериальной гипертензии** у взрослых пациентов с БМИ, в отличие от детей, по данным разных авторов, составляет от 9 до 55%, что характеризует её независимый от болезни характер.

НС характеризуется вторичной **дислипидемией** с повышением концентрации общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой (ЛПНП), очень низкой (ЛПОНП) и промежуточной плотности, липопротеина(α), триглицеридов и снижением уровня липопротеидов высокой плотности. Основным в развитии гиперлипидемии считается повышенный синтез липопротеидов низкой плотности в связи со снижением онкотического давления плазмы, которое ведет к повышенной регуляции 3-гидрокси-3-метилглутарил-СоА-редуктазы. Наряду с этим, важную роль, по-видимому, имеют потеря с мочой липорегуляторных субстанций и снижение катаболизма липидов, вероятно, за счет снижения эндотелий-связанной липопротеинлипазы и нарушения связывающей способности ЛПОНП. При БМИ нефротический синдром, как правило, транзиторный и при его ремиссии дислипидемия регрессирует или выраженность её уменьшается. При длительном, резистентном к лечению НС дислипидемия представляет риск атерогенеза, сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирования ХБП.

Помимо перечисленных выше, подчас угрожающих жизни осложнений, имеющаяся при НС гипоальбуминемия НС приводит к развитию **белково-энергетической недостаточности**. Причем потеря альбумина с мочой не является единственной причиной гипоальбуминемии. Хотя синтез альбумина печенью при НС сохранен, повышение синтеза оказывается неадекватным имеющейся гипоальбуминемии, кроме того, происходит повышение канальцевого катаболизма альбумина, а также нарушение распределения альбумина между внутри- и внесосудистым пространствами. Снижение синтеза альбумина связывают с наличием воспаления, а также с повышенным уровнем цитокинов, таких как тумор-некротизирующий фактор альфа (ТНФа).

Раздел 3.

ЛЕЧЕНИЕ НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ БМИ.

Рекомендация 3.1.

Лечение пациентов с БМИ и нефротическим синдромом следует начинать с момента диагностики последнего, еще до уточнения морфологии заболевания и должно быть направлено на ликвидацию отеков, а также лечение и профилактику других проявлений и осложнений НС. (NG)

Комментарий.

Отеки. Так как образование нефротических отеков так или иначе связано с задержкой натрия, их лечение требует, в первую очередь, ограничения натрия с пищей. Натрий необходимо ограничивать даже при использовании диуретиков, так как их эффект обратно пропорционален потреблению соли. Обычное потребление натрия составляет около 4–6 г/сут. Потребление Na^+ с пищей при НС должно быть ограничено до 2,5–3 г/сут, что соответствует 6–7 г NaCl в сутки. Рекомендуется употребление натуральных продуктов, таких как овощи, фрукты, рыба, птица и мясо, в которых содержится мало соли. Подсаливание пищи и употребление соленых продуктов должно быть исключено. К продуктам с высоким содержанием поваренной соли относятся хлеб, кукурузные хлопья, плавленый сыр, соусы, соленые продукты: масло, картофельные чипсы, бисквиты, орехи, попкорн, маринады; консервированные продукты: консервированные овощи, супы, засоленные мясо и рыба. Жидкость рекомендуется ограничивать до 1, 5 л/сут. Резкое ограничение жидкости необходимо только при рефрактерных отеках и снижении диуреза. В этом случае объем потребляемой жидкости должен определяться объемом диуреза с учетом внепочечных потерь, которые составляют около 500 мл/сут. Однако без ограничения потребления соли, вызывающей раздражение центра жажды, рекомендации по ограничению потребления жидкости могут так и остаться «на бумаге».

Оценить потребление поваренной соли можно по суточной экскреции NaCl . При стабильном состоянии пациента, что оценивается по стабильности массы тела, экскреция NaCl соответствует его потреблению.

Экскреция натрия, как уже упоминалось, не должна превышать 2,5–3 г/сут (6–7 г NaCl), при рефрактерных отеках она может быть снижена до 1,5–2 г/сут (4–5 г NaCl). Более высокие цифры экскреции натрия хлорида характеризуют избыток его поступления с пищей.

Для лечения генерализованных нефротических отеков при БМИ традиционно используют наиболее мощные – петлевые диуретики (фуросемид, буметанид, торасемид), ингибирующие реабсорбцию NaCl в толстом восходящем колене петли Генле.

По нашему многолетнему опыту, при отсутствии экстренных показаний целевое снижение массы тела при назначении мочегонных не должно быть больше 1 кг/сут во избежание развития нарушений гемодинамики вследствие электролитных расстройств и гиповолемии и связанных с ними осложнений, о чем будет сказано ниже.

Однако при НС может отмечаться разная степень резистентности к диуретикам, так как их фармакодинамика и фармакокинетика часто изменены и, несмотря на высокие дозы петлевых диуретиков, не удается добиться отрицательного баланса натрия и уменьшения отеков. Это может иметь несколько объяснений и определяет существующие подходы к преодолению имеющейся резистентности.

Фармакодинамика всех диуретиков, действующих со стороны люминальной мембраны канальцев, описывается кривой доза–эффект, имеющей, как правило, S-образный вид (рис. 3). Оптимальный уровень препарата в крови, оказывающий диуретический эффект (определяемый по уровню экскреции натрия) (цифра 2 на рис.3) соответствует круто восходящему сегменту кривой, расположенному между пороговым уровнем, соответствующей минимально эффективной дозе (цифра 1 на рис. 3), и конечным плато, соответствующим максимальной экскреции натрия, т.е. максимальной дозе, выше которой не происходит нарастания диуретического эффекта (цифра 3 на рис. 3). Для достижения терапевтического эффекта необходимо, чтобы концентрация диуретика в месте оказания эффекта (просвет канальца) достигла «порогового» уровня для данного диуретика. Превышение порогового уровня не дает дополнительно мочегонного эффекта, но существенно повышает вероятность появления побочных реакций, в том числе со стороны интерстиция ткани почки (интерстициальный нефрит).

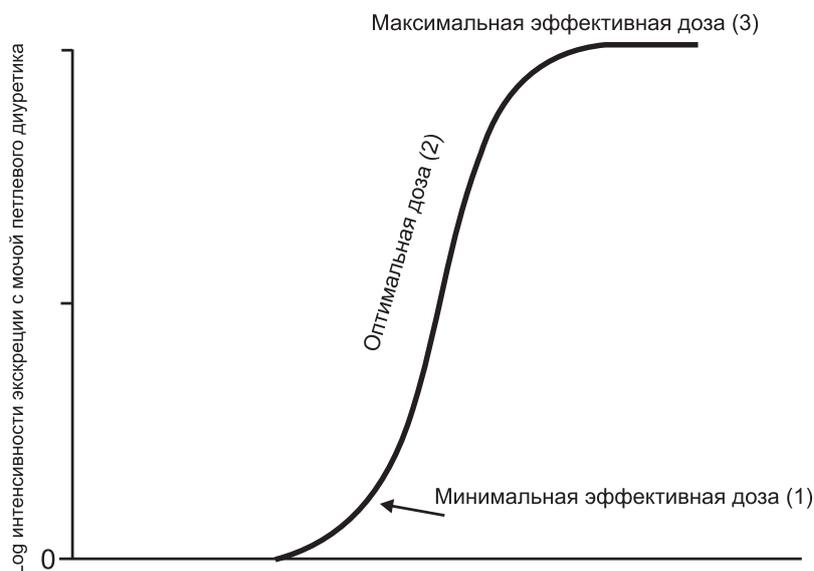


Рис. 3. Фармакодинамика петлевых диуретиков.

При НС предпочтительнее внутривенное введение диуретиков. При пероральном приеме биодоступность мочегонных препаратов как между разными классами, так и внутри одного класса, а также для одного и того же препарата может значительно различаться. К примеру, при энтеральном приеме абсорбция фуросемида варьирует от 10 до 90%, в то время как абсорбция буметамида и торасемида гораздо стабильнее и выше и составляет 80–100%. Кроме того, отек тканей кишки при НС может замедлять всасывание диуретика.

Важным фактором снижения эффективности диуретиков при НС являются гипоальбуминемия и высокая протеинурия. Вследствие низкого содержания альбумина в крови уменьшается связывание фуросемида с белками плазмы крови, что необходимо для его доставки к перитубулярным капиллярам, вследствие этого увеличивается метаболический клиренс фуросемида в печени и снижается секреция его активной формы в просвет проксимального канальца, где он должен оказывать свое действие. В просвете канальца, вследствие

высокого содержания белка при НС, происходит частичная инактивация диуретика альбумином, степень которой может при НС достигать 1/2–2/3 концентрации диуретика в просвете канальца.

Для коррекции сниженной эффективности фуросемида при НС доза препарата может быть увеличена. Рекомендации по используемым дозам диуретиков носят эмпирический характер и изменяются в зависимости от имеющейся степени резистентности к мочегонным. При нормальных значениях СКФ (>75 мл/мин) разовая доза фуросемида при НС при приеме внутрь не должна превышать 240 мг, суточная – 480 мг, а предельной болюсной дозой при внутривенном (в/в) введении считается 80–120 мг для фуросемида или эквивалент этой дозы для других петлевых диуретиков (2–3 мг буметанида и 20–50 мг торасемида). Для уменьшения риска токсичности максимальные болюсные дозы диуретиков обычно вводятся на протяжении 20–30 мин. Более высокие дозы не дают дополнительного эффекта, а вероятность побочных эффектов, к которым относятся ототоксичность, электролитные расстройства и вегетативные нарушения – слабость, головокружение, тошнота и рвота, значительно увеличивается. Для коррекции сниженной эффективности фуросемида при НС доза препарата может быть увеличена. Рекомендации по используемым дозам диуретиков носят эмпирический характер и изменяются в зависимости от имеющейся степени резистентности к мочегонным.

Кроме того, петлевые диуретики имеют очень короткий период полувыведения (~1,5–4 ч), что означает, что при однократном введении препарата в течение длительного периода времени, после окончания его действия, диуретик не оказывает действия, а вызванное им в период действия снижение объема циркулирующей жидкости вызывает активную компенсаторную реабсорбцию натрия в дистальном канальце. Этот так называемый «адаптивный ответ дистального нефрона» в периоды отсутствия действия диуретика может привести к нейтрализации его эффекта и даже к развитию положительного баланса натрия. В связи с этим, для преодоления реабсорбции натрия в дистальном канальце в период после окончания действия петлевых диуретиков, они могут назначаться чаще одного раза в сутки. Суточная доза, разделенная на два–три приема, при условии, что каждая доза превышает терапевтический порог, дает лучший эффект, чем однократный прием суточной дозы. Как правило, интервал между болюсными введениями адекватных доз должен соответствовать 1–2 периодам полувыведения диуретика. Для фуросемида период полувыведения составляет 1,5 ч, для буметанида – 1 ч, для торасемида – 3–4 ч. При почечной дисфункции он может увеличиваться до 2,6, 1,6 и 4–5 ч соответственно.

Другим эффективным методом борьбы с резистентностью к диуретикам является их продолжительная инфузия, что позволяет избежать пиков и падений концентрации и постдиуретической ретенции натрия, а также позволяет создать длительную эффективную концентрацию диуретика в месте его действия, что приводит к увеличению суммарной экскреции натрия. Кроме того, при этом способе введения реже встречаются побочные эффекты больших доз диуретиков, о которых упоминалось выше. После начальной болюсной дозы диуретика (фуросемид – 40 мг, буметанид – 0,5 мг, торасемид 5 мг) рекомендуется при сохранной СКФ (>75 мл/мин) начать инфузию с дозы 10 мг/ч для фуросемида, 0,5 мг/ч для буметанида, 5 мг/ч для торасемида. При отсутствии адекватного диуреза скорость инфузии может быть увеличена с предварительным повторным введением болюсной дозы мочегонного препарата. При снижении СКФ до 25–75 мл/мин рекомендуемая скорость инфузии 10–20, 0,5–1 и 5–10 мг/ч для фуросемида, буметанида и торасемида соответственно. При СКФ <25 мл/мин – 20–40, 1–2 и 10–20 мг/ч соответственно. При сохранной СКФ (>75 мл/мин) рекомендуется в/в введение начальной болюсной дозы фуросемида – 40 мг (буметанида – 1 мг, торасемид – 20 мг), затем инфузия фуросемида 10–20 мг/ч (буметанида и торасемида – 1–2 мг/ч и 10–20 мг/ч соответственно). При постоянной инфузии без введения болюсной дозы требуется длительный период, соответствующий четырем периодам полувыведения данного диуретика для достижения его стабильной концентрации.

Другой способ преодоления «адаптивного ответа дистального нефрона» заключается в сочетанном назначении петлевых диуретиков и диуретиков, действующих в дистальном канальце, в частности, тиазидных (гипоtiaзид – 25–100 мг/сут или метолазон 100 мг/сут). Тиазидные диуретики имеют более длительный период полувыведения и предотвращают или уменьшают задержку натрия после окончания действия петлевого диуретика, увеличивая в эти периоды натрийурез. При длительном применении петлевых диуретиков не реабсорбированный в петле Генле натрий в больших количествах достигает дистальный нефрон и со временем вызывает гипертрофию клеток дистального канальца и усиленную реабсорбцию натрия в этом сегменте. При сочетанном назначении петлевого и тиазидного диуретика тиазидный диуретик назначается за 1 ч до петлевого для полной блокады дистального канальца к началу действия петлевого диуретика.

Еще одной причиной резистентности к диуретикам может быть прием НПВП, которые за счет снижения ими синтеза простагландинов вызывают вазоконстрикцию и приводят к снижению почечной перфузии и вызванных диуретиками натрийуреза и диуреза. Кроме того, НПВП могут конкурентно ингибировать секрецию диуретиков в проксимальном канальце и, таким образом, концентрация диуретика в канальце не достигает пороговой, необходимой для реализации его эффекта.

При тяжелом резистентном НС, при уровне альбумина сыворотки крови менее 20 г/л, для временного повышения внутрисосудистого объема и увеличения связывания диуретиков с альбумином возможно в/в введение 20% обессоленного альбумина (25–50 мг), обязательно в сочетании с максимальными дозами фуросемида (120 мг). Фуросемид может вводиться болюсом в середине или в конце инфузии альбумина, но для лучшего эффекта при использовании этой комбинации рекомендуется оба препарата смешивать перед их внутривенным введением. Скорость инфузии 20% раствора альбумина не должна превышать 2–3 мл/мин. Однако эффект альбумина будет лишь временным в связи с быстрым его выведением, а кроме того, введение 20% альбумина у пациентов с отсутствием снижения внутрисосудистого объема может спровоцировать развитие гипертензии и отека легких. Из-за риска этих осложнений и недоказанной эффективности метода его рутинное введение для лечения нефротического синдрома не рекомендуется и должно быть зарезервировано лишь для крайне тяжелых случаев НС, осложненного тяжелой гиповолемией вследствие выраженной гипоальбуминемии.

Особое внимание должно быть уделено сочетанному назначению диуретиков с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторами ангиотензиновых рецепторов (БАР). Так как у пациентов с БМИ в связи со сниженным внутрисосудистым объемом сочетанное использование мочегонных и иАПФ/БАР может легко привести к развитию клинически выраженной гипотонии и/или азотемии, их назначение с антипротеинурической целью не рекомендуется и может обсуждаться при наличии резистентного к лечению преднизолоном НС при стабильном состоянии пациента, что подразумевает также контроль отека синдрома.

При неэффективности диуретиков показано проведение медленной (низкопоточной) продленной вено-венозной ультрафильтрации с использованием высокопроницаемых мембран или гемофильтрации. Данные методы являются гораздо более эффективными и безопасными по сравнению с продолжением наращивания дозы диуретиков. При отсутствии этих методов в терапевтическом арсенале нефрологического отделения возможно применение интермиттирующего гемодиализа в режиме сухой ультрафильтрации.

Гиповолемический шок. При лечении гиповолемического шока используется введение физиологического раствора (20 мл/кг в течение 1–2 ч) и альбумина в максимальной дозе 1 г/кг в течение 3–5 ч под контролем артериального давления.

Острое повреждение почек. Лечение острого повреждения почек начинается с устранения повреждающего фактора, что может включать отмену нефротоксичных препаратов (например НПВП), устранение гиповолемии. При развитии острого тромбоза почечных вен рекомендуется тромболитическая терапия, в том числе местная, возможно, в сочетании с катетерной тромбэктомией. В случае отсутствия явной причины для ОПП почечная дисфункция оказывается чувствительной к стероидам и регрессирует при их назначении. В редких случаях тяжесть почечного повреждения требует проведения диализа, но с обязательным одновременным назначением стероидов, что, как правило, также приводит к восстановлению функции почек.

Тромбоэмболизм. Тактика в отношении гиперкоагуляционных нарушений при НС может быть рассмотрена с двух позиций – терапия уже произошедших и профилактика возможных тромбозов/тромбоэмболий. Скрининг для поиска бессимптомных тромбозов не рекомендуется, однако при их даже случайном выявлении терапия назначается такая же, как и при явных тромбозах/тромбоэмболиях, независимо от их локализации, и направлена на растворение или удаление тромба путем антикоагулянтной терапии и/или тромбэктомии, особенно при остром тромбозе почечных вен.

Начинают лечение тромбозов/тромбоэмболий при НС с назначения нефракционированного или низкомолекулярного гепарина с последующим переводом на варфарин. Целевой уровень МНО составляет 2,0–3,0. В связи с наличием выраженного дефицита антитромбина III, из-за потери его с мочой, ряд пациентов оказываются частично резистентными к терапии гепарином. При отсутствии других факторов риска тромбозов длительность лечения может определяться длительностью НС, но, как правило, составляет не менее 6–12 мес. При назначении профилактической антикоагулянтной терапии при НС должны приниматься во внимание как риск тромбозов, так и риск осложнений антикоагуляции. Всем больным с НС рутинно профилактическая антикоагулянтная терапия не проводится. Показанием для её назначения может являться высокий риск развития тромбоэмболических осложнений, к которому относятся тяжелый НС с массивной протеинурией и альбумином <20 г/л, а также наличие дополнительных факторов риска тромбозов [идиопатические тромбозы в анамнезе, застойная сердечная недостаточность, длительная иммобилизация, тяжелое ожирение (BMI – 35 кг/м²), абдоминальные, ортопедические или гинекологические хирургические вмешательства]. При назначении профилактической антикоагулянтной терапии целевой уровень МНО составляет 1,8–2,0.

Инфекционные осложнения. В настоящее время данные проспективных исследований о лечении и профилактике инфекций при НС отсутствуют. Учитывая неопределенный риск инфекций у взрослых пациентов с НС, профилактическая антибактериальная терапия при НС не рекомендуется. Однако при появлении пер-

вых симптомов любого инфекционного процесса, в том числе вирусной природы, в связи с высоким риском бактериальных осложнений антибиотики должны быть назначены.

Детям при развитии НС, при отсутствии предшествующей иммунизации рекомендуется назначение 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины (Пневмо23, PPSV23). Подобная тактика может обсуждаться и у взрослых пациентов при длительно существующем НС.

Артериальная гипертензия. Лечение артериальной гипертензии, включающее как модификацию стиля жизни, так и лекарственную терапию, проводится согласно рекомендациям по лечению артериальной гипертензии при ХБП, однако при нефротическом синдроме при БМИ оно имеет свои особенности. В частности, иАПФ/БАР при обострении БМИ применяются с крайней осторожностью в связи с частой встречаемостью внутрисосудистой гиповолемии и большим риском развития преренального повреждения почек, особенно при сочетании препаратов этих групп с диуретиками. При принятии же решения об их использовании должна быть тщательно взвешена как их возможная польза в виде антигипертензивного и антипротеинурического эффектов, так и весьма высокий риск развития ОПП. При этом антигипертензивный эффект может быть достигнут при использовании препаратов других групп, а протеинурия является чувствительной к стероидам. В случае, когда пациенты с обострением БМИ имеют длительную историю приема иАПФ/БАР по поводу уже имевшейся артериальной гипертензии, их по тем же причинам предпочтительно поменять на препараты других фармакологических групп, по крайней мере, до развития ремиссии НС.

Дислипидемия. При БМИ нефротический синдром, как правило, транзиторный, и при его ремиссии дислипидемия регрессирует или выраженность её уменьшается, поэтому гиполлипидемические препараты, как правило, не назначаются. При длительном резистентном к лечению НС дислипидемия представляет риск атерогенеза, сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирования ХБП. В настоящее время наиболее эффективным и достаточно безопасным методом лечения гиперлипидемии при НС считаются ингибиторы HMG-CoA-редуктазы – статины, лечение которыми должно проводиться в сочетании с гиполлипидемической диетой и модификацией ассоциируемых факторов риска, таких как курение и артериальная гипертензия.

Белково-энергетическая недостаточность. Высокобелковая диета не позволяет компенсировать потери белка с мочой, а ведет к увеличению нагрузки на клубочек, гломерулярной гиперfiltrации и, таким образом, к дополнительной перегрузке клубочка. Известно, что низкобелковая диета (<0,8 г/кг/сут) дает антипротеинурический эффект и приводит к умеренному повышению альбумина сыворотки. Однако использование низкобелковой диеты может усугублять развивающуюся при гипоальбуминемии белково-энергетическую недостаточность, что нежелательно. Поэтому у пациентов с НС при отсутствии почечной дисфункции рекомендуется умеренное ограничение потребления белка (0,8–1 г/кг/сут) плюс количество белка, теряемое за сутки с мочой, с предпочтительным использованием растительных белков и рыбы. Внутривенное введение альбумина с целью коррекции белкового метаболизма не эффективно и не рекомендуется. Инфузионная терапия альбумином резервируется для лечения пациентов с тяжелой гиповолемией и резистентным отечным синдромом.

Раздел 4.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ БМИ.

4.1. Лечение дебюта БМИ.

Рекомендация 4.1.1.

Для лечения дебюта НС при БМИ должна использоваться монотерапия глюкокортикоидами (иммуносупрессивная терапия первой линии). (1С)

Рекомендация 4.1.2.

Рекомендуется применение преднизолона или преднизона* в суточной дозе 1 мг/кг в один прием (максимум 80 мг) или прием через день дозы 2 мг/кг (максимум 120 мг) (альтернирующий режим) также в один прием. (2С)
*Преднизолон является синтетическим глюкокортикоидом, активным метаболитом преднизона. Преднизолон и преднизон являются эквивалентами, используемыми в тех же дозах.

Рекомендация 4.1.3.

При наличии относительных противопоказаний (сахарный диабет, психические расстройства, тяжелый остеопороз, язвенная болезнь и др.) или при непереносимости преднизолона рекомендуется применение иммуносупрессивной терапии второй линии (см раздел 4.7). (2D)

Рекомендация 4.1.4.

Срок лечения глюкокортикоидами в начальной дозе до наступления ремиссии у взрослых больше, чем у детей, и составляет в среднем 4–8 нед. (NG)

Рекомендация 4.1.5.

Для БМИ при лечении глюкокортикоидами характерно развитие полной ремиссии, т.е. ликвидация нефро-

тического синдрома с суточной протеинурией при повторных определениях менее 0,3 г/сут и нормализацией уровня альбумина крови.

Рекомендация 4.1.6.

При развитии полной ремиссии в любые сроки от начала терапии первоначальная доза глюкокортикоидов сохраняется еще 1 нед. (2С)

Рекомендация 4.1.7.

Общая продолжительность лечения глюкокортикоидами в первоначальной дозе не может быть менее 4 нед, даже при быстром развитии ремиссии нефротического синдрома. (2С)

Рекомендация 4.1.8.

При отсутствии ремиссии в течение 4–8 нед, терапия преднизолоном в начальной дозе может быть продолжена до 16 нед, что связано с более поздним ответом взрослых на терапию по сравнению с детьми. (2С)

Рекомендация 4.1.9.

Отсутствие ремиссии в течение 16 нед терапии преднизолоном в дозе 1 мг/кг/сут расценивается как стероидная резистентность БМИ в том случае, когда исключены другие причины нефротического синдрома (см. раздел 4.5). (2С)

Рекомендация 4.1.10.

Неполная ремиссия (снижение протеинурии на 50% от исходной с абсолютным уровнем 0,3–3,4 г/сут и нормальным уровнем альбумина крови) в ответ на терапию глюкокортикоидами не характерна для БМИ и также требует исключения других причин протеинурии. (NG)

4.2. Тактика врача в период отмены преднизолона при лечении дебюта БМИ.

Рекомендация 4.2.1.

После достижения полной ремиссии снижение дозы глюкокортикоидов должно производиться постепенно (в среднем – 0,04 мг/кг/нед), с общей продолжительностью периода отмены до 6 мес. (2D)

Рекомендация 4.2.2.

При нарастании протеинурии более 300 мг/сут в период отмены преднизолона после достигнутой ранее ремиссии рекомендовано вновь увеличить его дозу до уровня, предшествующего развитию обострения. После повторного исчезновения протеинурии эту же дозу оставить еще на 1–2 нед, а затем вновь приступить к отмене преднизолона, но более медленными темпами (в среднем – 0,02 мг/кг/нед). (1С)

Рекомендация 4.2.3.

При развитии рецидива нефротического синдрома в период отмены преднизолона рекомендовано вновь увеличить дозу преднизолона до первоначального уровня (1 мг/кг/сут). После достижения повторной ремиссии снижение дозы проводить в обычном режиме, но при приближении к уровню предшествующего рецидива скорость снижения замедлить (средняя доза 0,02 мг/кг/нед). (1С)

4.3. Тактика врача при стероидной зависимости.

Рекомендация 4.3.1.

Развитие двух и более рецидивов стабильной протеинурии больше 300 мг/сут или нефротического синдрома, возникающих во время снижения дозы преднизолона или в течение двух недель после его отмены называется стероидной зависимостью. (NG)

Рекомендация 4.3.2.

При стероидной зависимости рекомендуется к терапии преднизолоном присоединить иммуносупрессивную терапию второй линии или назначить её в качестве монотерапии (см. раздел 4.7). (2С)

4.4. Тактика врача при рецидивах БМИ.

Рекомендация 4.4.1.

Рецидивом при БМИ называют развитие нефротического синдрома или изолированной протеинурии более 300 мг/сут после достигнутой ранее полной ремиссии. (NG)

Рекомендация 4.4.2.

Редкими называются рецидивы, возникающие однократно или повторно, но не чаще чем 1 раз в 12 мес после длящейся не менее 1 мес ремиссии. (NG)

Рекомендация 4.4.3.

При редких рецидивах нефротического синдрома рекомендуется назначение глюкокортикоидов как и в дебюте БМИ (см. раздел 4.1). (2С)

Рекомендация 4.4.4.

При редких рецидивах БМИ, проявляющихся изолированной протеинурией не нефротического уровня, возможно назначение нефропротективной терапии (иАПФ/БРА) без применения глюкокортикоидов. (2D)

Рекомендация 4.4.5.

Частым рецидивированием называют развитие 2 и более обострений в течение 6 мес или 3 и более обострений в течение 12 мес после достигнутой ранее ремиссии. (NG)

Рекомендация 4.4.6.

При частом рецидивировании при БМИ рекомендуется применение иммуносупрессивной терапии второй линии в качестве монотерапии или в сочетании с низкими дозами глюкокортикоидов (20–40 мг/сут) (см. раздел 4.7). (2C)

4.5. Тактика врача при стероидной резистентности.**Рекомендация 4.5.1.**

Стероидная резистентность при БМИ определяется как отсутствие ремиссии нефротического синдрома при лечении преднизолоном в дозе 1 мг/кг/сут в течение 16 нед. (NG)

Рекомендация 4.5.2.

Стероидная резистентность не характерна для БМИ, в среднем встречается в 8–20% случаев. (NG)

Рекомендация 4.5.3.

При наличии стероидной резистентности необходимо еще раз провести дифференциальный диагноз БМИ и исключить другие причины нефротического синдрома. (NG)

Рекомендация 4.5.4.

При истинной стероидной резистентности БМИ рекомендуется применение иммуносупрессивной терапии второй линии в качестве монотерапии или в сочетании с низкими дозами глюкокортикоидов (20–40 мг/сут) (см. раздел 4.7). (2C)

4.6. Тактика врача при развитии осложнений терапии глюкокортикоидами.**Рекомендация 4.6.1.**

При развитии серьезных осложнений терапии преднизолоном (выраженный синдром Кушинга, стероидный диабет, психические расстройства, стероидный остеопороз, стероидная язва и др.) до достижения ремиссии нефротического синдрома рекомендуется постепенное снижение дозы преднизолона до поддерживающей или до полной отмены с одновременным присоединением иммуносупрессивной терапии второй линии (см. раздел 4.7). (2C)

4.7. Иммуносупрессивная терапия второй линии.**Рекомендация 4.7.1.**

К иммуносупрессивной терапии второй линии относятся ингибиторы кальциневрина и циклофосфамид. (2C)

Рекомендация 4.7.2.

Препараты иммуносупрессивной терапии второй линии могут назначаться как монотерапия или в сочетании с низкими дозами глюкокортикоидов (20–40 мг/сут). (2C)

Рекомендация 4.7.3.

При стероидной зависимости, частом рецидивировании, стероидной резистентности, наличии относительных противопоказаний к преднизолону или при развитии стероидной токсичности рекомендуется применять ингибиторы кальциневрина (циклоспорин в начальной дозе 2–2,5 мг/кг/сут, не более 3–5 мг/кг/сут, или такролимус 0,05 мг/кг/сут, разделенные на два приема) на протяжении 1–2 лет. (2C)

Рекомендация 4.7.4.

Подбор дозы ингибиторов кальциневрина производится на основании контроля их концентрации в крови. Оптимальной для циклоспорина при БМИ считается концентрация в нулевой точке C₀ (через 12 ч после приема препарата) – 80–125 (150) нг/мл, для такролимуса – 5–10 нг/мл. (1B)

Рекомендация 4.7.5.

Контроль концентрации ингибиторов кальциневрина в крови производится в первый месяц лечения 1 раз в неделю, во 2-й месяц лечения – 1 раз в 2 нед, 3–6-й месяцы – 1 раз в месяц и далее 1 раз в 2 мес. (1C)

Рекомендация 4.7.6.

Терапевтическая концентрация ингибиторов кальциневрина в крови поддерживается на протяжении 1 года, затем подобранная ранее доза постепенно в течение 2–3 мес снижается наполовину, сохраняется еще на 5–6 мес и затем вновь постепенно, во избежание развития рецидива заболевания, снижается до полной отмены с общей длительностью периода снижения не менее 1 года. (NG)

Рекомендация 4.7.7.

Альтернативой ингибиторам кальциневрина может быть циклофосфамид. Циклофосфамид назначают per os в дозе 2–2,5 мг/кг/сут на протяжении 8 нед. (2C)

Рекомендация 4.7.8.

Повторное назначение циклофосфамида при рецидивах не рекомендуется из-за его токсичности. (NG)

Рекомендация 4.7.9.

При непереносимости /противопоказаниях для кортикостероидов, ингибиторов кальциневрина и циклофосамида допускается назначение мофетила микофенолата 500–1000 мг дважды в день (или эквивалентные дозы кишечнорастворимого микофенолата натрия) на протяжении 1–2 лет. (2D)

4.8. Лечение вторичных форм БМИ.**Рекомендация 4.8.1.**

При развитии вторичных форм БМИ устранение первичной причины (отмена лекарственного препарата, лечение первичного заболевания) может привести к ремиссии нефротического синдрома. (NG)

Рекомендация 4.8.2.

При лечении вторичных форм БМИ могут быть использованы схемы лечения первичной формы БМИ (см. раздел 4.1). (2D)

4.9. Дополнительная терапия.**Рекомендация 4.9.1.**

В случае развития при БМИ острого повреждения почек при наличии показаний к заместительной почечной терапии она должна проводиться обязательно в сочетании с кортикостероидами по схеме, применяемой при дебюте БМИ. (2D)

Рекомендация 4.9.2.

При первом эпизоде нефротического синдрома при БМИ не рекомендуется назначать статины для лечения гиперлипидемии и/или с целью нефропротекции. (2D)

Рекомендация 4.9.3.

При БМИ не рекомендуется назначать с нефропротективной целью ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов при отсутствии артериальной гипертензии. (2D)

Рекомендация 4.9.4.

Для профилактики развития стероидного остеопороза всем пациентам, получающим глюкокортикоиды, рекомендуется назначение кальция (1000–1500 мг/сут) и витамина D (холекальцеферола) (800–1000 МЕ/сут). (1B)

Рекомендация 4.9.5.

При длительности лечения глюкокортикоидами более 3 мес, при наличии дополнительных факторов риска остеопороза и костных переломов, на протяжении всего периода приема ГК дополнительно к назначению кальция и витамина D в адекватных дозах рекомендовано назначение бифосфонатов. (1B)

Комментарий:

Глюкокортикоиды. После морфологической верификации БМИ основной схемой лечения как у детей, так и у взрослых, считается назначение преднизолона в высоких дозах. Большинство пациентов отвечают на терапию стероидами развитием полной ремиссии, определяемой как снижение протеинурии до <300 мг/сут или соотношение белок/креатинин мочи <0,3 в течение не менее 3 дней. У 50% детей нефротический синдром регрессирует в течение 2 нед. Ответ взрослых на терапию более медленный и у 60% достигается в течение 8 нед лечения, а в течение 16 нед – у 73 – 77%, но также обычно проявляется развитием полной ремиссии. Более медленный ответ взрослых на терапию, возможно, связан с меньшей чувствительностью взрослых к ГК или меньшей дозой преднизолона в расчете на массу тела пациентов по сравнению с детьми (2 мг/кг/сут). Развитие неполной ремиссии – снижение протеинурии на 50% от исходной, с уровнем 0,3–3,5 г/сут, не характерно для БМИ и требует исключения другой причины НС.

У взрослых преднизолон назначается в дозе 1 мг/кг/сут, но не выше 80 мг/сут или через день в дозе 2 мг/кг/сут, но не выше 120 мг (рис. 4). Дозу желательно принимать утром, после еды, между 7 и 10 ч утра, во избежание подавления функции надпочечников. Эффективность ГК при БМИ, по-видимому, обеспечивается как за счет их иммуносупрессивного /противовоспалительного эффектов, так и за счет прямого действия на подоциты. В культуре подоцитов человека обнаружено наличие ГК-рецепторов и компоненты сигнальных путей для ГК-рецепторов. Показано, что ГК повышают стабильность актиновых филаментов, увеличивают внутриклеточное содержание полимеризованного актина и вызывают значительное повышение активности внутриклеточного энзима RhoA-гуанинтрифосфатазы (RhoA-GTPasa). Подробнее значение и строение элементов цитоскелета подоцитов описано далее в разделе, посвященном циклоспоруину.

Согласно рекомендациям KDIGO, длительность приема начальной дозы преднизолона должна быть не менее 4 нед, несмотря на то, что протеинурия может снизиться значительно, вплоть до полного исчезновения, в течение первых 1–2 нед лечения. При развитии ответа на терапию после 4 нед, со стабильным исчезновением протеинурии в течение 1–2 нед, дозу преднизолона снижают до 0,8 мг/кг/сут. Одновременно со снижением дозы мы рекомендуем перевести пациента на альтернирующую схему приема, когда пациент получает двойную суточную дозу преднизолона через день, что составит 1,6 мг/кг/48 ч. Преимуществ в отношении достижения

ремиссии и профилактики рецидивов альтернирующая схема приема не имеет, но позволяет уменьшить негативные эффекты длительной терапии кортикостероидами. Указанная доза оставляется на один месяц и затем постепенно, во избежание синдрома «отмены», снижается, с общей длительностью лечения после достижения ремиссии не менее 6 мес. Следует помнить, что у взрослых, как и у детей, риск возникновения обострения снижается при увеличении общей длительности лечения. Снижение дозы преднизолона возможно по следующей схеме: 0,4 мг/кг/48 ч один раз в 2 нед до дозы 30–40 мг/48 ч, после чего снижают медленнее – 0,1 мг/кг/48 ч раз в 2 нед. После достижения дозы 20 мг/48 ч продолжают постепенное снижение дозы по 2,5 мг 1 раз в 2 нед до полной отмены.

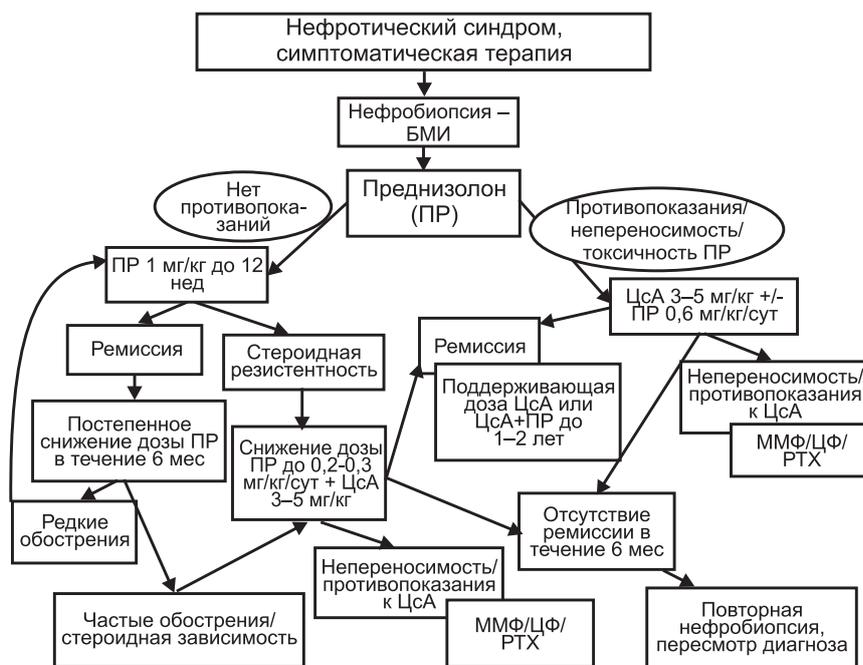


Рис. 4. Тактика лечения болезни минимальных изменений.

ПР – преднизолон; ЦсА – циклоспорин А; ММФ – микофенолат мофетил; ЦФ – циклофосфамид; РТХ – ритуксимаб.

У пациентов старше 65 лет, из-за высокого риска токсичности и, возможно, большей эффективности преднизолона в пожилом возрасте, начальную терапию начинают в той же дозе, но уже через 4 нед лечения, независимо от результата, дозу снижают. Одновременно рекомендуется перевод на альтернирующий прием в дозе 1,6 мг/кг/48 ч (не более 120 мг через день) еще на 4 нед. В связи с меньшей вероятностью рецидива и, как упоминалось, большим риском токсичности у пожилых людей снижение дозы преднизолона может происходить в более быстром темпе – по 0,4 мг/кг/48 ч каждые 2 нед до дозы 1,2 мг/кг/48 ч. При отсутствии ремиссии эта доза оставляется еще на 4 нед, и затем продолжается снижение по общей схеме до минимальной поддерживающей с общей длительностью лечения до 6 мес.

В отличие от детей ответ взрослых на лечение ГК более медленный, и в течение 8 нед терапии ГК только 50–60% взрослых пациентов выходят из НС, а в течение 16 нед – 75–80%. Поэтому при отсутствии эффекта лечение в максимальной дозе преднизолона рекомендуется продолжать до 16 нед. Отсутствие эффекта на протяжении, по крайней мере, 16 нед лечения принято расценивать как *стероидная резистентность*.

Наличие стероидной резистентности не характерно для БМИ и позволяет обсуждать проведение повторной нефробиопсии и/или пересмотра диагноза в пользу другой причины нефротического синдрома, в первую очередь, ФСГС.

При отсутствии эффекта в течение 16 нед (3–20% случаев) лечения дозу преднизолона постепенно по указанной выше схеме снижают до поддерживающей (0,2–0,3 мг/кг/сут) и присоединяют иммуносупрессивную терапию (см. рис. 4). Препаратом выбора в лечении подоцитопатий является циклоспорин А, учитывая, что этот препарат обладает не только иммуносупрессивным, но и непосредственным действием на уровне цитоскелета подоцитов.

После наступления ремиссии, в последующем, у пациентов с БМИ возможно развитие рецидива, что определяется как развитие нефротического синдрома или изолированной протеинурии более 300 мг/сут после достигнутой ранее полной ремиссии. Риск рецидива у взрослых меньше, чем у детей, хотя и состав-

ляет, по разным данным, от 30 до 80%. Обострения могут быть спонтанными, однако чаще провоцируются инфекционным процессом. В последнем случае купирование воспалительного/ инфекционного процесса может привести к спонтанной ремиссии БМИ. При редких обострениях, как правило, сохраняется такая же чувствительность к преднизолону, как и в дебюте. Поэтому при редких обострениях с развитием нефротического синдрома преднизолон назначают по той же схеме, что и в дебюте заболевания.

При редких рецидивах БМИ, проявляющихся изолированной протеинурией ненефротического уровня, возможно назначение нефропротективной терапии (иАПФ/БРА) без применения глюкокортикоидов. При подозрении на иную причину протеинурии (не БМИ) возможно проведение повторной нефробиопсии.

Частым рецидивированием считается наличие 2 или более обострений в течение 6 мес или 3 или более в течение 12 мес после достигнутой ранее ремиссии. Если рецидив протеинурии развивается при снижении дозы кортикостероидов или в течение 2 нед после их отмены, используют термин стероидная зависимость. При частых обострениях и *стероидной зависимости*, как правило, сохраняется чувствительность к преднизолону, однако частое длительное назначение его в больших дозах приводит к развитию серьезных побочных эффектов, включая ятрогенный синдром Кушинга, стероидный диабет, задержку жидкости, артериальную гипертензию, инфекции, миопатию, остеопороз с патологическими переломами, стероидные язвы желудка, катаракту, кожные изменения, психические расстройства и пр. В случаях стероидной зависимости, частых обострений, развития стероидной токсичности, а также при наличии относительных противопоказаний для назначения преднизолона (выраженное ожирение, декомпенсированный сахарный диабет, выраженный остеопороз, психические расстройства) и при стероидной резистентности терапия БМИ проводится с использованием иммуносупрессивной терапии (цитостатики и/или биологические препараты).

Хотя при БМИ у взрослых можно рассчитывать на развитие ремиссии в течение 4–8 нед, по крайней мере, у 60% пациентов, прием преднизолона в высокой дозе в течение 4–16 нед и последующее его постепенное снижение на протяжении, по крайней мере, 6 мес могут приводить к развитию серьезных побочных эффектов. Поэтому, помимо назначения преднизолона и/или цитостатиков и биологических препаратов для лечения обострения, лечение БМИ включает не только терапию, направленную на лечение и профилактику осложнений нефротического синдрома, но и на профилактику осложнений самой терапии ГК.

Стероидный остеопороз. Одним из наиболее частых и серьезных инвалидизирующих осложнений приема ГК является потеря костной ткани с развитием остеопороза и костных переломов. Риск развития переломов зависит от суточной и кумулятивной дозы ГК, при этом отрицательное влияние на костную ткань оказывают не только высокие, но и низкие (2,5–7,5 мг/сут) дозы преднизолона.

Потеря костной ткани при гиперкортицизме носит диффузный характер, поражая как трубчатые, так и губчатые кости, с предрасположенностью к поражению осевого скелета с развитием спонтанных переломов позвонков или ребер. Кроме того, при длительном приеме ГК у 9–40% пациентов развивается асептический некроз головки бедренной кости.

Основной механизм развития стероидного остеопороза заключается в прямом действии ГК на остеобласты и остеокласты со снижением продукции и тех, и других, и активации апоптоза остеобластов, что приводит к увеличению продолжительности жизни остеокластов. В начале терапии ГК резорбция кости повышается. Именно на первых стадиях стероидного остеопороза потеря костной ткани наиболее значительна, и переломы костей возникают, как правило, в течение первых 3–6 мес от начала терапии. В целом, риск переломов зависит от длительности лечения и дозы преднизолона. При длительном приеме ГК резорбция кости с повышенной сменяется на пониженную из-за супрессии остеокластов, и, таким образом, подавленными оказываются как процесс образования кости, так и резорбция кости.

Профилактика остеопороза начинается с коррекции стиля жизни, включая прекращение курения и избыточного потребления алкоголя, умеренные физические нагрузки, адекватную по калорийности и содержанию белков и соли диету. Важно знать, что ограничение в диете соли уменьшает экскрецию кальция, что объясняют натриево-кальциевыми взаимодействиями как в проксимальном, так и в дистальном канальцах.

Для профилактики стероидного остеопороза всем пациентам, получающим ГК, рекомендуется назначение кальция (1000–1500 мг/сут) и витамина D (холекальцеферола) (800–1000 МЕ/сут). ГК снижают абсорбцию кальция в кишечнике и увеличивают его почечную экскрецию. Витамин D, напротив, увеличивает кишечную абсорбцию кальция. Однако только кальций и витамин D, как правило, недостаточны для предотвращения потери костной массы и уменьшения риска переломов и должны рассматриваться как дополнительная терапия в лечении и профилактике стероидного остеопороза.

Гораздо более высокой биологической активностью, по сравнению с холекальцеферолом, при приеме ГК обладают активные формы витамина D – кальцитриол (1,25-дигидроксивитамин D) и альфакальцидол. Хотя кальцитриол и альфакальцидол более эффективны для защиты костной ткани, однако из-за риска развития

гиперкальциемии и гиперкальциурии и при отсутствии других показаний для их назначения, в частности, почечной дисфункции, они используются реже.

Кальцитриол, образующийся в почках при гидроксировании кальцидиола (25-гидроксивитамина D), является самым активным метаболитом, считающимся гормоном. Альфакальцидол – это пролекарство, предшественник кальцитриола, он превращается в кальцитриол, метаболизируясь в печени. После приема внутрь альфакальцидол (в отличие от кальцитриола) действует более медленно, что снижает риск гиперкальциемии. При остеопорозе средняя терапевтическая доза кальцитриола составляет 0,5 мкг/сут, альфакальцидола – 1,0 мкг/сут. В связи с риском развития гиперкальциурии при приеме этих препаратов рекомендуется измерение суточной экскреции кальция. При появлении выраженной гиперкальциурии (>400 мг/сут) к терапии могут быть присоединены тиазиды, имеющие гипокальциурическое действие и оказывающие защитный эффект в отношении образования камней и возможной потери костной ткани. Петлевые диуретики, в отличие от тиазидов, увеличивают экскрецию кальция, что также необходимо принимать во внимание у пациентов с отечным синдромом.

Тем не менее, эффект активных форм витамина D в отношении увеличения плотности костной ткани при терапии ГК оказывается довольно умеренным по сравнению с эффектом бифосфонатов, которые в настоящее время считаются терапией первой линии стероидного остеопороза и эффективность которых при стероидном остеопорозе продемонстрирована в клинических исследованиях. Бифосфонаты ингибируют распад гидроксиапатита и, таким образом, эффективно подавляют резорбцию кости. Их назначение рекомендуется при длительности лечения ГК более 3 мес при наличии дополнительных факторов риска остеопороза и костных переломов (женщины в менопаузе, пожилые люди, указания на ранее перенесенные переломы). Более того, в группе с высоким риском их применение является экономически эффективным. Прием бифосфонатов рекомендуется на протяжении всего периода приема ГК. При этом пациенты должны продолжать прием кальция и витамина D в адекватных дозах.

Осторожно назначают бифосфонаты женщинам детородного периода, в связи с возможным риском для плода. Данные об эффективности и безопасности бифосфонатов у пациентов с СКФ <30–35 мл/мин недостаточны в связи с отсутствием проспективных исследований у этой группы пациентов. Есть данные о нефротоксичности бифосфонатов с развитием при их применении, в частности, золедроната и памидроната, острого тубулоинтерстициального нефрита и, вследствие прямого токсического действия на подоциты, коллапсирующего варианта ФГС. Наиболее безопасным в плане нефротоксичности представляется в настоящее время ибандронат. Среди потенциальных побочных эффектов при длительном приеме бифосфонатов очень важным является остеонекроз челюсти, риск которого ассоциируется с плохой гигиеной полости рта, проведением инвазивных зубоврачебных процедур, в том числе экстракции и протезирования зубов, и длительным внутривенным введением бифосфонатов в больших дозах. Оказывает ли негативное влияние на развитие остеонекроза проводимая этим пациентам химиотерапия или прием ГК, окончательно не ясно. Описаны также атипичные переломы других локализаций и их плохое заживление, в частности, диафиза бедренной кости, но их риск достаточно низкий (~2 случая на 10000 пациентов/год).

При наличии противопоказаний для бифосфонатов или при их непереносимости, при необходимости усиления терапии назначают кальцитонин, который, однако, не является терапией первой линии при лечении стероидного остеопороза. Кальцитонин уменьшает потерю костной ткани, ингибируя резорбцию кости остеокластами. Кроме того, при приеме кальцитонина отмечено, что он может уменьшать боли при переломах позвоночника.

Анаболическим эффектом на образование костной ткани обладает рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон [rhPTH(1–34)] терипаратид. Его ежедневное назначение предупреждает индуцируемое ГК усиление апоптоза остеобластов и остеоцитов, снижение числа остеобластов, уменьшение остеогенеза и прочности кости. Показана эффективность терипаратида в отношении увеличения плотности костной ткани у пациентов, получающих терапию ГК. Однако при остеопорозе, индуцируемом ГК, эффект терипаратида менее выражен по сравнению с другими формами остеопороза. При этом имеют значение большая доза ГК, наличие почечной дисфункции, сопутствующая терапия, уровень инсулиноподобного фактора роста-1 и др. Наибольший эффект при применении терипаратида ожидается при исходно очень низкой плотности костной ткани и у пациентов с переломами, несмотря на лечение бифосфонатами.

Иммunosупрессивная терапия

Иммunosупрессия может назначаться в качестве самостоятельного лечения или в сочетании с малыми дозами преднизолона (10–15 мг/сут). Особое место в лечении БМИ занимает циклоспорин А, который, с учетом современных знаний о механизмах его действия, мы в своей практике относим к иммуносупрессивной терапии первой линии.

Циклоспорин А (ЦсА). Согласно классическим представлениям, ЦсА является ингибитором кальциневрина и обратимо ингибирует пролиферацию лимфоцитов, в первую очередь Т-клеток. Главной мишенью действия циклоспорина являются CD4+Т-клетки (Т-хелперы), в которых он блокирует синтез ИЛ-2, необходимого для генерации и пролиферации Т-цитотоксических клеток из их предшественников. Активация транскрипции гена ИЛ-2 в ядре Т-хелпера зависит от действия транскрипционного фактора, носящего название NFAT (нуклеарный фактор активированных Т-клеток). NFAT в покоящемся Т-лимфоците располагается в цитозоле и может переместиться в ядро клетки (к месту транскрипции гена ИЛ-2) только в случае своей дефосфорилизации (потери 3 остатков фосфорной кислоты). Дефосфорилизация NFAT осуществляется под действием внутриклеточного энзима – кальциневрина. Кальциневрин, с биохимической точки зрения, представляет собой серин-треонин-фосфатазу и состоит из двух субъединиц кальмодулина (59KDa) и регуляторной субъединицы (19KDa), активируемой ионами Ca⁺⁺ (запускающими процесс активации NFAT). Циклоспорин, проникая через клеточную мембрану лимфоцита, попадает в цитозоль клетки, где соединяется с циклофиллином. Внутриклеточный белок циклофиллин (18KDa) отвечает за процесс β -складывания протеинов и приобретение ими третичной структуры. Он также способствует их транспорту внутри клетки. В настоящее время установлено, что циклофиллины участвуют в процессах репликации РНК и протеинов вируса гепатита С (важный механизм плейотропного эффекта циклоспорина при вирусном гепатите С). Нативный циклофиллин и свободный циклоспорин не оказывают какого-либо действия на кальциневрин. Однако комплекс циклоспорина с циклофиллином обладает выраженным ингибирующим эффектом на серин-треонин-фосфатазу, в результате чего нарушается процесс дефосфорилизации NFAT, а следовательно, его транслокация в ядро. Кроме транскрипции гена ИЛ-2, NFAT также отвечает за транскрипцию генов интерферона γ и тумор-некротизирующего фактора α (ТНФ- α).

Но эффекты ЦсА не ограничиваются иммуносупрессией. ЦсА действует непосредственно на уровне подоцита, оказывая прямой антипротеинурический эффект за счет стабилизации его актинового цитоскелета посредством блокады дефосфорилирования синаптоподина.

Основная функция внутриклеточного белка синаптоподина заключается в стабилизации α -актинового цитоскелета. Синаптоподин препятствует деградации внутриклеточного энзима RhoA-GTPase, который, в свою очередь, принимает участие в образовании пучковых волокон из более тонких α -актиновых нитей. Пучковые волокна, называемые также стресс-волоконками, не просто стабилизируют цитоскелет, а делают его динамичным, что обеспечивает ножковым отросткам подоцитов подвижность. Одновременно синаптоподин препятствует образованию клеткой мелких, цитоплазматических выростов – филоподий, называемых так из-за того, что они имеют сходство друг к другу (наподобие «капель ртути»), в результате чего облегчается процесс слияния ножковых отростков подоцитов. Выполнять вышеописанные функции синаптоподина может только при двух условиях: во-первых, находясь в фосфорилированной форме, а во-вторых, будучи связанным с другим белком, носящим условное название 14-3-3. Фосфорилирование синаптоподина обуславливает прочность его связи с протеином 14-3-3, а следовательно, обеспечивает выполнение синаптоподином своих функций по стабилизации цитоскелета.

В цитоплазме подоцита находится энзим кальциневрин (серин-треонин-фосфатаза), подобный такому же энзиму в Т-лимфоцитах. Кальциневрин дефосфорилирует синаптоподин, который из-за этого теряет свою связь с протеином 14-3-3 и моментально подвергается протеолизу под действием катепсина-L. Полагают, что активность подоцитарного кальциневрина резко возрастает при воздействии на эпителиальную клетку патогенных факторов. Понятно, что циклоспорин, блокируя кальциневрин по уже известному механизму, обеспечивает стабилизацию синаптоподина и тем самым его связь с протеином 14-3-3.

Таким образом, ЦсА, помимо воздействия на иммунное (Т- и В-лимфоциты) звено патогенеза первичных и вторичных гломерулопатий, обладает уникальными свойствами восстанавливать структуру и функцию подоцитов, что определяет его выраженный антипротеинурический эффект при НС.

ЦсА успешно применяется при лечении подоцитопатий и, в частности, БМИ. ЦсА (в виде микроэмульсии) назначается в начальной дозе 2–2,5 мг/кг/день в 2 приема, с увеличением дозы каждые 2 нед до достижения ремиссии, максимальной дозы (не более 5 мг/кг/день) или токсичности.

ЦсА имеет большую межиндивидуальную биодоступность при пероральном приеме. При этом он является лекарством с низким терапевтическим индексом, что означает узкий диапазон между терапевтической и токсической концентрациями. Это требует индивидуализации и постоянного контроля дозы на основе определения концентрации препарата в крови для обеспечения терапевтического эффекта и предотвращения токсических реакций. Наилучшим методом определения профиля препарата в крови является 12-часовая серийная оценка концентрации препарата в крови с построением кривой «концентрация – время» и оценкой площади под кривой (AUC₀₋₁₂). Традиционно используется нулевая точка C₀ (минимальный уровень), которая

определяет уровень ЦсА в крови через 12 ч после приема препарата. Оптимальным значением по нулевой точке (C_0) при лечении подоцитопатий может считаться уровень 80–150 нг/мл. Существует мнение, что точка C_2 (через 2 ч после приема) лучше коррелирует с площадью под кривой и, следовательно, тоже может быть использована для подбора дозы. Однако целевые концентрации ЦсА в точке C_2 для пациентов с гломерулярными болезнями, в отличие от реципиентов трансплантатов, пока еще однозначно не определены.

Побочные эффекты при применении ЦсА являются дозо-зависимыми и, при применяемых в нефрологической практике дозах они, как правило, выражены умеренно и являются обратимыми. К наиболее частым относятся артериальная гипертензия, нефротоксичность, гирсутизм, гиперплазия десен, тремор, гиперлипидемия, гипергликемия, гиперурикемия, кроме того, частые, но обычно мягкие и транзиторные ЖКТ-расстройства, в виде анорексии, тошноты, рвоты, диареи, абдоминального дискомфорта, а также гиперкалиемия и, как для любой иммуносупрессии, инфекции.

При лечении ЦсА ремиссия достигается, как правило, в течение 12 нед лечения. В связи с высоким риском рецидива при резкой отмене ЦсА общим правилом при назначении ЦсА является длительное лечение и постепенное снижение дозы. При этом возможны два подхода. При первом после 3 мес стабильной ремиссии дозу постепенно очень медленно снижают до минимальной, поддерживающей ремиссию (обычно меньше 1–2 мг/кг/сут) с общей длительностью лечения 12–24 мес. Наш опыт ведения таких больных позволяет рекомендовать второй подход, при котором, несмотря на достижение ремиссии, первоначальная доза ЦсА назначается в течение 12 мес, затем её постепенно (0,5 мг/кг/сут с 4–8-недельными интервалами) уменьшают до минимальной поддерживающей (не более 2 мг/кг/сут) и сохраняют до общей продолжительности курса терапии до 24 мес. Такая длительность лечения с постепенной отменой ЦсА увеличивает вероятность устойчивой ремиссии.

При применении ЦсА в качестве базовой терапии обострения он назначается в указанных выше дозах в сочетании с преднизолоном в дозе 0,6 мг/кг/сут в течение месяца, желательнее в альтернирующем режиме. Далее дозу преднизолона постепенно снижают до 0,15 мг/кг/сут (не более 15 мг/сут) и сохраняют ее до 12 мес. По истечении первых 12 мес, дозу преднизолона снижают далее, до поддерживающей – 0,10 мг/кг с общей длительностью лечения до 24 мес. Для поддержания ремиссии возможно применение одного ЦсА. Однако представляется патогенетически целесообразным сочетанное назначение ЦсА с низкими дозами преднизолона до окончания приема ЦсА с общей длительностью лечения до 24 мес. При рецидиве протеинурии не нефротического уровня доза ЦсА может быть временно увеличена на 1–2 мес и затем вновь постепенно снижена.

Для предотвращения развития нефротоксичности при применении ЦсА необходимо контролировать уровень креатинина крови каждые 2 нед в течение первых 2 мес, затем один раз в месяц в течение 6 мес и затем, по крайней мере, раз в 2 мес. При увеличении концентрации креатинина в крови более чем на 30% по сравнению с его базальным уровнем (даже в пределах нормального диапазона) требуется снижение дозы ЦсА – обычно на 1 мг/кг/сут. Если доза снижена на 1 мг/кг/сут и через 1–2 нед уровень креатинина остается >30% от начального, ЦсА временно отменяется. Когда креатинин снижается до уровня, не превышающего начальный на 15%, можно возобновить ЦсА в более низких дозах. Несмотря на потенциальную нефротоксичность ЦсА, наблюдения за пациентами, получавшими ЦсА до 4–7 лет, показывают, что длительный прием препарата в низких дозах может быть безопасным. Тем не менее, при длительности лечения до 2 лет и более для выявления морфологических признаков циклоспориновой токсичности может обсуждаться проведение повторной нефробиопсии.

Стоит еще раз подчеркнуть, что отмена ЦсА, как и преднизолона, должна проводиться постепенно из-за риска рецидива при внезапном прекращении приема этих препаратов. При неэффективности ЦсА в течение 6 мес при БМИ лечение должно быть прекращено, а диагноз пересмотрен, возможно, с повторной нефробиопсией.

Широкое применение ЦсА может быть ограничено из-за его высокой стоимости. Для уменьшения дозы, а значит и стоимости препарата (до 37–80%), возможно его совместное применение с ингибиторами СYP3A4, фермента, метаболизирующего ЦсА, в частности, с противогрибковым препаратом кетоконазолом. Данная тактика нашла применение в трансплантационной нефрологии, однако при лечении гломерулопатий используется редко.

Другим препаратом, относящимся к группе ингибиторов кальцинейрина, является **Такролимус – FK-506** (TAC), относящийся к макролидам. Комплекс такролимуса, внутриклеточного связывающего белка FKBP-12, кальция, кальмодулина и кальцинейрина, ингибирует фосфатазную активность кальцинейрина и подавляет транскрипции ИЛ-2 и интерферона- γ , а также ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, гранулоцит-макрофаг колоний-стимулирующего фактора (GM-CSF) и TNF- α . Все это приводит к подавлению ранних этапов активации Т-лимфоцитов. По сравнению с ЦсА, TAC вызывает более мощное подавление цитокинов, а его профиль по-

бочных эффектов несколько отличен от ЦсА. И все же к наиболее частым побочным эффектам, являющимся дозо-зависимыми, относятся нефротоксичность, артериальная гипертензия, гиперкалиемия, гиперурикемия, гипергликемия, тремор, желудочно-кишечные расстройства, алопеция. ТАС, по сравнению с ЦсА, не вызывает гипертрихоза и гиперплазии десен, характеризуется меньшей нефротоксичностью, но чаще возникает гипергликемия. При приеме ТАС необходим постоянный контроль функции почек и мониторинг побочных эффектов, желательна определение уровня препарата в крови, что значительно увеличивает стоимость лечения. Целевая концентрация ТАС в точке C_0 – 5–10 нг/мл. Такролимус назначают в дозе 0,1–0,2 мг/кг/сут, с постепенным снижением дозы до поддерживающей при получении клинического эффекта.

Информация о применении ТАС при БМИ ограничена. Известно о хороших результатах назначения ТАС при стероидзависимом и стероидрезистентном нефротическом синдроме у детей и взрослых. Для оценки места ТАС в лечении БМИ необходимы длительные рандомизированные контролируемые исследования.

Еще одним препаратом, широко применяемым при БМИ при стероидной резистентности, стероидной зависимости, при частом рецидивировании, а также при противопоказаниях к преднизолону и до сих пор, несмотря на высокую токсичность, считающийся стандартом в этих ситуациях, является **циклофосфамид (ЦФ)**, являющийся цитостатиком алкилирующего действия. Однако, несмотря на экономические преимущества (невысокая цена), назначение ЦФ нежелательно из-за его токсичности, включающей миелотоксичность, развитие тяжелых и оппортунистических инфекций, геморрагический цистит, риск злокачественных новообразований, гонадотоксичность, а также желудочно-кишечные расстройства, облысение. Кроме того, при назначении ЦФ его эффективность при частых обострениях и стероидной зависимости гораздо выше, чем при стероидной резистентности. А те пациенты, кто при стероидной резистентности чувствителен к ЦФ, как правило, чувствителен и к ЦсА. ЦФ может назначаться перорально в дозе 2–2,5 мг/кг/сут в течение 8–12 нед или внутривенно 500–750 мг/м²/мес в течение 6 мес. ЦФ при стероидной зависимости и при частых обострениях обычно назначается в сочетании с малыми дозами преднизолона, но считается, что при частых обострениях он высокоэффективен и при самостоятельном назначении. Суммарная доза ЦФ не должна превышать 200 мг/кг. Кроме того, из-за кумулятивного характера токсических эффектов повторные курсы терапии ЦФ назначаться не должны.

Препараты **микофеноловой кислоты (МФК)** (микофенолата мофетил – ММФ, кишечнорастворимый микрофенолат натрия – КР-МН) также используются при БМИ. МФК – ингибитор ключевого фермента синтеза *de novo* гуанозинового нуклеотида – инозин-5-монофосфат дегидрогеназы, преимущественно изоформы II типа, вследствие чего происходит селективное ингибирование активированных Т- и В-лимфоцитов, не имеющих других путей синтеза нуклеотидов. МФК не оказывает существенного влияния на другие ткани с высокой пролиферативной активностью (нейтрофилы, кожа, кишечник, костный мозг), которые имеют запасной путь ресинтеза нуклеотидов. Это объясняет меньшую токсичность МФК по сравнению с ЦФ. К побочным эффектам МФК относятся желудочно-кишечные расстройства, инфекции, лейкопения, лимфопения, гепатотоксичность, при длительном применении увеличивается риск развития злокачественных новообразований.

Препараты МФК вызывают ремиссию БМИ при стероидной чувствительности, при частых обострениях и при стероидной зависимости у детей и взрослых, а также при неэффективности ЦФ.

Однако данные о применении препаратов МФК при БМИ не подтверждены большими контролируемыми исследованиями. Существует мнение, что МФК оказывает лучший эффект при пролиферативных формах гломерулонефритов. Вероятно, препараты МФК могут быть назначены пациентам с БМИ с частыми обострениями и с осложнениями стероидной терапии при наличии возможных противопоказаний для ЦсА. Начальная доза для взрослых может быть 2 г/сут для ММФ (1440 мг для КР-МН), которая назначается до развития полной ремиссии с последующим снижением дозы до 1,5 г/сут (1080 мг для КР-МН) на 2 мес, а затем и до 1 г/сут (720 мг для КР-МН). В такой дозе при хорошей переносимости возможно продолжение лечения до 2 лет. Однако при отмене препарата после лечения в течение 1–2 лет описаны рецидивы в 68% случаев.

Ритуксимаб (РТХ). Представляет собой химерное моноклональное антитело мыши/человека, которое специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20, расположенным на пре-В-лимфоцитах и зрелых В-лимфоцитах и вызывает лизис этих клеток по комплемент-зависимому и комплемент-независимому механизмам. При широком использовании в клинической практике РТХ характеризуется безопасностью и хорошей переносимостью у большинства пациентов. Тем не менее, могут встречаться инфузионные реакции (лихорадка, озноб, сыпь, бронхоспазм, гипотензия) и тяжелые инфекции вследствие лейкопении и гипогаммаглобулинемии.

Области применения РТХ при иммунной патологии почек в настоящее время быстро расширяются, в частности с 2013 года в показания к его применению включены АНЦА-ассоциированные васкулиты. Имеются сообщения об успешных однократных и повторных назначениях этого препарата при БМИ при стероидной

зависимости и стероидной резистентности. Единых схем назначения РТХ при БМИ нет. Вводимые дозы варьируют между 375 мг/м² раз в неделю в течение 4–6 нед и однократным введением той же дозы. Длительность ремиссии, как правило, соответствовала длительности супрессии В-клеток, возможно развитие рецидивов. Предлагается использование препарата в качестве стероидсберегающего препарата при стероидной резистентности и стероидной зависимости.

Учитывая, что в патогенезе БМИ основное значение придается гипотетическому циркулирующему фактору, выделяемому Т-лимфоцитами, эффект РТХ при этой болезни оказался неожиданным. В качестве теоретического обоснования эффекта РТХ при БМИ обсуждаются возможные механизмы влияния В-лимфоцитов на активацию и регуляцию Т-лимфоцитов как за счет секреции цитокинов (ИЛ-10, трансформирующий фактор роста бета, ИЛ-6), так и посредством прямого их контакта за счет экспрессии на поверхности клеток молекул, обеспечивающих костимулирующие сигналы (CD80/86, МНСН, CD40, ОХ40). Одна интересная теория предполагает, что эффект РТХ осуществляется не только за счет истощения В-клеток, но и за счет, по крайней мере, частично, индукции Т-регуляторных клеток. Кроме того, Fornoni et al. (2011) показали, что РТХ, помимо действия на В-лимфоциты, оказывает непосредственный эффект на подоциты, стабилизируя их цитоскелет, и предупреждает их апоптоз за счет взаимодействия с продуцируемым подоцитами протеином SMPDL-3b (подобная кислой сфингомиелиназе фосфодиэстераза 3b) и регулирования активности кислой сфингомиелиназы (ASМазы).

Для принятия обоснованного решения о назначении РТХ необходима информация, полученная в многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях.

Азатиоприн (АЗА) – дериват меркаптопурина-6, включаясь в метаболические реакции, нарушает синтез нуклеиновых кислот, ингибируя пролиферацию клеток, особенно лимфоцитов. В высоких дозах (10 мг/кг) угнетает функцию костного мозга, подавляет пролиферацию гранулоцитов, вызывает лейкопению. Опыт применения АЗА при БМИ небольшой и неопределенный, но есть данные об эффективности АЗА при БМИ, резистентной к кортикостероидам.

В целом, при БМИ при наличии чувствительности к кортикостероидам отдаленный прогноз, как правило, благоприятный, и у большинства взрослых пациентов развивается стойкая ремиссия. Прогноз в отношении почечной функции также благоприятный.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 10.03.2014 г.
Принята в печать: 29.05.2014 г.