

*А.В. Сукало¹,
Н.И Тур²,
И.А. Козыро¹,
С.В. Байко²,
Т.А. Летковская¹*

Врожденный нефротический синдром

*Белорусский государственный медицинский университет 1,
ЛПУ “2-я городская детская клиническая больница” 2*

Нефротический синдром – клиничко-лабораторный симптомо-комплекс, характеризующийся массивной протеинурией (более 50 мг/кг/сут), гипопроteinемией, гипоальбуминемией (уровень сывороточного альбумина менее 30 г/л), диспротеинемией, гиперлипидемией, липидурией, отеками периферическими, полостными и степени анасарки [1,2,3].

НС возникает при ряде приобретенных, наследственных, врожденных заболеваний почек у детей. НС разделяют на первичный, связанный с первичным заболеванием собственно клубочков почек, и вторичный, являющийся одним из проявлений или осложнений системного или почечного заболевания. По клиническим формам выделяют чистый (проявляющийся классическим клиничко-лабораторным симптомокомплексом НС) и смешанный (НС с гематурией и гипертензией), а также полный и неполный НС. При неполном отсутствует один из клинических или лабораторных симптомов [1,2,3].

В педиатрической нефрологии особое место занимает НС, возникший у детей первого года жизни. В данной возрастной категории принято выделять врожденный и инфантильный (младенческий) НС. Врожденный НС проявляется с момента рождения до 3 месяцев. Инфантильный (младенческий) НС развивается в возрасте с 4 до 12 месяцев. Среди врожденного и инфантильного НС выделяют первичные и вторичные формы. К первичным формам относят врожденный НС финского типа с микрокистозом, врожденный НС французского типа с диффузным мезангиальным склерозом, врожденный и инфантильный НС с минимальными изменениями, с мезангиопролиферативным, мембранозным гломерулонефритом (ГН), фокально-сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС). К вторичным – врожденный НС, ассоциированный с гипотиреозом, с гипотиреозом и гипoadренокортицизмом, кальцификацией надпочечников, ассоциированный с глазными и неврологическими аномалиями, ассоциированный с тромбозом почечной вены, врожденный и инфантильный НС при цитомегалии, токсоплазмозе, сифилисе, туберкулезе, краснухе, СПИД, нефробластоме, ассоциированный с ГУС, при ряде наследственных синдромов (Lowe, Galloway-Mowat, Nail-Patella, Denys-Drash) и других заболеваниях [1].

При НС, диагностированном у детей первого года жизни, морфологические изменения классифицируют как микрокистоз, диффузный мезангиальный склероз, ФСГС, минимальные изменения, мембранозный, мембранозно-пролиферативный, мезангиопролиферативный, экстракапиллярный ГН, дисплазия, гипопластическая дисплазия.

Литературные данные свидетельствуют о том, что прогноз врожденного и инфантильного НС может быть столь же различен, как и лежащая в его основе

патология. Особую важность приобретает своевременная диагностика, так как требуется различная тактика лечения конкретных форм врожденного и инфантильного НС [1-4].

В данном сообщении приводится описание случая врожденного НС финского типа.

Это аутосомно-рецессивное заболевание. Частота встречаемости среди финской популяции 1:8200 живорожденных детей [2-4]. В основе лежит мутация гена *NPHS1* [OMIM 2563000] 19q13, ответственного за синтез трансмембранного протеина нефрина. Нефрин является компонентом щелевой диафрагмы, связывающей подоциты. Ножки подоцитов и щелевые диафрагмы являются важным компонентом, составляющим клубочковый фильтрационный барьер. Мутации гена, ответственного за синтез нефрина, приводят к развитию подоцитопатии, которой отводится ключевая роль в генезе протеинурии. При НС происходит различной степени выраженности повреждение клубочкового фильтра, его зарядно-селективного состояния. В зависимости от степени и характера повреждения меняется способность клубочкового барьера пропускать в мочу белковые молекулы различной молекулярной массы.

Заболевание проявляется полным клинико-лабораторным комплексом НС, нередко с гематурией, в первые дни и месяцы жизни. Часто уже при рождении у детей отмечаются выраженные отеки. Большинство авторов указывают на токсикоз беременных, преждевременные роды, большую отечную плаценту, окрашенные меконием околоплодные воды, малую массу тела новорожденного к сроку гестации. Масса плаценты достигает 25-50% от массы тела новорожденного [2,3,4].

При НС отмечаются нарушения взаимоотношения между свертывающей и противосвертывающей системами, способствующие развитию тромботических осложнений. В их генезе имеют значение потеря белка с мочой, низкий уровень общего белка, альбуминов в сыворотке, гиповолемия, дефицит антитромбина 3 – плазменного кофактора гепарина, протеинов С и S (обладают антикоагулянтной активностью), гиперфибриногенемия, повышение адгезивно-агрегационной функции форменных элементов и активация факторов свертывания крови, гиперлипидемия. Вследствие снижения онкотического давления из-за гипоальбуминемии наблюдается переход жидкости из внутрисосудистого во внесосудистое пространство, что приводит к дефициту ОЦК. В ответ на это включаются механизмы компенсации, направленные на обеспечение адекватной перфузии жизненно важных органов (сердца, мозга) за счет обеднения других регионов. При сохраняющемся и продолжающемся дефиците ОЦК усугубляются нарушения микроциркуляции, реологии крови, происходит агрегация форменных элементов крови, микротромбообразование, разворачивается ДВС.

У больных с НС отмечается повышенная восприимчивость к инфекциям. Это связано с потерей иммуноглобулинов, факторов комплемента В и D. Согласно данным Ljungberg и соавт. сепсис является грозной проблемой и причиной смерти больных. Проанализировав 63 случая сепсиса у пациентов с врожденным НС, они установили, что основными возбудителями сепсиса являются стафилококк (40%), стрептококк (17%) и грамотрицательные бактерии в 24% случаев [7].

При морфологическом исследовании обнаруживают микрокистоз проксимальных канальцев в кортико-медуллярной зоне, признаки незрелости клубочков.

Возможно проведение пренатальной диагностики: выявление высокого уровня

а-фетопротеина в сыворотке беременной женщины и в амниотической жидкости, а также мутации гена. Для анализа мутации проводится биопсия ворсин хориона, изолируется ДНК, выполняется полимеразная цепная реакция. Постнатально для анализа мутаций используют лейкоциты. На сегодняшний день описано более 60 мутаций гена NPHS1 [OMIM 2563000] 19q13 [3,5].

Консервативная терапия включает внутривенные инфузии альбумина 3-4 г/кг с заместительной целью, использование диуретиков, назначение витамина D, препаратов кальция, проведение профилактики инфекционных и тромботических осложнений. Некоторые пациенты чувствительны к ингибиторам АПФ (эналаприл 0,5-1 мг/кг в сутки) в комбинации с индометацином (1-2,5 мг/кг/сут) [6]. При данной патологии не используются глюкокортикостероиды, так как вред от их применения превышает ожидаемую пользу (риск инфекционных осложнений, тромбоза). При активной консервативной терапии дети достигают возраста, в котором возможны постоянный перитонеальный диализ и трансплантация почки [1-4].

Так называемая агрессивная терапия проводится при отсутствии эффекта от консервативной терапии и высоком риске развития осложнений: выполняется билатеральная нефрэктомия с целью уменьшения потерь белка и хронический перитонеальный диализ. Возможна трансплантация почки по достижении массы тела более 10 кг [1,2,3].

Прогноз остается серьезным. Летальный исход возможен уже на первом году жизни в результате вторичной вирусно-бактериальной инфекции, гиповолемических, тромботических осложнений, гипотрофии, кахексии.

Представляем историю болезни ребенка с врожденным НС. Мальчик поступил в отделение интенсивной терапии и реанимации 2-й детской городской клинической больницы в возрасте 8 месяцев с жалобами на массивные отеки лица, туловища, конечностей. Впервые родители заметили появление отечности век по утрам за 2 недели до поступления в наш стационар и обратились к педиатру по месту жительства (ребенок проживал в деревне). За месяц до этого мальчик перенес ОРВИ, лечение получал амбулаторно, общеклинические анализы не сдавались. Ребенок был направлен в районную больницу, откуда переведен в областную детскую больницу.

Из анамнеза: ребенок от первой беременности, первых срочных родов, с массой тела при рождении 3100, длиной тела – 50 см. Со слов матери, беременность и роды протекали без патологии. Наследственность не отягощена.

Состояние при поступлении во 2-ю ДГКБ тяжелое, с прогрессирующим ухудшением в течение 2 недель (нарастал отечный синдром, уменьшался диурез, появились признаки нарушения азотовыделительной функции почек). Кожные покровы бледные, выраженные отеки век, лица, конечностей, туловища. Дыхание жесткое, по задней поверхности легких выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы, одышка смешанного характера с частотой 60 в минуту, влажный нечастый кашель. Тоны сердца приглушены, тахикардия до 160 в минуту, повышение уровня АД 130/90 мм.рт.ст. Живот мягкий, безболезненный, перкуторно определяется жидкость в брюшной полости. Печень +3 см. Диурез резко снижен.

В общем анализе крови отмечался лейкоцитоз ($22,6 \cdot 10^9/\text{л}$) с нейтрофилезом (84%), ускорение СОЭ (28 мм/час), в общем анализе мочи – протеинурия 23 – 35 г/л, гематурия 10-15 в поле зрения, зернистые цилиндры 1-2. В биохимическом анализе крови – гипопропротеинемия – 42-34,1 г/л, гипоальбуминемия – 18-19 г/л, повышение уровня мочевины 8,7 ммоль/л (норма 1,8-7,1 ммоль/л для детей до года), креатинина

80,8 мкмоль/л (норма 26-66 мкмоль/л). Со стороны КОС – декомпенсированный метаболический алкалоз. В коагулограмме отмечалось укорочение времени свертывания по Ли-Уайту до 4 минут, слабо положительный этаноловый тест, снижение уровня фибриногена А до 1,76 г/л.

УЗИ почек – повышение эхогенности, увеличение размеров почек по сравнению с возрастными (правая 73/39 мм, паренхима 15 мм, левая 73/34 мм, паренхима 14 мм). Эхоскопически отмечалось наличие жидкости в плевральной и брюшной полостях.

С учетом наличия массивной протеинурии, выраженного отечного синдрома (периферические, полостные отеки, степени анасарки), гипопро테인-, гипоальбуминемии, повышения АД, проявившихся на 8-м месяце жизни, у ребенка диагностирован инфантильный нефротический синдром, вторичная артериальная гипертензия. С целью морфологической верификации диагноза и определения дальнейшей тактики ведения больному было показано проведение нефробиопсии.

Пациенту проводилась трансфузия альбумина с заместительной целью, титрование лазикса (в суточной дозе до 10 мг/кг), назначены препараты кальция, ингибиторы АПФ (коррекция артериальной гипертензии и ренопротекция), с целью профилактики тромботических и инфекционных осложнений антикоагулянтная и антибактериальная терапия, соответственно.

Однако, с учетом тяжести состояния, проведение пункционной биопсии почки было отложено. Пациенту был назначен преднизолон парентерально, взят анализ крови на гормоны щитовидной железы (Т3, Т4, ТТГ, ТСГ), УЗИ щитовидной железы, анализ крови на токсоплазмоз, сифилис, ВИЧ, цитомегаловирусную инфекцию с целью дифференциальной диагностики различных форм врожденного и инфантильного НС.

В динамике состояние пациента прогрессивно ухудшалось: нарастал отечный синдром, снижался диурез, несмотря на трансфузию альбумина, введение лазикса, титрование эуфиллина, дофамина в “почечной” дозировке. Отмечалось нарастание уровня мочевины до 26,1 ммоль/л, креатинина до 130 мкмоль/л, обильные срыгивания (практически после каждого кормления), олигурия (почасовой диурез менее 0,45 мл/кг) более 48 часов, гипергидратация, выраженная артериальная гипертензия до 150/107 мм.рт.ст., отсутствие эффекта от проводимой консервативной терапии. Это явилось основанием для постановки диагноза острая почечная недостаточность (ОПН), олигоанурическая фаза и показанием для начала заместительной почечной терапии (ЗПТ). Пациенту были катетеризированы 2 центральные вены и начато проведение ЗПТ методом непрерывной вено-венозной гемофильтрации.

По жизненным показаниям пациенту проводилась ЗПТ, требующая активной гепаринизации, вследствие чего от проведения нефробиопсии было решено временно воздержаться.

Несмотря на внутривенные вливания альбумина и диуретиков, отмечалось очень быстрое нарастание отечного синдрома, массивная протеинурия, выраженная гипоальбуминемия, полная резистентность к проводимой терапии стероидами. Ребенок вышел на ОПН, олигоанурию, на 13-14 сутки от момента дебюта НС. Параллельно развивалось другое грозное осложнение НС – тромботическое. Имевшие место в дебюте заболевания гиперфибриногенемия-7,04 г/л и укорочение АЧТВ до 7,2, характерные для 1-й (гиперкоагуляционной) фазы ДВС сменились потреблением факторов свертывания и клеточных элементов крови (отмечалась

депрессия фибринолиза – 8,2%, гипофибриногенемия – 1,76 г/л, тромбоцитопения – $74 \cdot 10^9/\text{л}$), 2-ой фазой ДВС. Во 2-й и особенно в 3-й фазе ДВС идет потребление плазменных факторов свертывания и клеточных элементов крови на фоне ускоренного протромбино- и тромбинообразования, что способствует развитию геморрагического синдрома. На 10-е сутки развилось кровотечение из места стояния бедренного катетера (остановлено ушиванием сосуда в ране), желудочно-кишечное кровотечение (анализ кала на скрытую кровь положительный), отмечено появление геморагий на коже. С целью коррекции гемостаза проводилась трансфузия свежезамороженной плазмы (донация антитромбина 3), с заместительной целью – трансфузия эритроцитарной массы, вливание криопреципитата и тромбоцитарного концентрата.

К сожалению, пациенту не удалось провести прижизненное морфологическое исследование ткани почки в связи с нарастанием тяжести состояния и развитием гемокоагуляционных нарушений.

На 21-е сутки от момента дебюта НС больной был переведен на ИВЛ по причине развития дыхательной недостаточности и отека легких. В связи с отсутствием положительной динамики фоне проведения консервативной терапии ОПН и ЗПТ методом непрерывной вено-венозной гемофильтрации (нарастал уровень мочевины до 26,7 ммоль/л, креатинина до 136 мкмоль/л, анурия в течение 14 дней) было принято решение перевести ребенка на хронический перитонеальный диализ.

На 31-е сутки у больного наблюдалось резкое ухудшение состояния, потеря сознания, нестабильная гемодинамика, отмечалось повышение температуры до фебрильных цифр. В общем анализе крови – лейкоцитоз ($14,5 \cdot 10^9/\text{л}$) с нейтрофильным сдвигом влево (1% юных, 10% палочкоядерных, 61% сегментоядерных), ускорение СОЭ – 26 мм/час, увеличение СРБ до 96, нарастала анемия, тромбоцитопения. На УЗИ сердца – снижение общей сократительной способности миокарда, признаки гидроперикада, при проведении рентгенологического исследования легких – картина отека легких, в динамике – рентгенологическая картина правосторонней пневмонии. Посев крови на стерильность – *Staphylococcus aureus*.

В связи с наличием синдрома системного воспалительного ответа, бактериемии и нестабильной гемодинамики у пациента диагностирован тяжелый сепсис, септический шок. Это потребовало ужесточения параметров ИВЛ, добавления кардиотоников (дофамин, адреналин), проведение волемической поддержки, назначения антибактериальной и антигрибковой терапии в соответствии с чувствительностью высеянной микрофлоры. Проводимая терапия оказалась неэффективной и на 41-е сутки констатирована смерть больного.

Патологоанатомический диагноз:

Основной: Врожденный нефроз (микрокистоз коры обеих почек), финский тип (рис.1): анасарка, отек легких и головного мозга, резкое венозное полнокровие внутренних органов с распространенными диапедезными кровоизлияниями в легких, дистрофия кардиомиоцитов и тотальная гепатоцитов, полиочаговый некроз слизистой желудка, тонкой и толстой кишок.

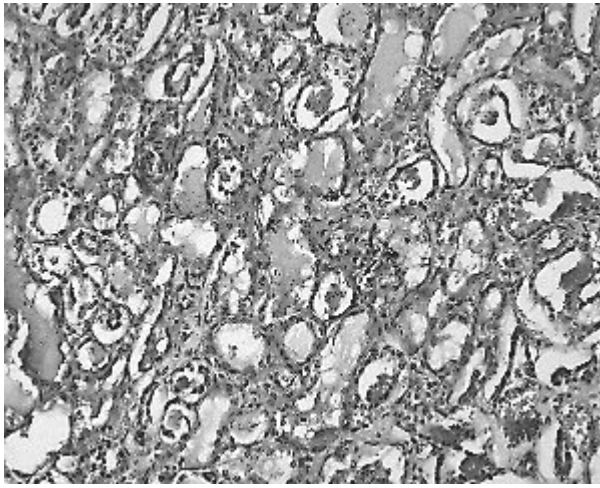


Рис. 1. Нефроз финского типа. Кистозно расширенные канальцы с атрофией и дистрофией нефроэпителия, в просвете канальцев определяются эозинофильные массы. Окраска гематоксилином и эозином, ув. X20.

Осложнения: Сепсис вторичный бактериальный (золотистый стафилококк, не ферментированная грамотрицательная палочка): разлитой фибринозный перитонит, полиочаговая серозная пневмония.

Таким образом, пациенту проводилась медикаментозная терапия (альбумин, лазикс, эналаприл, кальций, преднизолон, фенигидин, дигидралазин, амлодин, клофелин, цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон, нетромицин, ципрофлоксацин, метронидазол, ванкомицин, тиенам, дифлюкан, дофамин, адреналин, атропин, трансфузия свежезамороженной плазмы, эритроцитарной массы, криопреципитата, тромбоконцентрата), перитонеальный и гемодиализ. На фоне проводимого лечения и нарастания клинических признаков заболевания развились фибринозный перитонит, возможно как осложнение перитонеального диализа, и вторичный бактериальный сепсис, полиочаговая серозная пневмония, что в комплексе обусловило развитие синдрома полиорганной недостаточности и летальный исход.

Представленный случай демонстрирует позднюю диагностику НС, невозможность проведения нефробиопсии с целью уточнения морфологических изменений в почках в связи с тяжелым состоянием при поступлении и прогрессивным его ухудшением в динамике, назначение кортикостероидов “вслепую”, которые усугубили развитие таких грозных осложнений основного заболевания как ДВС синдром, выраженная артериальная гипертензия, сепсис.

Литература

1. Савенкова, Н.Д., Папаян, А.В. Нефротический синдром в практике педиатра, Санкт-Петербург, “Эскулап” 1999.
2. ESPN Handbook/Medcom: 367-446.
3. Martin Barratt, Ellis D.Avner, William E.Harmon “Pediatric Nephrology” Fourth Edition, Lippincott Williams&Wilkins, A Wolters Kluwer Company: 765-774.
4. Holmberg C., Antikainen M., Ronnholm K. et al. Management of congenital nephrotic syndrome of the Finnish type (Review). *Pediatr Nephrol* 1995; 9:87-93.
5. Heinonen, S, Ryyananen, M, Kirkinen, P, et al. Prenatal screening for congenital nephrosis in east Finland: results and impact on the birth prevalence of the disease. *Prenat Diagn* 1996; 16:207-213.
6. Pomeranz, A, Wolach, B, Bernheim, J, et al. Successful treatment of Finnish congenital nephrotic syndrome with captopril and indomethacin. *J Pediatr* 1995; 126: 140-142.
7. Ljungberg, P, Holmberg, C, Jalanko, H., Infections in infants with congenital

nephrosis of the Finnish type. *Pediatr Nephrol* 1997; 11:148-152.

8. Huttunen, N-P, Rapola, J, Vilksa, J, et al. Renal pathology in congenital nephrotic syndrome of Finnish type: a quantitative light microscopic study of 50 patients. *Int J Pediatr Nephrol* 1980; 1:10-16.