

## Нефротический синдром: прошлое, настоящее и будущее

М.С. Игнатова, В.В. Длин

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»  
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

## Nephrotic syndrome: past, present and future

M.S. Ignatova, V.V. Dlin

Yu. E. Veltishev Clinical Research Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Настоящий обзор литературы посвящен изменению наших представлений об этиологии, патогенезе и тактике лечения нефротического синдрома за последние десятилетия. Показано изменение исходов лечения первичного нефротического синдрома в связи с появлением новых технологий терапии. Представлены особенности течения, обследования и терапии врожденного и инфантильного нефротического синдрома и возможность дебюта нефротического синдрома, связанного с различными генными мутациями, и в более старшем возрасте. Подчеркнуты принципиальные различия диагностических и терапевтических подходов в зависимости от причины развития заболевания. Представлены современные синдромологические и патогенетические методы терапии первичного нефротического синдрома и показаны ближайшие перспективы внедрения новых технологий лечения, основанные на использовании моноклональных антител.

**Ключевые слова:** дети, нефротический синдром, врожденный и инфантильный нефротический синдром, селективные иммуносупрессанты, моноклональные антитела.

**Для цитирования:** Игнатова М.С., Длин В.В. Нефротический синдром: прошлое, настоящее и будущее. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(6): 29–44. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-29-44

This literature review is focused to change our ideas about the etiology, pathogenesis and treatment tactics of the nephrotic syndrome in recent decades. The change in the treatment outcomes of the primary nephrotic syndrome in connection with the emergence of new therapy technologies, is shown. Features of the course, examination and therapy of congenital and infantile nephrotic syndrome and the possibility of the debut of a nephrotic syndrome associated with various gene mutations and at an older age are presented. Principal differences in diagnostic and therapeutic approaches are accentuated depending on the cause of the development of the disease. Modern syndromological and pathogenetic methods of therapy of primary nephrotic syndrome are presented, and the immediate opportunities for the introduction of new treatment technologies based on the use of monoclonal antibodies, are shown.

**Key words:** children, nephrotic syndrome, congenital and infantile nephrotic syndrome, selective immunosuppressants, monoclonal antibodies.

**For citation:** Ignatova M.S., Dlin V.V. Nephrotic syndrome: past, present and future. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2017; 62:(6): 29–44 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-29-44

Нефротический синдром – клинический симптомокомплекс, характеризующийся протеинурией (потеря с мочой 3,5 г/1,73м<sup>2</sup> в сутки или 40 мг/м<sup>2</sup>/ч белка), отеками, гипоальбуминемией, гиперлипидемией [1].

Описание нефротического синдрома можно встретить уже в трактатах Гиппократов, который употреблял для этого болезненного состояния термин «водянка». В 1827 г. R. Bright впервые объяснил наличие у больного отеков, протеинурии и липидемии поражением почек, доказав это на аутопсийном материале. Почти через 100 лет F. Muller ввел термин «нефроз». По классификации F. Volhard и T. Fahr (1914), нефрозами назывались заболевания, при ко-

торых не было воспалительных изменений в почках. В 1942 г. A. Ellis включил липоидный нефроз в группу нефритов. Е.М. Тареев в монографии «Анемия брайтиков» (1928) впервые употребил термин «нефротический синдром», но, к сожалению, как это часто бывает с работами российских ученых, этот термин в мировой литературе связывают с именем W. Nonnenbruck (1949). В последнее время наиболее популярным оказался термин «идиопатический нефротический синдром».

Длительное время считалось, что в детской популяции частота идиопатического нефротического синдрома составляет 2:100 000 [2]. С этим согласуются данные W. Wong (2007) [3], который указывает на частоту первичного нефротического синдрома 1–3 на 100 000 детей до 16-летнего возраста. По данным А.Н. Цыгина (2010) [4], нефротический синдром наблюдается у 1 на 6000 детей.

Существует точка зрения, что идиопатический нефротический синдром с минимальными изменениями в гломерулах не имеет отношения к патологии, называемой гломерулонефритом [5]. В то же время М. Broyer и соавт. (1998) [6] считали, что мини-

© М.С. Игнатова, В.В. Длин, 2017

Адрес для корреспонденции: Игнатова Майя Сергеевна – д.м.н., проф., гл. научн. сотр. отдела наследственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева

Длин Владимир Викторович – д.м.н., проф., рук. отдела наследственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева,

ORCID: 0000-0002-3050-7748

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2.

мальные изменения в гломерулах и фокально сегментарный гломерулосклероз являются стадиями единого болезненного процесса, развертывающегося в гломерулах. При электронной микроскопии биоптата почки самым ранним проявлением патологии оказывается слияние педиклов подоцитов. До настоящего времени считается, что нефротический синдром может быть проявлением гломерулонефрита. В последние десятилетия, кроме обычного светооптического морфологического исследования нефробиоптатов, проводят и гистохимические исследования.

S. Cameron (1988) [7] назвал нефротический синдром «протеинурически-гипоальбуминемическим отеком». Название образное, но не всегда нефротический синдром бывает с выраженными отеками [8]. Поэтому следует выделять полный нефротический синдром с отеками и неполный, или нефротический синдром без отеков. К последнему очень близко примыкает понятие «нефропатия с изолированной протеинурией». Однако нередко изолированная протеинурия оказывается стадией полного или неполного нефротического синдрома.

Существуют различные классификации заболевания; наиболее важным для практического врача на первом этапе является выделение врожденного, инфантильного, первичного и вторичного нефротического синдрома. Врожденный нефротический синдром развивается до трехмесячного возраста и для него характерно обычно раннее развитие терминальной почечной недостаточности, чаще всего в возрасте 2–8 лет. Инфантильный нефротический синдром развивается у детей старше 3 мес жизни и до 12 мес. При этом также высока вероятность развития терминальной хронической почечной недостаточности в раннем возрасте. Представляем вариант классифицирования нефротического синдрома.

*Врожденный и инфантильный нефротические синдромы:*

- финского типа с первичным поражением базальных мембран клубочковых капилляров и микрокистозом канальцев (мутация гена *NPHS1* на 19-й хромосоме);
- семейный, нередко связанный с мутацией гена *NPHS2* на хромосоме 1q25-31;
- семейный аутосомно-доминантный стероидрезистентный нефротический синдром, связанный с мутацией гена *ACTN4*, кодирующего альфа-актинин-4;
- нефротический синдром при болезнях Дениса–Драша и Фрайзера, связанный с мутацией гена *WT1* и сочетающийся с псевдогермафродитизмом.

*Первичный нефротический синдром при гломерулонефрите:*

- с минимальными изменениями в гломерулах;
- при фокально-сегментарном гломерулосклерозе/гиалинозе;
- при мембранопротеративном гломерулонефрите;

- при мезангиопротеративном гломерулонефрите;
  - при фибропластическом гломерулонефрите;
  - при мембранозной нефропатии;
  - при гломерулонефрите различных морфологических типов, ассоциированным с *Herpesviridae* (вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр).
- Вторичный нефротический синдром:*
- при внутритрубных инфекциях (токсоплазмоз, цитомегаловирус, врожденный сифилис и др.);
  - при инфекционных заболеваниях (туберкулез, малярия, гепатит В и С, сифилис, синдром приобретенного иммунодефицита и др.);
  - при системных заболеваниях соединительной ткани, системных васкулитах;
  - при структурном дизэмбриогенезе почечной ткани, включая гипопластическую дисплазию почек;
  - при болезнях обмена (нарушении метаболизма триптофана, гликогенозе, диабете, амилоидозе и др.);
  - при тромбозе почечных вен;
  - при наследственных болезнях и синдромах (Альпорта, Клиппеля–Треноне, галактосиалидозе, периодической болезни и др.);
  - при хромосомных болезнях (синдром Орбели, болезнь Дауна и др.).

Крайне важно для определения тактики лечения и прогноза заболевания выделять стероидчувствительный и стероидрезистентный нефротический синдром, причем последний выявляется почти у 20% детей с нефротическим синдромом. Выделяют также стероидзависимый нефротический синдром, при котором снижение дозы преднизолона или его отмена сопровождается рецидивами заболевания. Кроме того, важно выделять больных, у которых исчезновение патологических проявлений происходит быстро после назначения преднизолона, и больных, у которых ремиссия наступает только после длительного (4 нед и более) использования глюкокортикостероидов. Наряду с этим выделяют часто рецидивирующий нефротический синдром, когда наблюдаются 2 рецидива и более в течение 6 мес или 4 рецидива и более в течение года, и редко рецидивирующий нефротический синдром.

Активное развитие генетических исследований в нефрологии привело к пониманию роли генетических мутаций и полиморфизмов, ведущих к возникновению нефротического синдрома у детей. Правильное выяснение причин развития заболевания может кардинально изменить терапию и ведение пациента нефрологом.

В последние 15 лет наблюдается взрыв исследований по изучению генетических причин стероидрезистентного нефротического синдрома. Доказано, что более 30 белков, регулирующих функцию клубочковой фильтрации гломерулярной базальной мембраны, связаны с этим заболеванием, в их числе белки подоцитов щелевой диафрагмы, актиновые цитоскелетные белки,

митохондриальные белки, белки адгезии, факторы транскрипции и др. Генетическая причина развития стероидрезистентного нефротического синдрома может быть выявлена почти у 70% детей с врожденным и у 50% – с инфантильным нефротическим синдромом и значительно реже у пациентов более старшего возраста. Определение генетической причины развития стероидрезистентного нефротического синдрома важно у детей, поскольку обосновывает необходимость обследования других членов семьи, позволяет прогнозировать риск развития рецидива заболевания после пересадки почки и, что крайне важно, прогнозирует ответ на иммуносупрессивную терапию [9].

Причины развития протеинурии как первопричины формирования нефротического синдрома длительное время оставались предметом исследований и разнообразных гипотез. Понимание возникновения протеинурии пришло с момента изучения генетических основ функционирования подоцитов и, главным образом, белков их щелевой мембраны [10]. В настоящее время нефротический синдром рассматривается как подоцитопатия. Появляется все больше данных, что белки щелевой мембраны подоцитов – нефрин, подоцин, CD2-AP, альфа-актинин-4 и другие – могут быть задействованы в развитии стероидчувстви-

тельного и стероидрезистентного нефротических синдромов [11]. В настоящее время известно более 30 белков, имеющих отношение к функционированию щелевой мембраны подоцитов (табл. 1).

Большинство случаев врожденного нефротического синдрома обусловлено мутациями генов *NPHS1* и *NPHS2*. Эти гены обеспечивают синтез белков – нефрин и подоцин, локализованных в подоцитах и непосредственно участвующих в формировании щелевой диафрагмы гломерулярной базальной мембраны. Щелевой диафрагмой называется фильтрационный барьер, который препятствует фильтрации белка из крови в мочу, другие элементы (соли, сахара, мочевины и др.) легко фильтруются.

Мутации в гене *NPHS1* или *NPHS2* приводят к изменению соответствующего белка, что нарушает функционирование щелевой диафрагмы. Без функциональной щелевой диафрагмы молекулы белка проходят через гломерулярную базальную мембрану и выводятся с мочой, что приводит к постепенному ухудшению функции почек и развитию терминальной стадии почечной недостаточности.

Генетическая природа врожденного нефротического синдрома финского типа, впервые описанного N. Hallman и соавт. (1956) [13], была доказана

Таблица 1. Гены, ответственные за развитие врожденного нефротического синдрома и связанных с ним синдромов [12]  
Table 1. Gens responsible for development of a congenital nephrotic syndrome and related syndromes

Ген	Локусы	Белки	Фенотип
<b>Аутосомно-доминантное наследование</b>			
<i>WT1</i>	11p13	Wilms tumor 1	Идиопатический диффузный мезангиальный склероз, Дениса–Драша синдром, Фрайзера синдром, WAGR-синдром, идиопатический стероидрезистентный НС
<i>LMX1B</i>	17q11	Lim homeobox transcription factor 1-β	Nail–patella (ногти–надколенник) синдром
<i>INF2</i>	14q32.33	Inverted formin-2	ФСГС
<i>CD2AP</i>	6p12	CD2-associated protein	ФСГС (взрослые)
<b>Аутосомно-рецессивное наследование</b>			
<i>NPHS1</i>	19q13.1	Nephrin	Врожденный НС финского типа
<i>NPHS2</i>	1q25-31	Podocin	Идиопатический врожденный НС, стероидрезистентный НС
<i>LAMB2</i>	3p21	Laminin β2 chain	Синдром Пирсона
<i>PLCE1</i>	10q23	Phospholipase C epsilon 1	Стероидрезистентный НС, диффузный мезангиальный склероз
<i>PDSS2</i>	6q21	Decaprenyl disphosphate synthase, subunit 2	НС с синдромом Ли
<i>ITGA3</i>	17q21.33	Integrin α3	НС с интерстициальной болезнью легких
<i>ARHGDI1</i>	17q25.3	Rho GDP dissociation inhibitor 2	Идиопатический врожденный НС
<i>SCARB2</i>	4q21.1	Scavenger receptor class B, number 2	Синдром миоклонус-почечная недостаточность
Неизвестно			Галловея-Мовата синдром

Примечание. WAGR-синдром: опухоль Вильмса, аниридия, мочеполовые аномалии, отставание в психическом развитии; ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз; НС – нефротический синдром.

в 1998 г. M. Kestila и соавт. [14], которые на хромосоме 19 картировали ген *NPHS1*, состоящий из 29 экзонов и кодирующий трансмембранный протеин нефрин. У финнов обнаружены только две мутации: Fin-major (делеция в экзоне 2) и Fin-minor (мутация в экзоне 26). У лиц другой национальности, у которых развивался нефротический синдром финского типа, подобные мутации были чрезвычайно редкостью, но у них выявлено около 60 разнообразных других мутаций того же гена *NPHS1* [15]. Эти данные заставляют рассматривать финский тип нефротического синдрома как генетически детерминированное заболевание.

Нефрин – один из основных белковых компонентов щелевой мембраны. Это трансмембранный белок, принадлежащий большой группе иммуноглобулинов. Мутация гена *NPHS1*, кодирующего нефрин, ведет к отсутствию щелевой мембраны, что проявляется клинически тяжелым нефротическим синдромом финского типа начиная с антенатального периода развития ребенка. Это показано при электронной микроскопии фрагментов клубочка у пациентов финской национальности с врожденным нефротическим синдромом [16]. Особенностью гломерул при этом заболевании оказывается их атубулярный характер, что способствует гипертрофии оставшихся «нормальных клубочков» и развитию микрокистоза [17].

Вторым по функциональной значимости белком щелевой мембраны подоцитов является подоцин. В 1995 г. A. Fuchshuber и соавт. [15] картировали ген подоцина на хромосоме 1q25-q31 при аутосомно-рецессивном нефротическом синдроме. Особенностью заболевания оказалось раннее начало, выявление при биопсии в дебюте болезни минимальных изменений в гломерулах, а при поздней биопсии – фокально-сегментарного гломерулосклероза, отсутствие эффекта от иммуносупрессивной терапии, склонность к быстрому прогрессированию с развитием хронической почечной недостаточности. Проведенные в отделении нефрологии института [18] совместно с сотрудниками Медико-генетического научного центра обследования больных со стероидрезистентным нефротическим синдромом для определения дефектов гена, кодирующего подоцин, выявили мутации в 2% случаев. Сочетанное исследование изменения различных генов позволило предполагать, что для развития стероидрезистентного нефротического синдрома необходима мутация по крайней мере двух генов. Это вопрос для будущих исследований. Подоцин локализован на цитоплазматической поверхности щелевой мембраны [19]. Этот протеин взаимодействует с нефрином и другими белками щелевой мембраны, определяя ее проницаемость для белков плазмы крови [20].

При аутосомно-доминантном нефротическом синдроме в некоторых случаях обнаруживаются мутации гена *NPHS2*. Мутации этого гена выявляются

и у людей, у которых нефротический синдром развился во взрослом состоянии. Популяционное исследование A.C. Pereira и соавт. (2004) [21] показало, что обнаружение у индивидуумов полиморфизма R229Q в гене подоцина достоверно коррелирует с наличием микроальбуминурии. Обычно в семье заболевает один ребенок, у которого выявляется стероидрезистентный нефротический синдром и мутация *NPHS2*. При стероидчувствительном нефротическом синдроме мутаций гена подоцина, как правило, не обнаруживается [22].

Выявление мутации *NPHS2* у больных со спорадическими случаями стероидрезистентного нефротического синдрома является основанием для изменения терапевтической тактики и проведения медико-генетической консультации. Ни у одного больного с мутацией гена подоцина не развилось ремиссии после использования циклоспорина А или циклофосамида [23].

В последнее время выявляются пациенты со стероидрезистентным нефротическим синдромом и мутациями двух генов: *NPHS1* и *NPHS2* [24]. В этих случаях заболевание имеет очень раннее начало и фатальное течение, морфологически определяется фокально-сегментарный гломерулосклероз.

В 15–20% случаев врожденный нефротический синдром не связан с мутациями в генах *NPHS1* или *NPHS2*. В такой ситуации необходимо искать мутации в других генах или могут иметь место негенетические причины заболевания, например инфекции (врожденный сифилис, токсоплазмоз).

Редко, но встречаются случаи семейного аутосомно-доминантного стероидрезистентного нефротического синдрома, при котором выявляется мутация гена *ACTN4*, кодирующего белок цитоскелета подоцитов – альфа-актинин-4. Морфологическим выражением патологии оказывается фокально-сегментарный гломерулосклероз [11]. Указанные исследования считаются классическими, определяющими изучение нефротического синдрома не только в прошлом и настоящем, но и в будущем.

Своеобразную группу врожденного нефротического синдрома представляют синдромы Дениса–Драша и Фрайзера. Их объединяет наличие склерозирующих вариантов морфологического поражения почек, наличие дисгенезии гонад, раннее развитие стероидрезистентного нефротического синдрома и мутация гена *WT1*. Отличает эти два синдрома частое развитие опухоли Вильмса при синдроме Дениса–Драша, типичным для него оказывается диффузный мезангиальный склероз. При синдроме Фрайзера, как правило, опухоли Вильмса не наблюдается, а при морфобиоптическом исследовании почек выявляется фокально-сегментарный гломерулосклероз. Известно, что возникновение синдромов Дениса–Драша и Фрайзера детерминировано мутациями в различных участках гена *WT1*, расположен-



ного на хромосоме 11q13. Длительное время этот ген рассматривался только с позиции супрессора опухоли Вильмса. В настоящее время стала очевидной многогранность его функций в процессе формирования мочеполовой системы. Если обратиться к классифицированию аномалий развития почек с позиции генов, участвующих в этом процессе, то оказывается, что *WT1* очень активен уже на стадии образования мочеточникового ростка [25]. Наибольшее влияние его на развитие почки сказывается на стадии гломерулогенеза.

Под нашим наблюдением находились более 20 детей с синдромами Дениса–Драша и Фрайзера [26] (табл. 2). Пациенты поступали в клинику с направляющим диагнозом: гломерулонефрит, стероидрезистентный нефротический синдром. Всем в начальный период заболевания проводилась терапия глюкокортикостероидами, при которой не только не наблюдалось улучшения состояния, но и, как правило, отмечалось ухудшение. Нецелесообразность использования этих препаратов в лечении детей с нефротическим синдромом, обусловленным мутацией гена *WT1*, показана R. Ruf и соавт. (2004) [27]. Мутация в гене *WT1* была определена у 9% больных со стероидрезистентным нефротическим синдромом и не выявлена ни у одного пациента со стероидчувствительным нефротическим синдромом.

В процессе нашего обследования, наряду со стероидрезистентным нефротическим синдромом у детей, выявлялся псевдогермафродизм, а при цитогенетическом исследовании социально адаптированных девочек отмечался 46XY хромосомный набор.

При синдроме Фрайзера у 1 ребенка диагноз был подтвержден молекулярно-генетическим исследованием, которое выявило мутацию в 9-м интроне гена *WT1*. При синдроме Дениса–Драша также молекулярно-генетически был обследован 1 пациент и определена мутация в 9-м экзоне гена *WT1*. У всех наблю-

даемых больных, как это отмечается и в литературе [28], при использовании иммуносупрессивной терапии наблюдалось ухудшение состояния. Проведенная трансплантация почек двум больным на стадии терминальной хронической почечной недостаточности не сопровождалась рецидивом нефротического синдрома, что также характерно для генетически детерминированной патологии.

Стероидрезистентный нефротический синдром может развиваться и при мутациях других генов (табл. 3). Это случаи семейного аутосомно-доминантного нефротического синдрома, где при морфобиоптическом исследовании определяется мезангиальная пролиферация. К данной группе больных относятся пациенты с периодической болезнью на стадии появления амилоидоза почек и ряд других.

Так как нефротический синдром не редкость в клинической практике нефрологов, а причина у многих больных остается неизвестной, продолжают попытки выяснить влияние генетических факторов на развитие этой тяжелой патологии. Исходя из того, что щелевая мембрана подоцитов играет основную роль в возникновении протеинурии, а нефрин – наиважнейший компонент щелевой мембраны, сделана попытка проанализировать структуру гена нефрина *NPHS1* у детей с нефротическим синдромом различной тяжести [29]. Оказалось, что у 5 из 25 больных (морфологически минимальные изменения доказаны при проведении нефробиопсии) выявлены ранее в литературе не описанные гетерозиготные аллели – G879R, R800C, T294L, A916S. Трое из этих больных имели стероидчувствительный нефротический синдром, а двое стероидрезистентный. Высказано предположение о роли выявленных генетических особенностей как факторов, предрасполагающих к развитию нефротического синдрома.

Инфантильный нефротический синдром может быть связан и с другими вариантами мутаций.

Таблица 2. Характеристика больных с синдромами Дениса–Драша и Фрайзера

Table 2. Characteristic of patients with syndromes Denis–Drash and Frayzer

№ больного	Возраст, годы	Возраст манифестации НС, годы	Социальный пол	Гонады	Кариотип	Данные нефробиопсии	ДНК-анализ	Диагноз
1	15	2	Женский	Мужские	46,XY	ФСГС	+	Синдром Фрайзера
2	15	4	—	—	46,XY	—	-	То же
3	7	2	—	—	46,XY	ДМС	-	Синдром Дениса–Драша
4	9	5	—	—	46,XY	—	-	—
5**	13*	С рождения	Мужской	—	46,XY	—	-	—
6**	5	1,2	Женский	?	46,XX	ДМС	+	—

Примечание. \* – Смерть от хронической почечной недостаточности;

\*\* – наличие опухоли Вильмса. Больным № 1 и 6 проведена успешно трансплантация почки в стадии терминальной хронической почечной недостаточности. НС – нефротический синдром; ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз; ДМС – диффузный мезангиальный склероз

Таблица 3. Гены и их локализация при различных вариантах нефротического синдрома  
Table 3. Genes and their chromosomal localization at various variants of a nephrotic syndrome

Заболевание	Наследование	Локализация	Ген	Структура гена	Продукт гена	Морфологический вариант
НС финского типа	AP	19q12-q13	<i>NPHS1</i>	26 kb, 29 экзонов	Нефрин	ДМС
СРНС с ФСГС аутосомно-рецессивный	AP	1q25-q32	<i>NPHS2</i>	2 kb, 8 экзонов	Подоцин	ФСГС
ДМС изолированный	? (AP)	11p13	<i>WT1</i>	50 kb, 10 экзонов	Белок, регулятор транскрипции	ДМС
Синдром Дениса—Драша	? (AP)	11p13	<i>WT1</i>	—	—	ДМС

Примечание. СРНС – стероидрезистентный нефротический синдром; СЧНС – стероидчувствительный нефротический синдром. Остальные см. Примечание к табл. 2.

Так, Q Сао и соавт. (2017) [30] наблюдался 10-месячный ребенок с протеинурией нефротического уровня, гипоальбуминурией. Экстраренальные проявления были представлены кардиоваскулярными нарушениями, отставанием в психомоторном развитии, односторонним птозом. При молекулярно-генетическом исследовании была выявлена новая гомозиготная мутация р. R360W в гене *COQ6*. Включение в терапию коэнзима Q<sub>10</sub> в дозе 30 мг/кг в сутки привело к исчезновению протеинурии, повышению уровня сывороточного альбумина до нормального, улучшились показатели психомоторного развития. Тем не менее в возрасте 2 лет у пациента появилась нейросенсорная тугоухость. Авторами были представлены 6 различных мутаций в гене *COQ6* у 13 человек из 7 семей. При каждой мутации был выявлен инфантильный стероидрезистентный нефротический синдром с нейросенсорной тугоухостью. Почечная биопсия показала фокально-сегментарный гломерулосклероз в 7 случаях и диффузный мезангиальный склероз – в 1 случае. Другими экстраренальными проявлениями были атаксия, судороги, дисморфизм лица, почечно-каменная болезнь и задержка роста. Четыре пациента получали коэнзим Q<sub>10</sub>, который оказался эффективным.

Таким образом, если при обследовании ребенка появляется предположение о генетической детерминированности нефротического синдрома, это требует морфобиоптического, цитогенетического и молекулярно-генетического контроля до назначения иммуносупрессантов, включая глюкокортикостероиды, так как в ряде случаев они могут ухудшать течение заболевания и способствовать более быстрому прогрессированию. Последовательность молекулярно-генетического обследования в зависимости от морфологического варианта и сроков развития нефротического синдрома суммирована в табл. 4.

Таким образом, из «идиопатического нефротического синдрома» следует выделять заболевания, обусловленные мутациями генов, определяющих состояние белков щелевой мембраны. В ряде случаев именно особенности аллелей этих генов могут опре-

делять предрасположенность к развитию нефротического синдрома. Однако остается огромное число случаев нефротического синдрома, этиология которых неизвестна.

#### Клиническая характеристика

Клинические проявления первичного нефротического синдрома, тесно связанного с гломеруло-нефритом, очень редко развиваются у детей первого года жизни. Типично их появление в возрастном интервале 2–7 лет. Заболевание может начаться остро, часто после стрептококковой или вирусной инфекции, после вакцинации. Однако в случае вакцинации наличие отеков часто связывают с возможностью развития аллергических реакций, отека Квинке, и только обращение внимания на уменьшение объема мочи и наличие протеинурии позволяет поставить правильный диагноз. Отечный синдром выражен обычно на лице, нижних конечностях, в области половых органов. В некоторых случаях при наличии типичных лабораторных признаков нефротического синдрома отеки не развиваются, но на склонность к повышенной способности задерживать жидкость указывают результаты пробы Мак-Клюра—Олдрича (норма > 40 мин).

Нефротические отеки мягкие на ощупь, легко меняют расположение в связи с переменой положения ребенка, бледные, даже белые в некоторых случаях. Возможное осложнение отечного синдрома – развитие целлюлита, рожееподобных изменений, связанных с бактериальным инфицированием и активизацией кининовой системы. В последнее время они встречаются редко ввиду активной терапии нефротического синдрома. Печень обычно значительно увеличена, но ее пальпация становится возможной по мере схождения отеков. В случаях нефротической формы гломерулонефрита (классификация по Г.Н. Сперанскому и др., 1966) гипертензионный синдром обычно не наблюдается, осадок мочи также без патологии. При смешанной форме гломерулонефрита, кроме нефротического синдрома, выражены артериальная гипертензия и/или гематурия.

Гломерулонефрит, протекающий с нефротическим синдромом, имеет склонность к рецидивированию. Частота рецидивов может быть различной, как и выраженность отечного синдрома при этом. Чаще наиболее выраженные отеки – анасарка – отмечаются при дебюте заболевания. Обычно это не особенность течения заболевания, а результат своевременно примененных терапевтических средств. Возможно наличие неполного нефротического синдрома или изолированной протеинурии нефротического уровня. В этих случаях прежде всего необходимо исключать генетически обусловленные состояния.

Лабораторные признаки нефротического синдрома в большой мере коррелируют с выраженностью протеинурии. У ребенка целесообразно ориентироваться на потерю белка в пересчете на 1 кг массы

в сутки, при этом нефротической считается протеинурия  $\geq 50$  мг/кг в сутки или  $\geq 40$  мг/ч/м<sup>2</sup>. В последнее время считается наиболее правильным исследование потери белка с мочой по отношению к креатинину мочи. Нормальный показатель – менее 0,2 мг белка на 1 мг креатинина мочи у детей старше 2 лет и менее 0,5 мг/мг у детей 6–24 мес жизни.

Белок, теряемый с мочой при нефротическом синдроме с минимальными изменениями, состоит в основном из альбумина и низкомолекулярных белковых фракций крови, поэтому протеинурия носит название «селективной». При тяжелом поражении клубочкового фильтра происходит потеря и высокомолекулярных белков, вплоть до  $\alpha_2$ -макроглобулина. В этих случаях определяется неселективная протеинурия. При массивной протеинурии появляется цилиндрурия. В начальном периоде массивной про-

Таблица 4. Молекулярно-генетическое обследование в зависимости от морфологического варианта и сроков развития стероидрезистентного нефротического синдрома (НС)

Table 4. Genetic examination depending on morphological option and terms of development of a steroidresistant nephrotic syndrome

Морфологический вариант	Сроки развития НС	Какие гены необходимо исследовать в первую очередь
Диффузный мезангиальный склероз с микрокистозом проксимальных извитых канальцев	Врожденный НС финского типа	<i>NPHS1</i>
Фокально-сегментарный (ФСГС)	В детстве (до 2–3 лет)	<i>NPHS2</i> <i>WT1</i> <i>PLCE1</i> <i>CD2AP</i> <i>NPHS1</i> <i>MYOE1</i> <i>COQ6</i> <i>TRPC6</i> <i>GLEPP1</i>
ФСГС	Позднее начало, в том числе и у взрослых	<i>TRPC6</i> <i>ACTN4</i> <i>CD2AP</i> <i>MYH9/APOL1</i> <i>NPHS2</i> <i>WT1</i> <i>INF2</i> <i>Arhgap24</i>
Коллапсирующий ФСГС несиндромальный		<i>CD2AP</i> <i>COQ2</i> <i>PDSS2</i> <i>Glepp1</i>
Диффузный мезангиальный склероз		<i>PLCE1</i> <i>WT1</i> <i>CD2AP</i>
ФСГС с нарушением строения гломерулярной базальной мембраны		<i>Lamb2</i> <i>LMBX1</i> <i>COL4A3/COL4A4</i>
Синдромальный (чаще ФСГС)		<i>WT1</i> <i>COQ2 and 6</i> <i>PDSS2</i> <i>SMARCAL1</i> <i>SCARB2</i> <i>PMM2</i> <i>Lamb2</i> <i>LMBX1</i>

теинурии цилиндры обычно гиалиновые. При прогрессировании процесса возможно появление восковидных цилиндров.

Для биохимического спектра крови характерна гипоальбуминемия. При этом, как правило, снижается содержание в крови IgG, IgA, в то же время повышается концентрация IgM, IgE. Отмечается повышение уровня фибриногена и липопротеинов. Среди липопротеинов повышенным оказывается уровень липопротеинов низкой и очень низкой плотности, а сниженным — уровень липопротеинов высокой плотности. Причина липидемии при нефротическом синдроме продолжает изучаться, очевидна лишь усиленная выработка липидов и ухудшение их выведения из организма. Введение в спектр лекарственных средств статинов в ряде случаев изменяет ситуацию в лучшую сторону.

При нефротическом синдроме отмечается нарушение взаимоотношения свертывающей, калликреин-кининовой и фибринолитической систем крови. Это сказывается на повышении в крови уровня не только фибриногена, но и других белков, входящих в систему коагуляции. Повышается содержание в крови калликреина, тромбина, плазмينا.

Содержание основных электролитов крови обычно в пределах нормы, некоторое снижение уровня натрия можно связать с его депонированием вместе с отеочной жидкостью в интерстициальной ткани. Содержание калия в плазме крови может повышаться в период формирования отеочного синдрома.

Ретенция в крови креатинина и мочевины происходит либо при тяжелом, бурно развивающемся нефротическом синдроме, связанном с быстро прогрессирующим нефритом, либо как «недостаточность почек острого периода», когда имеют место артериальная гипертензия и быстро нарастающий отеочный синдром.

Ориентировочное представление о морфологии почек при нефротическом синдроме можно получить на основании ультразвукового исследования. Обычно почки равномерно увеличены в размерах, их край ровный, если нет предшествующего дизэмбриогенеза. В зависимости от характера поражения почек может повышаться экзогенность паренхимы, наблюдается изменение почечного кровотока, что является отражением неблагоприятного течения заболевания. Урографическая картина характеризуется увеличением размеров почек и появлением нефрографического феномена, когда рентгенологически отмечается повышение плотности почечной ткани, приближающейся по своей характеристике к плотности печени.

Четкое представление о морфологической картине и характере поражения почек при нефротическом синдроме дает гистологическое исследование почечной ткани, получаемой при нефробиопсии. Для полной характеристики биопсийного материала необходимо светооптическое, электронно-микро-

скопическое и иммунофлуоресцентное исследования. В последнее время широко используется гистохимическое исследование.

**Показания к нефробиопсии** в определенной степени зависят от возраста ребенка с нефротическим синдромом. Если «идиопатический» нефротический синдром без артериальной гипертензии и выраженной гематурии развивается в возрасте 2–7 лет, то в настоящее время считается, что можно прибегнуть к традиционной терапии глюкокортикостероидами, не проводя нефробиопсии. Появление гормонорезистентности, артериальной гипертензии и/или гематурии, склонность к частому рецидивированию — показания для проведения почечной биопсии. Кроме того, показанием является наличие у ребенка генетического синдрома или повторных случаев нефротического синдрома в семье. Даже небольшая, но постоянная склонность к ретенции креатинина и других азотсодержащих веществ также служит показанием к нефробиопсии. Обязательным считается проведение морфобиоптического исследования больным, которым назначается циклоспорин А, програф или ритуксимаб.

Для нефротического синдрома характерны либо минимальные изменения, либо фокально-сегментарный гломерулосклероз, часто без иммунофлуоресцентного свечения. Реже выявляется мезангиопролиферативный гломерулонефрит. При генетически обусловленном нефротическом синдроме типичны фокально-сегментарный гломерулосклероз, диффузный мезангиальный склероз и другие изменения.

Глыбчатые отложения иммуноглобулинов G, A, M и C3 фракции комплемента выявляются на гломерулярной базальной мембране при иммунофлуоресцентном исследовании биоптата и расцениваются как проявление иммунокомплексного гломерулонефрита. Линейное отложение IgG вдоль стенок клубочковых капилляров свойственно так называемому «антительному» гломерулонефриту.

## ЛЕЧЕНИЕ

### *Синдромологическая терапия нефротического синдрома*

Всякая симптоматическая и синдромологическая терапия в той или иной степени влияет и на генез заболевания. При дебюте нефротического синдрома или при его рецидиве с выраженными отеками предпочтительнее пребывание больного в постели. Равномерное согревание тела ребенка будет способствовать снятию спазма сосудов, улучшению самочувствия, тенденции к уменьшению отеочного синдрома.

Ограничение соли в пище целесообразно при распространенных отеках и выраженной артериальной гипертензии. Так как в основных продуктах питания животного происхождения содержится большое количество хлорида натрия, то в острый период заболевания рекомендуется исключить из пищи



мясо и рыбу. Длительное ограничение белка нецелесообразно. Оптимальным считается использование 1–1,5 г/кг в сутки животного белка, что обычно не превышает 100 г в сутки. В стадии ремиссии диета приближается по своим ингредиентам к тому, что назначается при так называемом «печеночном» столе, т.е. исключаются экстрактивные вещества, алергизирующие продукты.

В последнее время для уменьшения уровня липидов крови используются статины. В детской практике широко применяется липоевая кислота.

Для нефротического синдрома свойственен мембранопатологический процесс, поэтому целесообразно при лечении использовать витамины А и Е в возрастных дозах, витамин В<sub>6</sub> до 60 мг в сутки. Витамин D назначается одновременно с препаратами кальция для предупреждения развития остеопороза как осложнения кортикостероидной терапии.

Для стимуляции гемопоэза в случаях цитостатической терапии используется фолиевая кислота. При появлении лейкопении к лечению подключают пентоксил или нуклеинат натрия.

Если нефротический синдром развивается непосредственно вслед за бактериальным воспалением, а чаще это бывает стрептококковая инфекция, то обязательно назначение антибактериальных препаратов. Оптимальным оказывается применение пенициллинов с клавулановой кислотой. При возникновении инфекции мочевой системы у ребенка с нефротическим синдромом выбор антибактериального препарата должен учитывать максимальную эффективность с минимальным нефротоксическим и алергизирующим эффектом. В тех случаях, когда у ребенка имеются очаги хронической инфекции – кариозные зубы, хронический тонзиллит, аденоидит, – они подлежат санации.

Кроме антибактериальной терапии, все большее значение приобретает противовирусная защита. Это связано с нередкостью вирусассоциированного нефротического синдрома. Прежде всего было обращено внимание на возможность ассоциации гломерулонефрита с вирусным гепатитом В и С [31, 32]. В последнее время все большее внимание обращается на значение герпесвирусной инфекции при гломерулонефрите, протекающем с нефротическим синдромом.

У ребенка с минимальными изменениями в гломерулах постельный режим и гипохлоридная диета обычно оказываются достаточными, чтобы нормализовать повышенное артериальное давление.

В 50–60-е годы прошлого столетия для уменьшения выраженности отечного синдрома использовалось выведение жидкости из брюшной полости путем пункции и применялись ртутные диуретики. Другой терапии на тот момент не было, хотя понимали, что ртуть сама может способствовать развитию отеков [33]. О характере исходов нефротического

синдрома впервые написал G. Arneil [34]. Результаты его исследований в эру без современных диуретиков и антибактериальных средств были нами дополнены позже, когда эти средства появились [1].

У детей со смешанной формой гломерулонефрита и высокой артериальной гипертензией могут быть осложнения в виде эклампсии, что требует активной гипотензивной терапии, причем потенцируют действие гипотензивных препаратов и диуретики, которые также используются в подобной ситуации. Из гипотензивных средств наиболее распространены в настоящее время блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, преимущественно пролонгированного действия (эналаприл, моноприл и др.) и блокаторы рецепторов ангиотензина II.

При выраженной анасарке лечение обычно начинается петлевыми диуретиками: лазиксом или фуросемидом. Доза препарата подбирается индивидуально, но не более 10 мг/кг в сутки. Одновременно проводятся внутривенные введения реополиглюкина и/или 20% альбумина. Эффект может наступить быстро и позволяет дожидаться действия верошпирона (через 4–5 дней), который также начинает использоваться с момента установления диагноза в дозе 5–10 мг/кг в сутки.

Нарушения системы коагуляции свойственны практически всем больным с нефротическим синдромом, поэтому обоснована антикоагулянтная терапия. Чаще используется препарат прямого действия – гепарин, который непосредственно влияет на XII, XI, X, IX, VII, II факторы свертывающей системы крови, уровень которых повышен при нефротическом синдроме. В последнее время гепарин нередко заменяют антикоагулянтами длительного действия – фраксипарином, фраксипарином или клексаном.

Фрагмин вводят подкожно 1–2 раза в суточной дозе 200 МЕ на 1 кг массы тела. Разовая доза не должна превышать 18000 МЕ. Мониторинг противосвертывающей активности препарата можно не проводить. Терапию фраксипарином не прекращают до достижения целевых значений показателя протромбинового времени. Препарат назначают подкожно 2 раза в сутки (каждые 12 ч) из расчета 86 анти-Ха МЕ на 1 кг массы тела (0,1 мл содержит 950 анти-Ха МЕ). Клексан вводят подкожно из расчета 1–1,5 мг на 1 кг массы тела 1 раз в сутки (1 мг равен 100 анти-Ха МЕ). Инъекции следует проводить поочередно в левую или правую переднелатеральную или заднелатеральную поверхность живота.

В тех случаях, когда антикоагулянтную терапию необходимо продолжить, используется антикоагулянт непрямого действия – фенилин. Применение этого препарата оказывает влияние на свертываемость крови и способствует развитию гипопротромбинемии, обусловленной нарушением образования в печени протромбина, снижает образование факторов

VII, IX и X. При этом фенилин обладает большим кумуляционным эффектом по сравнению с неодикумарином. В результате приема внутрь снижается концентрация факторов свертывания крови в течение 8–10 ч, достижение максимального эффекта отмечается через 24–30 ч.

В качестве антиагреганта используется курантил (дипиридамо́л). Препарат оказывает тормозящее влияние на агрегацию тромбоцитов, уменьшает спазм мелких кровеносных сосудов, что способствует улучшению микроциркуляции. Дозы – 5–7 мг/кг в сутки в течение месяца и более, а при монотерапии – длительно, годами.

**Патогенетическая терапия**

**Гломерулонефрит** – иммунная гломерулопатия, поэтому основным видом терапии оказывается применение препаратов, направленных на нормализацию состояния иммунной системы. Среди них имеются иммуносупрессанты общего и селективного действия, а также иммуномодуляторы, такие как левамизол. Это относится к терапии, применяемой в прошлом и настоящем, а также, можно предполагать, в той, которая будет применяться в будущем.

О **полной ремиссии** нефротического синдрома судим на основании исчезновения отечного синдрома, исчезновения или снижения содержания белка в моче до менее 10 мг/кг в сутки и повышения уровня альбумина крови более 35 г/л. О **частичной ремиссии** судим на основании исчезновения отечного синдрома, стабилизации состояния больного, снижения содержания белка в моче менее 50 мг/кг в сутки и повышения уровня альбуминов крови до 30 г/л. При безотечном (неполном) нефротическом синдроме (о котором сообщал М.П. Матвеев, 1975) об эф-

фективности терапии и характере ремиссии судим на основании снижения протеинурии и повышения уровня белка и альбумина в крови.

**Иммуносупрессивная терапия**

К иммуносупрессантам общего действия обычно относят глюкокортикостероиды, однако нужно иметь в виду широкий спектр действия этих гормонов, которые, кроме иммуносупрессивного эффекта, оказывают в определенной мере и иммуномодулирующее действие, а также являются противовоспалительными средствами. Иммуносупрессивное влияние проявляется прежде всего кatabолизирующим действием на лимфоидную ткань, а также на активность макрофагов и полиморфноядерных нейтрофилов. Происходит стимуляция стероидных рецепторов и образование особого класса белков – липокортинов, которые обладают и диуретической активностью. Кроме того, диуретической активностью обладают и сами глюкокортикостероиды, противовоспалительное действие которых в определенной мере связано с нормализующим влиянием на капиллярную проницаемость. Глюкокортикоиды служат основными препаратами при лечении пациентов с нефротическим синдромом. Об этом, проанализировав характер течения нефротического синдрома на протяжении десятилетий, сообщил G. Arneil (1976) [34] (табл. 5).

Данные были подтверждены результатами многоцентрового исследования роли стероидов при лечении детей с нефротическим синдромом [37]. На основании полученных данных был выделен стероидчувствительный нефротический синдром, при котором использование преднизолона в дозе 2 мг/кг в сутки в течение 6–8 нед приводит к полной ремиссии заболевания. Это проявляется исчезновением отеков, протеинурии,

Таблица 5. Характер течения нефротического синдрома у детей при различных видах терапии

Table 5. Current of a nephrotic syndrome in children at different types of therapy

Авторы публикаций	Годы наблюдения	Терапия	Исход заболевания, %		
			летальность	отсутствие ремиссии	ремиссия
G. Arneil (1976) [34] n=186	1929–1936	Симптоматическая	67	0	33
	1937–1945	+сульфаниламиды	42	18	40
	1946–1950	+ бензилпенициллин	35	11	54
	1951–1955	+ кортизол + антибиотики	22	29	49
	1955–1960	+преднизолон + антибиотики	9	22	69
М.С. Игнатова, Ю.Е. Вельтищев (1973) [35] n=65	1962–1968	Преднизолон по 2 мг/кг в сутки	0	14	86 (74/12)*
Данные МНИИП и ДХ МЗ РСФСР [36] n=176	1971–1981	Преднизолон по 2 мг/кг в сутки + лейкеран (хлорбутин) по 0,2 мг/кг в сутки	0	4	96 (92/4)*

*Примечание.* \*В скобках в числителе – полные ремиссии (клинико-лабораторные признаки нефротического синдрома отсутствуют), в знаменателе – частичные ремиссии (исчезают отеки, стабилизируется состояние, но сохраняются протеинурия и обменные нарушения). МНИИП и ДХ – Московский НИИ педиатрии и детской хирургии.

нормализацией уровня общего белка и альбуминов, липидов крови. Очень редко при нефротическом синдроме с минимальными изменениями отмечается частичная ремиссия. Именно в этих случаях следует прибегнуть к внутривенному введению метилпреднизолона в дозе 20–30 мг на 1 кг массы тела ребенка — три введения для исключения или подтверждения стероидчувствительности.

Если после достижения ремиссии по мере уменьшения дозы преднизолона возникает обострение, то обычно это состояние называют стероидзависимостью. Она может проявиться при возникновении у больного интеркуррентного заболевания. К иммуносупрессантам общего действия относятся лейкеран (хлорбутин) и циклофосфан, которые являются антимитотическими средствами. Путем связывания с гуанином и цитозолом эти препараты способствуют разрыву спиралей ДНК, поэтому называются цитостатиками.

Другую группу иммуносупрессантов общего действия составляют антиметаболиты. Типичный их представитель, длительно использовавшийся в нефрологической практике, — азатиоприн (имуран). Действие препарата сказывается на синтезе ДНК, из-за чего происходит гибель клетки. Только в отдельных исследованиях указывается на эффективность этих лекарственных средств при нефротическом синдроме у детей.

Установление диагноза полного нефротического синдрома является, по современным представлениям, основанием для лечения глюкокортикоидами, за исключением случаев врожденного, инфантильного или синдромального нефротического синдрома. При дебюте нефротического синдрома назначается преднизолон в дозе 2 мг/кг в сутки либо с равномерным распределением препарата в течение суток, либо с преимущественным приемом в первую половину дня. Подобное лечение при нефротическом синдроме с минимальными изменениями обычно через 2–3 нед приводит к исчезновению отеков, уменьшению протеинурии, однако лечение должно быть продолжено в той же дозе до 6–8 нед. Правда, в это время можно уменьшать число приемов полной дозы препарата и использовать максимальную дозу глюкокортикоида в утренние часы, что улучшает функцию надпочечников. При таком применении при стероидчувствительном варианте удается получить полную ремиссию заболевания, а при отсутствии эффекта говорить о стероидрезистентном нефротическом синдроме. Существует мнение [38], к которому присоединилось большинство нефрологов, что при отсутствии эффекта в течение 8 нед перорального применения преднизолона следует использовать трехкратное внутривенное введение метилпреднизолона в дозе 20–30 мг/кг (но не более 1 г) ежедневно или через день и только после этого судить о стероидрезистентности.

Первый опыт использования преднизолона (70–80-е годы прошлого века) при лечении нефро-

тического синдрома предусматривал длительную (до 1–2 лет) поддерживающую глюкокортикоидную терапию с постепенным уменьшением дозы преднизолона, применяемого прерывистым курсом (3 дня — лечение, 4 дня — перерыв) в утренние часы. Однако при хорошем терапевтическом действии столь длительное использование преднизолона было чревато побочными эффектами [39]. Одним из наиболее частых осложнений терапии оказывается формирование синдрома Кушинга с выраженным ожирением ребенка. Существенным фактором риска развития ожирения является склонность матери больного к полноте [40]. После попыток использовать короткий курс поддерживающей терапии преднизолоном большинство нефрологов пришли к заключению, что максимально эффективно при получении ремиссии вслед за полной дозой преднизолона переходить на альтернативный курс в дозе 1,5 мг/кг/48 ч в течение не менее 6 нед с последующим снижением и постепенной отменой дозы.

Существует несколько вариантов лечения рецидивов стероидчувствительного нефротического синдрома. Наиболее распространенный: повторно назначать преднизолон в терапевтической дозе и после трех отрицательных анализов мочи на наличие белка переходить на альтернативное его использование со снижением дозы до 1,5 мг/кг в сутки в течение 4 нед и последующей отменой.

Другой вариант, предложенный в 60-е годы прошлого столетия крупнейшим педиатром-нефрологом Р. Royer, — раннее использование лейкерана, уже при первых рецидивах нефротического синдрома. Эту методику продолжают применять и в настоящее время. В первые годы использования цитостатиков максимальную дозу лейкерана (хлорбутина) 0,2–0,15 мг/кг в сутки применяли в течение 6 нед, половинную дозу — в течение 6 мес [41]. Имея в виду гонадотропный эффект, в последние годы суммарную дозу лейкерана снизили до 10–11 мг на 1 кг массы ребенка.

Третий вариант предусматривает назначение иммуномодулятора — левамизола, что основано на склонности детей при иммуносупрессивном лечении развивать гипоиммунное состояние. Левамизол применяют в дозе 1,7–2,5 мг/кг/48 ч после достижения ремиссии нефротического синдрома на фоне преднизолона и при переходе на альтернативное его использование. Длительность такого лечения в среднем 11–12 мес, у детей с часто рецидивирующим нефротическим синдромом наблюдалось удлинение ремиссий и увеличивалась их продолжительность после отмены преднизолона [42]. Столь выраженного эффекта от терапии левамизолом при стероидзависимом нефротическом синдроме не получено.

По данным нашей нефрологической клиники, в последние годы отмечается учащение случаев госпитализации пациентов со стероидрезистентным неф-

ротическим синдромом. Доказано, что стероидрезистентность наряду с сохраняющейся персистирующей протеинурией и артериальной гипертензией является фактором риска развития хронической почечной недостаточности уже в детском возрасте [43]. Именно при стероидрезистентном синдроме возникают основные сложности в выборе эффективной иммуносупрессивной терапии, хотя при стероидзависимом и часто рецидивирующем нефротическом синдроме проблема выбора терапии также остается сложной задачей.

Выбор лечения стероидрезистентного нефротического синдрома в большой мере зависит от морфологического варианта гломерулонефрита, выраженности тубулоинтерстициальных изменений и признаков дизэмбриогенеза почечной ткани. Одним из важных средств лечения является курс метилпреднизолона в сочетании с иммуносупрессантами. Препарат в дозе 30 мг/кг (не более 1 г) вводится внутривенно капельно 3 раза в неделю в течение 2 нед, затем 1 раз в неделю (2 мес), затем 1 раз в 2 нед (2 мес), следующий этап – 1 раз в месяц (8 мес), далее 1 раз в 2 мес (8 мес). Преднизолон внутрь в альтернативном режиме при дозе 2 мг/кг применяется с 3-й недели лечения и используется в течение 2 мес, затем постепенно отменяется и заменяется цитостатиком.

Плазмаферез используется для выведения из крови больного антител, иммунных комплексов, цитокинов, фибриногена и других биологически активных веществ. Улучшается функция макрофагально-фагоцитарной системы, реологические свойства крови, повышается чувствительность к иммуносупрессивной терапии. Обычно применяется 3–4 сеанса плазмафереза с интервалами 1–2 дня с общим объемом удаленной плазмы – 1 ОЦП (объем циркулирующей плазмы) с заменой объема выведенной плазмы 10–20% альбумином и реополиглобулином.

В последние годы для лечения используются средства, которые можно отнести к высокотехнологичным, активно влияющим на иммунные механизмы развития гломерулонефрита, протекающего с нефротическим синдромом. В XX веке для лечения детей с этим заболеванием были впервые применены цитостатики: лейкеран и циклофосфан. Данные препараты алкилируют ДНК/РНК в быстроделящихся клетках, обладают цитостатическим, цитотоксическим свойствами, вызывают миелосупрессию. В наших наблюдениях лейкеран (хлорбутин) был достаточно эффективен и вызывал меньше побочных реакций, что делало его более привлекательным, чем перорально используемый эндоксан [41].

Применялась следующая методика использования пульс-терапии циклофосфаном: препарат вводился внутривенно капельно или медленно струйно в начальной дозе 10–12 мг/кг 1 раз в 2 нед в течение месяца, при хорошей переносимости в дальнейшем в дозе 15 мг/кг раз в 3–4 нед на протяжении 6–12 мес. При этом суммарная доза не должна превышать

250 мг/кг на 1 массы тела ребенка. Одновременно использовался преднизолон в дозе 1 мг/кг/48 ч [44]. Алкилирующие агенты относятся к иммуносупрессантам общего действия, поэтому при обнаружении у ребенка активной, чаще герпесвирусной инфекции до назначения циклофосфана применялись противовирусные средства и иммуномодуляторы

Прорыв в терапии нефротического синдрома оказал иммуносупрессант селективного действия – циклоспорин А, открытый в 1970 г. В 1972 г. J. Borel [45] показал, что этот препарат способен ингибировать культуру лимфоцитов при отсутствии общего цитостатического действия, что привело к появлению термина «селективный иммуносупрессант». Циклоспорин А подавляет передачу митогенного сигнала от рецепторов антигенов на поверхности клеточной мембраны в ядро клетки, связываясь с соответствующими цитоплазматическими рецепторными белками. Комплексы циклоспоринов и рецепторных белков связывают кальциневрин и ингибируют его фосфатазную активность, подавляя экспрессию генов, кодирующих цитокины (интерлейкины-2, -3, -4, интерферон- $\gamma$ ) и рецептор для интерлейкина-2 [45]. В последнее время изучается формирование побочного действия препарата, а именно механизм развития артериальной гипертензии [46].

Циклоспорин А начали использовать для лечения нефротического синдрома в конце 80-х годов XX века [47, 48]. Впервые в России он был применен у детей с этим заболеванием в 1996 г. С 1999 г. проводилось многоцентровое исследование эффективности циклоспоринона А – Сандиммун Неорала (Фирма Новартис, Швейцария) при нефротическом синдроме, связанном с гломерулонефритом, у детей из пяти российских и одного казахстанского специализированного нефрологического стационара [49]. Исследования осуществлялись по единому протоколу. Большинство больных имели признаки стероидотоксичности. Дети со стероидрезистентным нефротическим синдромом, как правило, до циклоспоринона А получали высокие дозы метилпреднизолона, лейкеран или циклофосфан, нередко им проводился плазмаферез. Эффект от лечения не был получен. Терапевтическая доза циклоспоринона А составляла 5–6 мг/кг в сутки при уровне циклоспоринона в крови 80–160 нг/мл. При стероидчувствительном нефротическом синдроме лечение циклоспориноном А осуществлялось после достижения ремиссии на фоне преднизолона и продолжалось не менее 3 мес. При сохранении ремиссии доза циклоспоринона А уменьшалась постепенно вдвое и лечение проводилось в среднем 12 мес.

При стероидрезистентном синдроме одновременно с Сандиммун Неоралом использовался преднизолон в дозе 1 мг/кг/48ч. Если в течение 6 мес не было достигнуто клинико-лабораторного эффекта, циклоспорин А отменялся, а если эффект был получен и не было осложнений от терапии,



лечение продолжалось в половинной дозе не менее 12 мес. Отдельные больные получали лечение циклоспорином А более 3 лет.

По данным мультицентрового исследования, полная ремиссия развилась в общей сложности у 56% детей, из них у 91% — со стероидчувствительностью. Частичная ремиссия наблюдалась у 5 (11%) детей, из них у 3 (7%) — со стероидрезистентным нефротическим синдромом. Как правило, у детей с выраженной стероидотоксичностью она постепенно исчезала при получении эффекта от циклоспорина А. Неэффективным лечение было у 67% детей со стероидрезистентным синдромом. В настоящее время циклоспорин А используется длительно — 2 года и более без снижения дозы до половинной. Первичная эффективность также оценивается в течение 6 мес применения.

У определенной группы больных со стероидрезистентным нефротическим синдромом не удалось получить эффекта от использования циклоспорина А. Это явилось основанием для продолжения поиска иммуносупрессантов, которые могут привести к ремиссии заболевания. Популярными стали препараты мофетила микофенолата (Селлсепт®, Roche) и микофеноловая кислота (Майфортик®, Новартис, Швейцария). Активным началом мофетила микофенолата является микофеноловая кислота, которая ингибирует инозин монофосфат дегидрогеназу и предупреждает *de novo* синтез гуанозина и деоксигуанозина в лимфоцитах. Этим путем достигается блокада пролиферации Т- и В-лимфоцитов и тем самым подавление продукции антител и генерации цитотоксических клеток [50]. Существуют экспериментальные данные, говорящие о ренопротективном влиянии мофетила микофенолата за счет подавления цитокин-индуцирующей продукции NO и снижения пролиферации гломерулярного и тубулярного матрикса [51]. В литературе имеются сведения о целесообразности перевода больных с лечения циклоспорином А в случае развития нефротоксичности на мофетила микофенолат, что сопровождается улучшением почечных функций [52, 53].

Несмотря на сложности ведения и лечения детей с гломерулонефритом, протекающим с нефротическим синдромом, в настоящее время существуют технологии, которые помогают получить ремиссию заболевания не только при стероидзависимом и часто рецидивирующем нефротическом синдроме, но и при стероидрезистентном. Принцип выбора среди таких препаратов, как сверхвысокие дозы внутривенно вводимого циклофосфана и селективные лекарственные средства — циклоспорин А и мофетила микофенолат, определяется в большой мере не только вариантом клинического течения, но и характером морфологических изменений в почках, выявляемых при нефробиопсии. Имеет значение также характер возможных осложнений, поэтому при склонности к вирусным инфекциям, а также

тенденции к лейкопении и анемии следует воздержаться от использования циклофосфана. В случаях обнаружения при нефробиопсии отчетливых нефросклеротических изменений как в клубочковом аппарате, так и в тубулоинтерстиции нецелесообразно начинать лечение циклоспорином А, который, как правило, усугубляет нефросклероз, способствует развитию острой и хронической нефротоксичности, что может приводить к развитию хронической почечной недостаточности.

Важным оказывается возможность наложения мофетила микофенолата на циклоспорин А, что, по-видимому, может потенцировать действие обоих препаратов, а также уменьшить нефротоксический эффект последнего. Кроме циклоспорина А, используются лекарственные средства, имеющие те же механизмы действия. Это прежде всего, такролимус (програф) — иммуносупрессивный препарат, относящийся к группе природных макролидов. Производится актиномицетом *Streptomyces tsukubaensis*. Открыт в 1987 г. в Японии группой Т. Goto, Т. Kino и Н. Hatanaka.

Такролимус по иммуносупрессивным эффектам сходен с циклоспорином А. Подобно ему, он является агонистом иммунофилина. Такролимус более активен, чем циклоспорин А, и более эффективен в меньших дозах. Реакции отторжения трансплантата на фоне иммуносупрессивной терапии, включающей такролимус, встречаются реже, чем на фоне терапии циклоспорином А, и протекают легче, лучше поддаются купированию [54].

В последние годы используются препараты, воздействующие на интимные процессы, происходящие в геномном аппарате, в частности ритуксимаб и его аналоги. Ритуксимаб является генно-инженерным (синтетическим) химерным моноклональным антителом мыши/человека, имеющим специфичность к CD20 антигену. Ритуксимаб эффективен при гормонзависимом нефротическом синдроме [55]. Но в ряде исследований показана его эффективность при стероидрезистентном синдроме. Так, Т. Nakagawa и соавт. (2016) [56] при применении ритуксимаба у 3 пациентов со стероидрезистентным нефротическим синдромом получили полную ремиссию у 2 больных после одного курса и у 1 — после двух курсов терапии.

Сходные данные были представлены К. Kamei и соавт. (2014) [57], которые показали эффективность терапии ритуксимабом в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном и иммуносупрессантами у 8 из 10 пациентов со стероидрезистентным нефротическим синдромом с достижением полной длительной клинико-лабораторной ремиссии у семи и частичной ремиссии — у одного. У 2 пациентов эффекта от терапии не получено, и у них развилась терминальная стадия хронической почечной недостаточности.

Начаты исследования по использованию препарата ofatumumab у детей. Ofatumumab представляет собой гуманизированное анти-CD20 моноклональ-

ное антитело. Применение его у 5 пациентов со стероидрезистентным нефротическим синдромом (в том числе у одного с фокально-сегментарным гломерулосклерозом в трансплантированной почке) показало его эффективность у 4 пациентов с развитием у трех — полной ремиссии и у одного — частичной ремиссии. В одном случае не удалось закончить лечение из-за инфузионных реакций [58].

Сравнительное изучение действенности вышеуказанных препаратов настраивает на оптимистичный лад в плане возможностей современных технологий в лечении самых тяжелых для терапии больных с выраженным нефротическим синдромом.

### Заключение

Нефротический синдром — в прошлом, настоящим и, по-видимому, в будущем является одним из основных в клинических наблюдениях нефрологов. В прошлом менялись классификации заболевания, большое внимание обращалось на нефротический синдром, развивающийся при нефротической и смешанной формах гломерулонефрита. В настоящее время определено, что необходимо выделять «врожденный» и «инfantильный» нефротический синдром, развивающиеся в первые недели жизни ребенка. Обращено внимание на генетические факторы в развитии заболевания. В настоящее время очевидно, что различные варианты нефротического синдрома так или иначе связаны с генетическими влияниями. Не исключается возможность

развития заболевания даже у взрослых людей, что требует генетической грамотности не только педиатров, но и терапевтов. Патогенетической сущностью оказывается подоцитопатия, наиболее выраженная при наследственном нефротическом синдроме.

Лечение нефротического синдрома любого происхождения требует установления характера морфологических изменений у больного, а также учета генетических данных. В прошлом и настоящем, да, наверное, и в будущем глюкокортикостероиды останутся необходимыми при лечении ребенка с нефротическим синдромом. Однако желательно применение и ренопротективных средств, особенно при склонности к прогрессированию болезненного процесса, что свойственно стероидрезистентному и стероидзависимому нефротическому синдрому при генетической зависимости. Не только в настоящем, но и в будущем будут использоваться циклоспорин и такролимус, так как они опосредованно взаимодействуют с цитозольным белком иммунофилином (FKBP12), специфически и конкурентно связываются с кальциневрином и подавляют его активность. Можно предполагать, что будут шире использоваться такие средства, как ритуксимаб и аналоги, а также другие препараты, влияющие на генетическую предрасположенность. По-видимому, будет повышаться доступность трансплантации почек детям с генетически детерминированным нефротическим синдромом.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Игнатова М.С., Шатохина О.В.* Диагностика и лечение нефротического синдрома у детей. Руководство для врачей, М: МИА 2009; 288. [Ignatova M.S., Shatokhina O.V. Diagnosis and treatment of nephrotic syndrome in children. A guide for physicians, M: MIA, 2009; 288. (in Russ)]
2. *Clark A.G., Barratt T.M.* Steroid-responsive nephrotic syndrome. In: *Pediatr Nephrology*. T.M. Barratt, E.D. Avner, W.E. Harmon (eds), 4th ed. Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, 1999; 731–747.
3. *Wong W.* Idiopathic nephrotic syndrome in New Zealand children, demographic, clinical features, initial management and outcome after twelve-month follow-up: results of a three-year national surveillance study. *J Paediatr Child Health* 2007; 3: 337–341. DOI: 10.1111/j.1440-1754.2007.01077.x
4. *Цыгин А.Н.* Нефротический синдром. В кн.: *Детская нефрология*. Под ред. Э. Лойманна, А.Н. Цыгина, А.А. Саркисяна. М: Изд. «Литерра» 2010; 123–140. [Tsygin A.N. Nephrotic syndrome. In: *Children's Nephrology*. E. Lojmann, A.N. Zygin, A.A. Sarkisyan (eds). M: "Litterra" 2010; 123–140. (in Russ)]
5. *Серов В.В., Варшавский В.А.* Что называть гломерулонефритом: спорные вопросы классификации. *Архив патологии* 1987; 1: 67–82. [Serov V.V., Varshavsky V.A. What is called glomerulonephritis: a controversial classification issues. *Arkhiv patologii* 1987; 1: 67–82. (in Russ)]
6. *Broyer M., Meyrier A., Niaudet P, Habib R.* Minimal changes and focal segmental glomerular sclerosis. *Oxford textbook of clinical nephrology*, 2-nd ed. A. Davison, S. Cameron, J.-P. Grunfeld (eds). Oxford, New-York, Tokio: Oxford medical press, 1998; 493–523.
7. *Cameron S.* Historical perspective. In: *The Nephrotic syndrome*. S. Cameron, R. Glassock, M. Dekker (eds). New York, Basel, 1988; 3–56.
8. *Матвеев М.П.* Нефротический синдром у детей. М, 1975; 25. [Matveev M.P. Nephrotic syndrome in children. Moscow, 1975; 25. (in Russ)]
9. *Rheault M., Gbadegehin R.* The Genetics of Nephrotic Syndrome. *J Pediatr Genet* 2016; 5 (1): 15–24. DOI: 10.1055/s-0035-1557109
10. *Jalanko H.* Pathogenesis of proteinuria: lessons learned from nephrin and podocin. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 487–491.
11. *Kaplan J.M., Kim S.H., North K.N., Renne H., Correia L.A., Tong H.Q. et al.* Mutation in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genetic* 2000; 24: 251–256.
12. *Wang J.-J., Mao J.-H.* The etiology of congenital nephrotic syndrome: current status and challenges. *World J Pediatr* 2016; 12 (2): 149–158. DOI: 10.1007/s12519-016-0009-y.
13. *Hallman N., Hjelt L., Abvenainen E.K.* Nephrotic syndrome in newborn and young infants. *Ann Pediatr Fenn* 1956; 2: 227–241.
14. *Kestila M., Lenkkeri U., Mannikko M.* Positionally cloned gene for a njval glomerular protein — nephrin- is mutated in congenital nephritic syndrome. *Mol Cell* 1998; 1: 575–582.
15. *Fuchshuber A., Niaudet P., Gribouval O., Jean G., Gubler M.C., Broyer M., Antignac C.* Congenital nephrotic syndrome

- of the Finnish type: linkage to the locus in a non-Finnish population. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 135138.
16. *Patrakka J., Kestila M., Wartovaara J., Ruotsalainen V., Tissari P., Lenkkeri U. et al.* Congenital nephrotic syndrome (NPHS1): Feature resulting from different mutation in Finnish patients. *Kidney Int* 2000; 58:972–980.
  17. *Vats A., Costello B., Maurer M.* Glomerular structural factors in progression of congenital nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 234–240.
  18. *Prikhodina L., Poltavets N., Galeeva N., Zaklyazminskaya E., Dlin V.* Podocin gene (NPHS2) mutations in children with sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007; 22 (9): 1486.
  19. *Schwarz K., Simons M., Reiser J., Saleem M.A., Faul C., Kriz W. et al.* Podocin, a raft-associated component of glomerular slit diaphragm, interacts with CD2AP and nephrin. *J Clin Invest* 2001; 108: 1621–1629. DOI: 10.1172/JCI12849
  20. *Huber T.B., Simons M., Hartleben B., Sernetz L., Schmidts M., Gundlach E. et al.* Molecular basis of the functional podocin-nephrin complex: mutation in the NPHS2 gene disrupt nephrin targeting to the lipid raft microdomains. *Hum Mol Genet* 2003; 12:3397–3405. DOI: 10.1093/hmg/ddg360
  21. *Pereira A.C., Pereira AB., Mota G.F., Cunha R.S., Herkenhoff F.L., Pollak M.R. et al.* NPHS2 R229Q functional variant is associated with microalbuminuria in the general population. *Kidney Int* 2004; 65:1026–1030. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00479.x
  22. *Caridi G., Bertelli R., Carrea A.* Prevalence, genetics, and clinical features of patients carrying podocin mutations in steroid-resistant nonfamilial focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2742–2746.
  23. *Ruf R.G., Lichtenberger A., Karle S.M., Haas J.P., Anacleto F.E., Schultheiss M. et al.* Patients with mutation in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 722–732.
  24. *Kozjell A., Grech V., Hussain S., Lee G., Lenkkeri U., Tryggvason K., Scambler P.* Genotype/phenotype correlations of NPHS1 and NPHS2 mutations in nephrotic syndrome advocate a functional inter-relationship in glomerular filtration. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 379–388.
  25. *Pohl M., Bhatnagar V., Mendoza S.A., Nigam S.K.* Toward an etiological classification of developmental disorders of the kidney and upper urinary tract. *Kidney Int* 2002; 61: 10–19.
  26. *Шатохина О.В., Игнатова М.С., Османов И.М.* Клинический полиморфизм и генетическая характеристика синдромов Дениса–Драша и Фрайзера. *Нефрология и диализ* 2004; 6: 337–343. [Shatokhina O.V., Ignatova M.S., Osmanov I.M. Clinical polymorphism and genetic characteristics of syndromes Denys-Drash and Fraiser. *Nefrologiya i dializ* 2004; 6: 337–343. (in Russ)]
  27. *Ruf R., Schultheiss M., Lichtenbrger A., Karle S.M., Zalewski I., Mucha B. et al.* Prevalence of WT1 mutation in a large cohort of patients with steroid-resistant and steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2004; 66: 564–570.
  28. *Schumacher V., Scharer K., Wubl E., Altrogge H., Bonzel K.E., Guschmann M. et al.* Spectrum of early onset nephrotic syndrome associated with WT1 missense mutations. *Kidney Int* 1998; 53: 1594–1600.
  29. *Lahdenkari A-T., Kestila M., Holmberg Ch.* Nephrin gene (NPHS1) in patients with minimal change nephrotic syndrome (MCNS). *Kidney Int* 2004; 65: 1856–1863.
  30. *Cao Q., Li GM., Xu H.* Coenzyme Q (10) treatment for one child with COQ6 gene mutation induced nephrotic syndrome and literature review. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2017; 55 (2): 135–138. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.02.016.
  31. *Длин В.В., Асратян А.А., Рейзис А.Р.* Частота маркеров HB-вирусной инфекции у больных с нефротическим синдромом. *Педиатрия* 1991; 7: 24–27. [Dlin V.V., Asratyan A.A., Reyzis A.R. Frequency of markers of HB virus infection in patients with nephrotic syndrome. *Pediatriya* 1991; 7: 24–27. (in Russ)]
  32. *Длин В.В., Чумакова О.В.* Принципы терапии гломерулонефрита, ассоциированного с гепатит В- и гепатит С-вирусной инфекцией у детей. *Педиатрическая фармакотерапия* 2003; 1 (2): 65–68. [Dlin V.V., Chumakova O.V. Principles of treatment of glomerulonephritis, associate with hepatitis B- and hepatitis C-viral infection in children. *Pediatricheskaya farmakoterapiya* 2003; 1 (2): 65–68. (in Russ)]
  33. *Игнатова М.С.* Моя жизнь и развитие нефрологии детского возраста в России. М, 2016; 64. [Ignatova M.S. My life and the development of pediatric Nephrology in Russia. Moscow, 2016; 64. (in Russ)]
  34. *Arneil G.* Management of the nephrotic syndrome in the child. In *Clinical Pediatric Nephrology*. E. Lieberman (ed.). Toronto, 1976; 146–180.
  35. *Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е.* Болезни почек у детей. М: Изд-во «Медицина» 1973; 308. [Ignatova M.S., Veltishev Yu.E. Kidney Disease in children. M: Publishing house “Meditsina” 1973; 308. (in Russ)]
  36. *Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е.* Детская нефрология. Руководство для врачей. Л: Медицина 1982; 528. [Ignatova M.S., Veltishev Yu.E. Pediatric Nephrology. Guide for physicians. L: Meditsina 1982; 528. (in Russ)]
  37. *ISKDC.* The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr* 1981; 98: 561–564.
  38. *Bouissou F., Pjlcoux J., Lenoup M.* Epidemiology of idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 25–28.
  39. *Наумова В.И., Ситникова В.П.* Гломерулонефрит. В кн.: *Болезни почек в детском возрасте*. Под ред. М.Я. Студеникина. М: Медицина 1976; 102–124. [Naumova V.I., Sitnikova V.P. Glomerulonephritis. In: *Kidney disease in children*. M.Ya. Studenikin (ed.). Moscow: Meditsina 1976; 102–124. (in Russ)]
  40. *Foster B., Shults J., Zemel B., Leonard M.* Risk factors for glucocorticoid – induced obesity in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 973–980. DOI: 10.1007/s00467-006-0100-z
  41. *Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е.* Детская нефрология. Руководство для врачей. Л: Медицина 1989; 455. [Ignatova M.S., Veltishev Yu.E. Pediatric Nephrology. Guide for physicians. L: Meditsina 1989; 455. (in Russ)]
  42. *Папизж С.В., Фокеева Е.В., Ружижская Е.А.* Применение иммуномодулирующего препарата левамизола в лечении гормонозависимого и часторецидивирующего нефротического синдрома при первичном гломерулонефрите у детей. *Нефрология и диализ* 2004; 6 (1): 58–61. [Papizh S.V., Fokeeva E.V., Ruzhizskaya E.A. The use of immunomodulating drug levamisole in the treatment of hormone-dependent and frequently relapsing nephrotic syndrome in primary glomerulonephritis in children. *Nefrologiya i dializ* 2004; 6 (1): 58–61. (in Russ)]
  43. *Martinelli R., Okumura A.S., Pereira L.J., Rocha H.* Primary focal segmental glomerulosclerosis in children: prognostic factors. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 656–661.
  44. *Игнатова М.С., Москалева Е.С., Харина Е.А.* Алгоритм лечения нефротического синдрома при первичном гломерулонефрите у детей. Пособие для врачей. М, 2001; 24. [Ignatova M.S., Moskaleva E.S., Kharina E.A. An algorithm for the treatment of nephrotic syndrome in primary glomerulonephritis in children. A manual for physicians. Moscow, 2001; 24. (in Russ)]
  45. *Borel J.F.* Mechanism of action of cyclosporine A & rationale for use in nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1991; 5: 23–30.
  46. *Epting Th., Hartmann K., Sandqvist A., Nitschke R., Gordjani N.* Cyclosporin A stimulates apical Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange



- in LLC- PK1/PKE20 proximal tubular cells. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 939–946. DOI: 10.1007/s00467-006-0097-3
47. *Meyrier A.* Treatment of glomerular disease with cyclosporine A. *Nephrol Dial Transpl* 1989; 4: 123–131.
  48. *Niaudet P., Broyer M.* Cyclosporine in the therapy of idiopathic nephrotic syndrome in children. In: *International Year book of nephrology*. V.E. Andreucci (ed.). Dordrecht.: Kluwer Academic, 1989; 155–168.
  49. *Игнатова М.С., Харина Е.А., Курбанова Э.Г.* Эффективность Сандиммун-Неорала при нефротическом синдроме у детей России и Казахстана, по данным многоцентрового контролируемого исследования. *Педиатрия* 2001; 6: 90–94. [Ignatova M.S., Kharina E.A., Kurbanova E.G. The efficacy of Sandimmun-Neoral nephrotic syndrome in children of Russia and Kazakhstan, according to a multicenter controlled study. *Pediatriya* 2001; 6: 90–94. (in Russ)]
  50. *Eugui E.M., Amquist S.J., Miller C.D., Allison A.C.* Lymphocytoselective citostatic and immunosuppressive effects of mycophenolic acid in vitro: role of deoxyguanosine nucleotide depletion. *Scand J Immunol* 1991; 33: 161–173.
  51. *Senda M., DeLustro B., Eugui E., Natsumeda Y.* Mycophenolatic acid, an inhibitor of IMP dehydrogenase that is also an immunosuppressive agent, suppresses the cytokine-induced nitric acid production in mouse and rat vascular endothelial cells. *Transplantation* 1995; 60: 1143–1148.
  52. *Fu Y.F., Liu G.I.* Mycophenolate Mofetil Therapy for children with lupus nephritis refractory to both intravenous cyclophosphamide and cyclosporine. *Clin Nephrol* 2001; 55: 318–321.
  53. *Ulinski T., Ranchin B., Said M-H.* Switch from cyclosporine A (CyA) to mycophenolate mofetil improves kidney function in children with nephrotic syndrome and CyA- induced nephrotoxicity. *Nephrology Dialis Transplantation* 2003; 18 (Suppl 4): 261.
  54. *Матвеева М.В., Зробок О.И., Вашурина Т.В., Мазо А.М., Дмитриенко С.В., Леонова Л.В., Цыгин А.Н.* Оценка эффективности такролимуса у детей с нефротическим синдромом, рефрактерным к терапии циклоsporином А. *Педиатрия* 2014; 93 (2): 81–85. [Matveeva M.V., Zrobok O.I., Vashurina T.V., Mazo A.M., Dmitrienko S.V., Leonova L.V., Tsygin A.N. Evaluation of the effectiveness of tacrolimus in children with nephrotic syndrome refractory to therapy with cyclosporine A. *Pediatriya* 2014; 93 (2): 81–85. (in Russ)]
  55. *Вашурина Т.В., Зробок О.И., Комарова О.В.* Применение ритуксимаба при стероид-зависимом нефротическом синдроме у детей. *Нефрология и диализ* 2016; 18 (1): 50–61. [Vashurina T.V., Zrobok O.I., Komarova O.V. The use of rituximab for steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Nefrologiya i dializ* 2016; 18 (1): 50–61. (in Russ)]
  56. *Nakagawa T., Shiratori A., Kawaba Y., Kanda K., Tanaka R.* Efficacy of rituximab therapy against intractable steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Int* 2016; 58 (10): 1003–1008. DOI: 10.1111/ped.12948
  57. *Kamei K., Okada M., Sato M., Fujimaru T., Ogura M., Nakayama M. et al.* Rituximab treatment combined with methylprednisolone pulse therapy and immunosuppressants for childhood steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2014; 29 (7): 1181–1187. DOI: 10.1007/s00467-014-2765-z
  58. *Wang C.S., Liverman R.S., Garro R., George R.P., Glumova A., Karp A. et al.* Ofatumumab for the treatment of childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2017; 32 (5): 835–841. DOI: 10.1007/s00467-017-3621-8

Поступила 17.08.17

Received on 2017.08.17.

*Конфликт интересов:*

*Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.*

*Conflict of interest:*

*The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.*