

РАЗДОЛЬКИНА Т. И., ШКУРИН П. А.

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
СТЕРОИДЗАВИСИМОГО НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У РЕБЕНКА**

Аннотация. В статье представлен обзор клинического случая диагностики и лечения стероидзависимого нефротического синдрома у ребенка 5 лет. Отражены трудности лечения данного заболевания в амбулаторных и стационарных условиях, динамика ответа организма на проводимую терапию. Показана необходимость нефробиопсии для уточнения диагноза и назначения адекватной терапии. Своевременная диагностика и патогенетическая терапия способствуют благоприятному прогнозу. Ребенок был выписан в стадии ремиссии в удовлетворительном состоянии.

Ключевые слова: нефротический синдром, заболевания почек у детей, цитостатическая терапия, нефробиопсия.

RAZDOLKINA T. I., SHKURIN P. A.

**CLINICAL CASE OF DIAGNOSIS AND TREATMENT
OF STEROIDDEPENDENT NEPHROTIC SYNDROME IN A CHILD**

Abstract. The article presents an overview of a clinical case of diagnosis and treatment of steroid-dependent nephrotic syndrome in a 5-year-old child. The difficulties of treating this disease in outpatient and inpatient settings, the dynamics of the body's response to ongoing therapy are reflected. The need for nephrobiopsy to clarify the diagnosis and prescribe adequate therapy is shown. Timely diagnosis and pathogenetic therapy contribute to a favorable prognosis. The child was discharged in remission in a satisfactory condition.

Keywords: nephrotic syndrome, kidney disease in children, cytostatic therapy, nephrobiopsy.

Введение. Каждый год создаются новые протоколы лечения и ведения пациентов, но среди всех гломерулярных болезней нефротический синдром является самой распространенной патологией детского возраста и привлекает внимание исследователей в связи с большой распространенностью данного заболевания, часто прогрессирующим течением, ранней инвалидизацией и неблагоприятным прогнозом относительно развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности. Увеличивается число пациентов с прогрессирующим течением заболевания. Диагностика нефротического синдрома, своевременно начатая адекватная терапия улучшает прогноз и позволяет предупредить осложнения и прогрессирование поражения почек, но развившийся нефротический синдром склонен к частым рецидивам, устойчивости к проводимой терапии и неуклонному прогрессированию с инвалидизацией больного. На современном этапе развития

медицины остаются актуальными такие вопросы: как можно предупредить частые рецидивы болезни, и каким путем повысить эффективность лечения.

Нефротический синдром (НС) – состояние, характеризующееся генерализованными отеками, массивной протеинурией (выше 50 мг/кг/сут или выше 2,5 г/сут), гипоальбуминемией (менее 25 г/л), гиперлипидемией (холестерин выше 6,5 ммоль/л) [1, 3].

Заболеваемость первичным нефротическим синдромом составляет 1–7 случаев на 100 000 детского населения в год [7]. По данным А.Н. Цыгина [6], нефротический синдром наблюдается у 1 на 6000 детей.

Развитию НС способствуют такие факторы как вирусные инфекции, токсико-инфекционные процессы, аллергические заболевания, наследственная врожденная патология, болезни иммунной, метаболической и паразитарной природы.

Но НС может быть и генетически обусловлен. Выделены гены, дефект которых приводит к нарушению синтеза таких белков как нефрин, подоцин и др. В итоге, отсутствие белка или его дефект приводит к развитию НС.

В зависимости от ответа на стандартный курс терапии преднизолоном нефротический синдром принято делить на стероидчувствительный и стероидрезистентный [4].

Ведущий клинический признак НС – отеки – от умеренных до достигающих степени анасарки с водянкой полостей (асцит, гидроторакс, гидроперикард), что обычно и определяет основные жалобы больных. Отеки иногда развиваются постепенно, иногда быстро – в течение одного дня. При длительном существовании отеков кожа становится бледной, сухой, атрофичной, на ней появляются бледные полосы растяжения. Полосы растяжения образуются также в связи с длительной терапией кортикостероидами. Нефротические отеки рыхлые, легко перемещаются и оставляют ямку при надавливании пальцем. В период развития асцита состояние больного резко ухудшается: появляются поносы, вздутие живота, тошнота, рвота. При нарастании гидроторакса и гидроперикарда появляется одышка при физической нагрузке и в покое [2].

Для диагностики НС используют: клинический анализ крови (ускорение СОЭ), биохимические показатели крови (гипопротеинемия, гиперхолестеринемия, гипоальбунемия, гипер-альфа₂-глобулинемия), коагулограмму (повышение фибриногена, снижение антитромбина III), общий анализ мочи (протеинурия более 2,0–3,0 г/л), ультразвуковое исследование почек (увеличение объема почек, изменение структуры паренхимы).

Лечение начинают с диеты бессолевой, богатой калием. Длительное ограничение белка нецелесообразно. Оптимальным считается использование 1–1,5 г/кг/сут животного белка, что обычно не превышает 100 г в сутки.

Для лечения стероидчувствительного нефротического синдрома рекомендовано

назначение кортикостероидов: преднизолона и др.

Стандартный курс преднизолонотерапии – пероральный прием преднизолона: 2 мг/кг/день (60 мг/м²), максимальная доза – 60 мг/сутки непрерывно в течение 4-6 недель. Далее проводится терапия кортикостероидами в альтернирующем режиме: через день в дозе 2/3 от лечебной. Длительность составляет 4–6 недель. После завершения этого курса проводят постепенное снижение дозы по 10 мг/м² в 7–10 дней до полной отмены. Общая длительность терапии КС должна составлять 4–5 месяцев.

Несмотря на хороший первоначальный ответ на стероидную терапию, в 50% случаев нефротический синдром приобретает часто рецидивирующий, а в 25% – стероидзависимый характер.

Для поддержания ремиссии при часто рецидивирующем и стероидзависимом НС рекомендован прием минимальной дозы преднизолона, удерживающей ремиссию, в альтернирующем режиме. При неэффективности данной схемы рекомендован прием минимальной дозы преднизолона ежедневно в течение 6–12 и более мес.

При развитии побочных эффектов на фоне проводимой стероидной терапии рекомендовано проводить альтернативную иммуносупрессивную терапию. Наиболее эффективными считаются ингибиторы кальциневрина: циклоспорин А (ЦСА) или такролимус.

Циклоспорин А рекомендовано назначать в дозе 4–6 мг/кг/день. Начало терапии после достижения ремиссии в условиях приема КС при переходе на альтернирующий режим их приема. Контроль токсичности и достаточности дозы осуществляется оценкой уровня концентрации Циклоспорина в сыворотке крови. Длительность терапии не менее 2 лет.

Микофенолата мофетил используется при ЦСА-зависимости или ЦСА-токсичности. Препарат назначается в дозе 20–30 мг/кг, не более 2000 мг/сут в 2 приема. Длительность не менее 12 месяцев.

Материал и методы. Проведен разбор клинического случая диагностики и лечения ребенка 5 лет с стрероидзависимым нефротическим синдромом в Детской республиканской клинической больнице г. Саранска в 2021 году.

Результаты. Из анамнеза выяснено, что больному Л., 5 лет, ребенок от 1 беременности. Течение беременности на фоне токсикоза 1 триместра, острой респираторной вирусной инфекции, хламидиоза. Роды путем кесарева сечения. Закричал сразу. Масса тела при рождении 3550 г. Длина тела при рождении 54 см. Шкала Апгар 7/8 баллов. Наследственность: отягощена – у дяди по линии мамы мочекаменная болезнь.

В возрасте 2 лет были замечены: отечность лица и увеличение живота в объеме, госпитализирован в Рузаевскую районную больницу. Были выявлены: увеличение СОЭ до 25

мм/ч, протеинурия до 2,6 г/л, гиперхолестеринемия 9,6 ммоль/л, гипопротеинемия 45 г/л, гипоальбуминемия 18 г/л. По данным УЗИ: наличие свободной жидкости в брюшной полости, правосторонний гидроторакс.

Было назначено лечение: цефтриаксон 370 мг×2 р/д в/м, фуросемид однократно 18.05.18 г. 15 мг, спиронолактон 7 мг×2 р/д, преднизолон (доза и кратность не указана).

На 3-й день болезни поступил в Детскую республиканскую клиническую больницу с симптомокомплексом, характерным для полного нефротического синдрома: отечный синдром в виде отеков лица, век, передней брюшной стенки, голеней; перкуторно определяется свободная жидкость в брюшной полости, массивной протеинурией (3,19 г/л), гипоальбуминемией (18 г/л), гиперлипидемией (9,67 ммоль/л).

С учетом дебюта нефротического синдрома начата патогенетическая терапия глюкокортикостероидами (60 мг/м²/сут – 35 мг/сут), проводились инфузии альбумина (№4).

Отечный синдром купирован на 16-е сутки. На 21 день протеинурия уменьшилась до значений, близких к ремиссии нефротического синдрома (9.06.18 г. – 0,041 г/л – 0,078 г/сут). Однако, на 25 сутки (13.06.18 г.) появилась тенденция к увеличению протеинурии (0,372 г/л – 0,766 г/сут) с достижением значений до 4,7 г/л (23.06.18 г.).

Консультирован врачом нефрологического отделения ФГАУ МЗ РФ «Научный центр здоровья детей» Зробок О.И., рекомендовано проведение пульс-терапии метилпреднизолоном (30 мг/кг №3).

После инфузий метилпреднизолона протеинурия купирована до отрицательных значений в общем анализе и в суточной моче, с дальнейшим продолжением терапевтической дозы преднизолона до 8 недель с переходом на альтернирующий режим.

Выписан с диагнозом: Острый гломерулонефрит с нефротическим синдромом, активная стадия на фоне глюкокортикостероидной терапии. Подозрителен по неблагоприятному морфологическому варианту нефрита, вторичному генезу нефротического синдрома.

Амбулаторно был продолжен прием преднизолона в альтернирующем режиме с постепенным снижением дозы препарата.

В октябре 2018 г. при приеме преднизолона 2,5 мг/48 часов был диагностирован рецидив нефротического синдрома, проявляющийся протеинурией 6,7 г/л, (3,89 г/сутки), снижением содержания общего белка в крови до 52,3 г/л, альбумина до 30,9 г/л.

Купирование клинико-лабораторных проявлений НС было достигнуто на фоне преднизолона в дозе 35 мг/сутки (протеинурия исчезла на 10-е сутки).

В январе 2019 г. для верификации морфологического диагноза и с подозрением на стероидзависимость был госпитализирован в ФГАУ МЗ РФ «Научный центр здоровья детей»

с признаками активности нефротического синдрома (протеинурия 2 г/л, гипоальбуминемия до 25 г/л, гиперхолестеринемия до 6,26 ммоль/л) на дозе преднизолона 20 мг/48 часов (длительность курса стероидов на момент госпитализации 7,5 месяцев).

14.01.2019 г. проведена диагностическая нефробиопсия. При светооптической микроскопии биоптата почечной ткани выявлены признаки болезни минимальных изменений.

С целью освобождения от стероидной зависимости и индукции стойкой ремиссии болезни с 17.01.2019 г. начата терапия циклоспорином А в дозе 80 мг/сут (4,6 мг/кг/сут), с достижением терапевтической концентрации препарата в сыворотке крови (C_0 134 нг/мл, C_2 995,7 нг/мл). С нефропротективной целью к терапии добавлен эналаприл 2,5 мг/сут. В связи с сохраняющимися признаками активности болезни с 21.01.19 г. доза преднизолона была увеличена до терапевтической (с 20 мг до 35 мг).

Был выставлен диагноз: Идиопатический нефротический синдром, стероидзависимый вариант, стадия медикаментозной ремиссии (в условиях иммуносупрессивной терапии ЦсА), ограничение функции осмотического концентрирования. Хроническая болезнь почек I стадия. Морфологический диагноз (нефробиопсия от 14.01.21 г.): болезнь минимальных изменений.

На фоне терапии в условиях иммуносупрессивной терапии циклоспорином А в апреле 2019 г. возникла клинико-лабораторная ремиссия. Полностью были отменены кортикостероиды.

В январе 2021 г. на фоне иммуносупрессивной терапии ЦсА отмечался рецидив НС, купированный без назначения стероидов (эналаприл 1,25 мг/сутки, фраксипарин). Динамика показателей протеинурии и биохимического анализа крови отражена на рисунке 1.

В феврале 2021 г. была плановая госпитализация в ФГАУ МЗ РФ «Научный центр здоровья детей» для контроля динамики и коррекции дозы препаратов с 28.02.21 г. - 05.03.21 г. (длительность приема ЦсА 2 года). Рекомендовано продолжить терапию ЦсА 70 мг/сутки, эналаприл 1,25 мг/сутки.



Рис. 1. Динамика показателей протеинурии и биохимического анализа крови.

Вывод. У большинства пациентов детского возраста отмечается идиопатический НС, патоморфологической основой которого является болезнь минимальных изменений, дифференциально-диагностическим критерием которой является быстрая реакция на лечение преднизолоном. При развитии стероидзависимой и стероидрезистентной формы НС необходимо проведение нефробиопсии для верификации морфологического диагноза и коррекции терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амбулаторная нефрология / Под ред. А. А. Баранова, Т. В. Сергеевой. – М.: ПедиатрЪ, 2016. – 200 с.
2. Детская нефрология / Под ред. П. В. Шумилова, Э. К. Петросян, О. Л. Чугуновой. – М.: МЕДпресс-информ, 2018. – 430 с.
3. Нефротический синдром у детей: клинические рекомендации. – Союз педиатров России, 2016. – 31 с.
4. Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с нефротическим синдромом. – Союзом педиатров России, 2015. – 11 с.

5. Нефрология. Национальное руководство / Под ред. Н. А. Мухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 608 с.
6. Нефротический синдром. В кн.: Детская нефрология / Под ред. Э. Лойманна, А. Н. Цыгина, А. А. Саркисяна. – М.: Литерра, 2010. – С. 123–140.
7. Schijvens A.M. Pharmacology and pharmacogenetics of prednisone and prednisolone in patients with nephrotic syndrome // *Pediatr. Nephrol.* – 2019. – Vol. 34, No. 3. – P. 389-403.