

*LOGO*

# Дифференциальная диагностика нефротического синдрома

Орынбекулы Абдисабыр 779



**Нефротический синдром** – клинико-лабораторный симптомокомплекс, проявляющийся выраженной протеинурией (более 3,5 г/сутки), гипоальбуминемией и отеками. Частыми факультативными компонентами нефротического синдрома (но не обязательными) являются:

- гиперхолестеринемия, дислипопротеинемия;
- активация факторов коагуляции (гиперфибриногенемия);
- нарушение фосфорно-кальциевого обмена (гипокальциемия, гипокальциурия, остеопороз);
- иммунодепрессия.

# Диабетическая нефропатия

- При сахарном диабете может развиваться хронический гломерулонефрит, требующий, в отличие от диабетической нефропатии, терапии иммунодепрессантами, и если его не диагностировать, почечная функция может быть потеряна довольно быстро. Не всегда протеинурия у больного сахарным диабетом может быть проявлением диабетической нефропатии. В том случае, когда у больного имеется также диабетическая ретинопатия, вероятность того, что протеинурия выступает проявлением диабетической нефропатии, может быть высокой. Но при отсутствии диабетической ретинопатии возрастает удельный вес других причин протеинурии. При микроальбуминурии, соответствующей 1-й стадии диабетической нефропатии, в биоптате типичные изменения, характерные для диабетической нефропатии, встречаются примерно в 26% случаев. При протеинурии, соответствующей 2-й стадии диабетической нефропатии, в сочетании с ретинопатией риск обнаружения недиабетических патогистологических изменений составляет 15%. При отсутствии ретинопатии 31% всех случаев протеинурии обусловлен недиабетическими причинами (18% — хронический гломерулонефрит, 13% — норма). При хронической почечной недостаточности, соответствующей 3-й стадии диабетической нефропатии, гистологические изменения недиабетического генеза регистрируются в 6% случаев.

Заподозрить гломерулонефрит при сахарном диабете иногда можно:

при изменении мочевого осадка (появление эритроцитурии, лейкоцитурии);

при остром развитии нефротического синдрома;

при развитии нефротического синдрома в дебюте сахарного диабета 1-го типа или 2-го типа (последнее является дискутабельным);

при спонтанной ремиссии нефротического синдрома (при диабетической нефропатии наблюдается не чаще чем в 5-12% случаев, при хроническом гломерулонефрите — в 15-37% случаев).

# АМИЛОИДОЗ

- Первичный системный амилоидоз встречается в 20% случаев множественной миеломы. Распространенность амилоидоза составляет 8 случаев на 1 млн населения в год. Симптомы, помогающие заподозрить амилоидоз в виде макроглоссии и периорбитальной пурпуры, встречаются примерно в 20% случаев AL-амилоидоза. Амилоидоз является причиной 10% всех случаев нефротического синдрома. В половине случаев при амилоидозе наблюдается кардиомиопатия. По данным Gertz M. и соавт. (2004), нефротический синдром является наиболее частым клиническим проявлением амилоидоза.
- В настоящее время известно более 20 амилоидогенных белков.

Наследственный амилоидоз:

а) Транстиретиновый амилоидоз (семейная амилоидная полинейропатия Португальского типа).

Транстиретиновый амилоидоз наследуется по аутосомно-доминантному типу и развивается вследствие мутации гена транстиретина, локализуемого в 18-й хромосоме. Описано порядка 90 точечных мутаций транстиретина, большинство из которых являются амилоидогенными. В клинической картине наблюдается сенсомоторная и автономная нейропатия. Сенсорная нейропатия обычно поражает нижние конечности и проявляется парестезиями, дизестезиями. Иногда наблюдается синдром карпального туннеля. Моторная нейропатия обычно развивается позже. Свисающая стопа или кисть, мышечная слабость и атрофия служат проявлениями моторной нейропатии. Автономная нейропатия проявляется потерей веса тела, импотенцией, диареей, тошнотой, рвотой, сфинктерно-детрузорной диссинергией. Кардиомиопатия описана у одного ребенка, страдающего транстиретиновым амилоидозом, и является исключением из классического течения данной болезни. Поражение почек в виде амилоидоза почек проявляется протеинурией, реже — нефротическим синдромом с последующим развитием хронической почечной недостаточности. Микроальбуминурия в дебюте присутствует у 30% больных, на 3-5-м годах болезни — у 75% больных. Примерно у половины из них протеинурия прогрессирует, у 20% развивается хроническая почечная недостаточность.

б) Наследственный системный амилоидоз с нефропатией.

Наследуется по аутосомно-доминантному типу и проявляется поражением почек без признаков нейропатии. Известно три мутации, приводящие к его развитию: мутация гена лизоцима, аполипопротеина AI и α-цепи фибриногена A. Лизоцимовый амилоидоз протекает без нейропатии. Развивается в возрасте 20-40 лет и протекает с протеинурией, медленным прогрессированием ХПН. Характерны также гепатоспленомегалия и петехиальная сыпь. Амилоидоз желудочно-кишечного тракта протекает бессимптомно, редко приводя к изъязвлению и перфорациям (Нам/1аш Р., 2003). При аполипопротеин AI-амилоидозе наблюдаются абдоминальные проявления амилоидоза (гепатоспленомегалия), кардиомиопатия. Амилоидоз почек проявляется протеинурией, нефротическим синдромом, приводит к развитию ХПН. При α-цепи фибриногена A-амилоидозе прогрессирование ХПН с развитием терминальной стадии происходит на протяжении 4-8 лет. Нефротический синдром развивается постепенно при нарастании протеинурии.

# Нефротический синдром, вызванный лекарствами

- Описаны случаи развития нефротического синдрома на применение ряда лекарственных препаратов. В этом случае наблюдается поражение клубочков почек с формированием гломерулопатии. К числу лекарств, вызывающих нефротический синдром, относятся: изотретиноин — синтетический ретиноид, который применяется для лечения акне, рифампицин, вызывающий нефротический синдром, морфологическим эквивалентом которого является в ряде случаев липоидный нефроз, бифосфонаты, нестероидные противовоспалительные препараты, вызывающие развитие липоидного нефроза, мембранозного гломерулонефрита, зафирлукаст — селективный антагонист 1-го типа цистеинил-лейкотриенового рецептора, применяющийся в терапии бронхиальной астмы персис-тирующего течения. Описаны случаи нефротического синдрома в рамках синдрома Чарга-Стросса при применении монтелукаста. Случаи нефротического синдрома замечены при длительном употреблении метамизола натрия (анальгина), фенацетина, резерпина, препаратов золота и т.д. Также описаны случаи нефротического синдрома на антисептики типа хлоргексидина, карболовой кислоты. Как правило, эти случаи взаимосвязаны с лекарственными или иными токсическими воздействиями.

# Паранеопластическая нефропатия

- Паранеопластическая нефропатия является одной из важных причин развития нефротического синдрома. Удельный вес ее растет с возрастом пациента. В 43% (у 16 из 37 больных) при нефробиопсии выявляется амилоидоз, в 57% случаев (у 21 из 37 больных) — гломерулонефрит (Мухин Н.А. и соавт., 1986). Среди всех случаев амилоидоза при солидных опухолях 25-33% приходится на долю рака почки (3% всех случаев почечно-клеточной карциномы). Вовлечение почек в паранеопластический процесс наблюдается в 7-34% случаев. Предполагается, что в ряде случаев поражение почек в рамках паранеопластического синдрома имеет свои особенности, в том числе связанные с локализацией опухоли. По результатам исследования, проведенного Козловской Л.В. и соавт. (2002), выраженная протеинурия выявляется достоверно чаще у больных раком кишечника, чем у больных раком легкого, причем частота протеинурии нефротического уровня больных раком кишечника была в три раза выше, чем у больных раком легкого. Выраженная эритроцитурия наблюдалась почти исключительно у больных раком легкого. Однако то обстоятельство, что в основе паранеопластического синдрома лежит аутоиммунная реакция, позволяет предполагать, что такой зависимости может и не быть.

Для исключения паранеопластической нефропатии выполняется широкий диагностический поиск в виде обследования кишечника (фиброколоноскопия), органов мочеполовой сферы (УЗИ почек, мочевого пузыря, органов малого таза, простаты, осмотр гинеколога, уролога, анализ крови на простатспецифический антиген), молочных желез (пальпация, при подозрении на опухоль маммография и осмотр онколога), дыхательной системы (рентгенологическое исследование легких, анализ мокроты на Б К, при наличии бронхиальной обструкции — бронхоскопия), пищеварительного тракта (УЗИ органов брюшной полости, фиброгастродуоденоскопия) и т.д. Широкий диагностический опухолевый поиск является стандартным комплексом обследований, предпринимаемых у ранее не обследованного больного в возрасте старше 25 лет с впервые выявленным нефротическим синдромом.

# Инфекционные заболевания

- Нефротический синдром может развиваться при туберкулезе, сифилисе, малярии, лепре, мелиоидозе, боррелиозе, гепатолиенальной форме шистосомоза, а также хронических воспалительных заболеваниях костей (остеомиелит), легких (абсцесс легкого), печени (вирусные гепатиты) и других органов.
- В диагностике туберкулеза и сифилиса помогает обычно подробно собранная информация при беседе с больным, а также такие элементарные исследования, как флюорография и реакция Вассермана или ее аналоги, являющиеся скрининговыми тестами, проводимыми всем госпитализируемым пациентам. Однако и здесь бывают серьезные сложности. В частности реакция Вассермана может быть ложноположительной при таких патологических состояниях, как антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка, вирусный гепатит, сепсис и т.д. Отрицательный результат теста при наличии сифилиса также полностью не исключает болезнь и может наблюдаться в 10% случаев.

*При туберкулезе* нефротический синдром может быть обусловлен развитием амилоидоза почек, а также инфекционного нефрита. В первом случае речь идет о тяжелых легочных поражениях с развитием кавернозной или инфильтративной формы заболевания, во втором — о непосредственном инфекционном поражении почек, протекающем с обязательным наличием эритроцитурии и грубых органических поражений почек, заметных при ультразвуковом исследовании.

*Лепра* является хроническим гранулематозным заболеванием с мультисистемным поражением. В эндемичных регионах ее распространенность составляет менее 1 случая на 10 тыс. *Mycobacterium leprae* поражает кожу и периферическую нервную систему с развитием макрофагальных гранулематозных (лепроматозная лепра) и эпителиоидных поражений (туберкулоидная лепра). Поражения почек при лепре разнообразны и протекают по типу гломерулонефрита (мембранопролиферативного, мембранозного, мезангиопролиферативного), а также интерстициального нефрита и амилоидоза. Поражение по типу гломерулонефрита наблюдается в 24,5% случаев. Протеинурия чаще невысокая, однако в ряде случаев возрастает с развитием нефротического синдрома.

- Мелиоидоз развивается вследствие инфекции *Burkholderia pseudomallei*, который является грамотрицательной внутриклеточной бактерией. Эндемичной зоной распространения инфекции является Северо-Восточная Азия. Клиника представлена сепсисом, рефрактерным к терапии антибиотиками первой линии, с рецидивами болезни. Применение антибиотиков резерва позволяет снизить смертность с 50 до 35%. Поражение почек является характерной чертой мелиоидоза. В 30% случаев развивается ОПН, при морфологическом исследовании обнаруживают острый тубулярный некроз, интерстициальный нефрит и микроабсцессы. Описан также случай развития нефротического синдрома.
- Развитие нефротического синдрома при хронических воспалительных заболеваниях обусловлено формированием амилоидоза почек, реже — хронического гломерулонефрита. Поражение почек при вирусных гепатитах рассмотрено ранее.

# Тромбоз почечных вен, нижней полой вены

- Нефротический синдром при тромбозе нижней полой вены или почечных вен является частью клинической картины, включающей в себя гематурию, острую почечную недостаточность, боли во фланках и пояснице, кишечную непроходимость (при тромбозе нижней полой вены), отеки нижних конечностей и мошонки (при тромбозе нижней полой вены), острое варикоцеле. Нефротический синдром является острым. Продолжительность жизни пациента исчисляется часами или сутками (при тромбозе нижней полой вены).

# Нефропатия вследствие хронической сердечной недостаточности (застойная почка).

- Под застойной нефропатией следует понимать функциональные и органические изменения в паренхиме почки вследствие циркуляторной гипоксии, гипоперфузии и нейрогуморальной активации, обусловленной стойким снижением фракции выброса левого желудочка. Клиническими признаками застойной нефропатии являются микроальбуминурия, протеинурия, снижение СКФ, повышение креатинина крови. Указанные клинические проявления имеют волнообразное течение и по мере повышения фракции выброса вследствие медикаментозной или иной терапии наблюдается повышение СКФ и снижение протеинурии.

# Множественная миелома

- Множественная миелома есть проявление злокачественной пролиферации плазматических клеток. Клиническая миеломная болезнь проявляется патологическими переломами (в том числе компрессионные позвоночника), остеопорозом, оссалгиями, гиперкальциемией, анемией, повышенной восприимчивостью к инфекциям, кровотечениями, нефротическим синдромом и ХПН. Заподозрить миеломную болезнь у больных с НС можно у женщин старше 40 лет при резко увеличенном СОЭ, анемии, болях в костях, гиперкальциемии. Массивная протеинурия может не сопровождаться развитием нефротического синдрома, для этих больных характерен повышенный или нормальный общий белок плазмы крови, а также гипергаммаглобулинемия. Верификация диагноза. Подтвердить миеломную болезнь можно с помощью рентгенологического исследования плоских костей, иммуноэлектрофореза белков крови и мочи, стеральной пункции. При подозрении на миеломную болезнь нельзя проводить биопсию почки из-за опасности кровотечения.

## **Подострый инфекционный эндокардит.**

Подострый инфекционный эндокардит протекает с лихорадкой, лейкоцитозом, реже лейкопенией, анемией, повышением СОЭ, поражением сердца, реже почек. Варианты поражения почек при инфекционном эндокардите: инфаркт почки (выраженный болевой синдром, гематурия, ОПН), острый кортикальный некроз (ОПН), абсцессы почек, гломерулонефрит, амилоидоз (при хроническом течении), лекарственная нефропатия. НС развивается при гломерулонефрите, амилоидозе и лекарственном поражении. Для верификации диагноза необходимо проведение ЭхоКГ (при наличии лихорадки в сочетании с НС, либо шумов при аускультации) и бактериологического исследования крови.

# Системная красная волчанка

- Это наиболее частое заболевание из группы системных диффузных заболеваний соединительной ткани. В патологический процесс вовлекаются кожа, суставы, серозные оболочки, легкие, сердце, однако наибольшую опасность для жизни больного представляет поражение ЦНС и почек. Клинически поражение почек (волчаночный нефрит) выявляют у 50-70% больных. Пик заболеваемости приходится на 14-25 лет. СКВ у женщин детородного возраста развивается в 7-9 раз чаще, чем у мужчин. В настоящее время выявлен ряд факторов, способствующих развитию СКВ:
  - 1. Генетическая предрасположенность.
  - 2. Значительное преобладание среди больных СКВ женщин, что связывают с влиянием эстрогенов на развитие этого заболевания (всплеск заболеваемости во время беременности, после родов, в постменопаузальном периоде на заместительной гормональной терапии эстрогенами).
  - 3. Ультрафиолетовое излучение (дебют или обострение после инсоляции).
  - 4. Некоторые лекарственные средства (гидралазин, изониазид, метилдопа) и инфекции (в том числе вирусные).

Волчаночный нефрит, как правило, развивается в первые годы после начала СКВ, при высокой иммунологической активности, во время одного из обострений болезни. В этом случае чаще всего диагноз СКВ уже верифицирован и причина развития НС ясна. У 75% больных поражение почек развивается на фоне развернутой клинической картины болезни или при наличии 1 или 2 симптомов (чаще артралгии, эритема или полисерозит). В таких случаях именно присоединений признаков поражения почек позволяет поставить правильный диагноз. Однако волчаночный нефрит бывает и первым признаком болезни, предшествующим её экстраренальным проявлениям. Это «нефритическая» маска СКВ, протекающая с НС, который может у части больных рецидивировать в течение нескольких лет, до развития системных проявлений. Необходимо заподозрить волчаночный нефрит с НС когда:

1. Появление НС у женщин молодого возраста;
2. Имеются провоцирующие факторы в виде инсоляции, беременности, приема эстрогенов, генетической предрасположенности;
3. Выявляются экстраренальные симптомы (эритема лица, дискоидная сыпь, фоточувствительность, хейлит, язвы полости рта, артропатия, серозиты, судороги, психозы);
4. Наблюдается быстрое нарастание азотистых шлаков и высокая активность нефротического или нефритического синдромом (быстропрогрессирующий нефрит);
5. Сочетается с АГ и гематурией;
6. В анализах крови выявляется анемия, лейкопения с лимфопенией, тромбоцитопения, резкое повышение СОЭ;

# Верификация диагноза

При наличии даже одного из вышеперечисленных симптомов у больных с НС в обязательном порядке необходимо взять кровь на LE-клетки, АТ к ДНК, антинуклеарный фактор, АТ к Sm-Ar, антифосфолипидные АТ. Биопсия почки проводится для определения морфологического варианта и выбора адекватной терапии, оценки прогноза заболевания.