**Нефротический синдром**

Нефротический синдром – сочетание следующих четырех признаков: отеков, высокой протеинурии (больше 15 г. в сутки), гипопротеинемии (ниже -106 г./л) и диспротеинемии (альбуминов меньше 53%; А/Г коэффициент ниже 1,2), гиперлипидемии. Отсутствие одного-двух признаков квалифицируется как неполный (редуцированный) нефротический синдром.

Нефротический синдром наблюдается у 19–50% больных с заболеваниями почек. Среди взрослых (чаще в возрасте 35–40 лет) встречается в два раза реже, чем среди детей. Однако описаны случаи нефротического синдрома в пожилом и даже в старческом возрасте. До 30 лет нефротический синдром чаще наблюдается среди женщин, а после 30 – среди мужчин.

Этиология. В настоящее время известно около 40 заболеваний, которые могут вызвать нефротический синдром, но наиболее часто это первичные заболевания почек (острый, подострый и хронический гломерулонефрит, первичный амилоидоз, нефро-патия беременных, гипернефрома) и ряд заболеваний, при которых почки вовлекаются в патологический процесс вторично (системная красная волчанка, ревматодный артрит, болезнь Шенлейна – Геноха, диабет, вторичный амилоидоз, миеломная болезнь, тромбоз почечных вен, слипчивый перикардит, тяжелая недостаточность сердца, лекарственная аллергия). Нефротический синдром может быть также проявлением наследственного заболевания и наблюдаться у нескольких членов одной семьи. Выделяют также первичный (идиопатический) синдром, причину которого установить не удается (в прошлом он был известен под названием «липоидный нефроз»).

Πатоморфология. Макроскопически почки увеличены в объеме, бледно-серого цвета, капсула снимается легко, поверхность гладкая. Гистологическая картина определяется основным заболеванием. Однако имеется ряд морфологических признаков, общих для нефротического синдрома различной этиологии, а также для идиопатического варианта его. Наиболее ранние и выраженные изменения обнаруживают при электронной микроскопии в подоцитах и базальной мембране капилляров клубочков. Последняя как бы «изъедена молью», так как в ней утолщенные участки, обусловленные отложением депозитов (в частности, комплексов антиген–антитело), чередуются с более тонкими. Подоциты набухают, вакуолизируются, несколько их ножек сливаются в одну, в результате чего образуются оголенные участки базальной мембраны. Это ведет к повышению проницаемости, а значит, и к увеличению количества белка в клубочковом фильтрате (максимальные изменения в биоптатах обнаруживают при наиболее выраженной протеинурии). Изменения в канальцах (главным образом проксимальных) выражаются в белковой и жировой дистрофии и являются вторичными, обусловленными перегрузкой их клеток большим количеством реабсорбированного белка, липидов, солей. Эта перегрузка приводит в конце концов к истощению ферментных систем, осуществляющих ре-абсорбцию белка, и повреждению эпителия канальцев.

Патогенез. Несмотря на разнообразие причин, в патогенезе нефротического синдрома можно отметить некоторые общие черты. Несомненное значение имеют иммунные механизмы. В эксперименте у животных этот синдром вызывается введением больших доз нефротоксической сыворотки; кроме того, он часто развивается у лиц, склонных к аллергическим реакциям, страдающих заболеваниями иммунного генеза (диффузными болезнями соединительной ткани, лекарственной аллергией и др.). В последнее время придают значение также метаболическим нарушениям, в частности повышению протеолитической активности в тканях почек, повреждению ферментных систем эпителиальных клеток капиллярных петель клубочков, что, в свою очередь, ведет к нарушению синтеза вещества базальной мембраны и изменению ее структуры. Причиной высокой протеинурии при нефротическом синдроме является повышенная фильтрация белка через клубочковый фильтр, проницаемость которого в результате описанных выше морфологических изменений значительно возрастает. Известное значение имеет относительная слабость канальцевых механизмов реабсорбции белка и резорбционная недостаточность лимфокапиллярной системы почки, наступающие в результате их перенапряжения.

Гипопротеинемия возникает главным образом в результате высокой протеинурии (7 г/сутки и выше). Кроме того, имеют значение потеря белка через слизистую оболочку кишок (экссудативная энтеропатия), усиление катаболизма белка при одновременном нарушении синтеза его в основном за счет снижения кишечной адсорбции аминокислот и аминацидурии, а также уменьшения активности некоторых ферментов печени. Гипопротеинемия сочетается с диспротеинемией, которая выражается в гипоальбуминемии при одновременном повышении (Х2-, β-, иногда *у –* глобулинов, а также фибриногена. Это объясняется тем, что с мочой и через пищевой канал происходит потеря преимущественно мелкодисперсных фракций сывороточного белка. Кроме того, в печени снижается синтез альбуминов.

Гиперлипидемия при нефротическом синдроме характеризуется повышением уровня триглицеридов, холестерина и фосфолипидов. Ее объясняют нарушением белкового обмена, так как липиды сыворотки крови связаны со специфическими белками. Однако в последнее время появились данные, свидетельствующие о непосредственной роли почек в регуляции липидного обмена.

Отеки обусловлены рядом причин и прежде всего гипо- и диспротеинемией, в результате которых происходит снижение онкотического давления сыворотки крови и выход части жидкости из внутрисосудистого во внесосудистое пространство, чему способствуют также повышение проницаемости капилляров и увеличение гидрофильности тканевых коллоидов. Это приводит к уменьшению объема циркулирующей крови, что влечет за собой повышенное образование и выделение альдостерона надпочечниками. Последний способствует повышению реабсорбции натрия в почечных канальцах, в результате чего увеличивается осмотическое давление внеклеточной жидкости. В ответ повышается выделение антидиуретического гормона (вазопрессина), который усиливает реабсорбцию воды в почках. Механизм образования отека при нефротическом синдроме представлен на рис. 55.

Клиника. Основным клиническим симптомом нефротического синдрома являются отеки, которым свойственны все характерные черты почечных отеков. Развитие их может быть внезапным или постепенным; степень выраженности различная: от скрытых, обнаруживаемых лишь при систематическом взвешивании, до весьма распространенных и значительных (анасарка, наличие транссудата в полостях). Сравнительно часто наблюдается незначительное или умеренное увеличение печени. Ввиду снижения неспецифической и специфической иммунной реактивности больные нефротическим синдромом склонны к инфекционным осложнениям: острым респираторным заболеваниям, пневмонии, пиодермии, фурункулезу, роже, сепсису, туберкулезу, дисбактериозу (в частности, кандидозу). Тяжелым осложнением является гематогенный перитонит, который в настоящее время встречается редко.

Протеинурия колеблется от 3,5 до 20, иногда даже до 40–50 г./сутки. При электрофорезе белков мочи определяется преобладание альбуминов, глобулиновые фракции отсутствуют или их количество небольшое. Протеинурия большей частью селективная, т.е. отношение процентного содержания альбуминов в моче к процентному содержанию их в плазме больше 2. Общий белок сыворотки крови может снижаться до 40–30 г./л, количество альбуминов – ниже 435 мкмоль/л (норма 624), А/Г коэффициент ниже 1,2, уровень холестерина крови может достигать 26 ммоль/л и более. Концентрация натрия в сыворотке крови обычно в норме, тогда как экскреция его (а также хлора н кальция) снижена. Активность холинэстеразы, фруктозобисфосфат-альдолазы, аспартатаминотрансферазы в крови повышается, а щелочной фосфатазы и аланин-аминотрансферазы остается нормальной. Со стороны свертывающей системы крови наблюдается тенденция к гиперкоагуляции, снижению фибринолитической активности, что обусловливает склонность к тромбозу вен. Содержание остаточного азота, мочевины может быть увеличено, что связано или с повышенным катаболизмом белков, или с обострением основного заболевания (в последнем случае повышается креатинемия, снижается клубочковая фильтрация). СОЭ высокая, наблюдается незначительная анемия, связанная, видимо, с большой потерей трансферрина. Относительная плотность мочи высокая. В осадке много цилиндров, клеток жироперерожденного эпителия, двоякопреломляющих липидов. Наблюдающаяся иногда лейкоцитурия чаще не связана с присоединением вторичной инфекции. Количество эритроцитов в осадке мочи зависит от характера основного заболевания.

Течение нефротического синдрома различно. Иногда он протекает остро и заканчивается полным выздоровлением (при остром гломерулонефрите), иногда прогрессирует с развитием недостаточности почек (при подостром злокачественном нефрите, амилоидозе, хроническом гломерулонефрите, диабетическом гломерулосклерозе), иногда течет длительно волнообразно – со сменой обострений и ремиссий (при хроническом гломерулонефрите, системной красной волчанке). В последнем случае выраженность обострений и продолжительность ремиссий у каждого больного различна; прогноз чаще благоприятный, но иногда возможно развитие недостаточности почек.

Ниже приводятся особенности семиотики и диагностики нефротического синдрома, обусловленного различными заболеваниями.

*Гломерулонефрит* является наиболее частой причиной нефротического синдрома (76,5% случаев, по Зарре, 1971). При остром гломерулонефрите наблюдается единичная атака его, заканчивающаяся, как правило, выздоровлением. При подостром злокачественном (экстракапиллярном) нефрите течение непрерывно прогрессирующее, быстрое, при хроническом – или прогрессирующее (обычно медленное), или волнообразное. В последнем случае часто наблюдается редуцированный характер синдрома с нерезко выраженными отеками, отсутствием гипопротеинемии. Дифференциальная диагностика базируется на данных анамнеза и клинической картине заболевания. В сомнительных случаях показана биопсия почки.

При *амилоидозе,* второй по частоте причине нефротического синдрома среди взрослых (9,4% всех случаев), последний наблюдается у 60% больных. Чаще развивается медленно, исподволь, реже – остро после интеркуррентных инфекций, оперативных вмешательств, травм, охлаждения, лекарственных воздействий, вакцинации, а также в связи с обострением основного заболевания. Нефротический синдром может быть первым проявлением амилоидоза в том случае, если в начальном (скрытом) периоде исследование мочи не производилось. Диагноз базируется на клинической картине и данных лабораторно-инструментальных исследований (см. «Амилоидоз почек»), включая биопсию края десны, слизистой оболочки сигмовидной кишки, подкожной клетчатки передней брюшной стенки и в случае надобности – и почки. Если в качестве причины нефротического синдрома заподозрена *гипернефрома* (наличие выраженной гематурии, прощупываемой опухоли, метастазов и других симптомов), должно быть проведено тщательное урологическое исследование.

Нефротический синдром встречается в 10–30% случаев *системной красной волчанки* и чаще наблюдается у женщин молодого возраста. Иногда он может быть начальным проявлением волчанки. В этом случае распознавание его особенно трудно. Нефротический синдром при системной красной волчанке имеет некоторые особенности: раннее присоединение гипертензии и быстрое развитие недостаточности почек, относительно невысокая гиперхолестеринемия, преобладание в моче а2- и γ-глобулинов, выраженность анемии и лейкопении. Важное значение имеет наличие других симптомов системной красной волчанки: кожных проявлений, артралгии, кардита, пневмонита, лимфа-денопатии, поражений центральной нервной системы, лихорадки, а также клеток Харгрейвса и антител к ДНК в крови и т.д. В сомнительных случаях прибегают к биопсии почки (диагностическое значение имеет наличие в биоптате «проволочных петель» и гематоксилиновых телец).

*Ревматоидный артрит,* сопровождающийся гломерулонефритом и особенно амилоидозом почек, может протекать с нефротическим синдромом, не имеющим каких-либо специфических особенностей.

*Узелковый периартериит* является наиболее редкой причиной нефротического синдрома в группе диффузных поражений соединительной ткани. Его течение наряду с другими признаками основного заболевания (приступами бронхиальной астмы, гипертензией, полиневритом, зозинофилией, повышением температуры тела, болью ε мышцах и т.д.) характеризуется частым тромбированием сосудов почек и быстрым развитием их недостаточности.

*Системная склеродермия* сопровождается нефротическим синдромом лишь в случаях острой «склеродермической почки», протекающей по типу подострого злокачественного нефрита с очень быстро развивающейся недостаточностью почек, являющейся основной причиной смерти больных.

*Геморрагический заскулит* при хроническом течении может привести к развитию диффузного гломерулонефрита, протекающего иногда по нефротическому варианту.

*Лекарственный нефротический синдром* (лекарственный нефроз) возможен при применении противосудорожных средств (триметина), противодиабетических препаратов (бутамида), пеницилламина, препаратов золота и других тяжелых металлов, пахикарпина, препаратов змеиного и пчелиного ядов.

Развитию нефротического синдрома предшествуют неопределенные жалобы на общую слабость, боль в конечностях и пояснице, незначительные преходящие отеки. Нефротический синдром развивается в разные сроки после приема лекарственных средств, чаше через несколько недель или месяцев. Характерны острое начало, определенный вид и локализация отеков – напряженные, располагающиеся главным образом вокруг глаз, в крестцовой области и на голенях. В отдельных случаях (при применении солей тяжелых металлов и противоэпилептических средств) на фоне нефротического синдрома возникает гипертензия и развивается недостаточность почек.

Исход лекарственного нефроза в большинстве случаев благоприятен при условии немедленной отмены лекарственных средств, явившихся его причиной. Диагностика при наличии соответствующего анамнеза и особенностей течения не вызывает особых трудностей.

*Сахарный диабет* во многих случаях приводит к развитию диабетического гломерулосклероза, вторая стадия которого проявляется в той или иной степени выраженным нефритическим синдромом. Существует мнение, что у лиц молодого возраста нефротический синдром, обусловленный диабетическим гломерулосклерозом, более выражен и чаще встречается, чем у пожилых. Нефротический синдром обычно сопровождается гипертензией, снижением либо исчезновением гликозурии и снижением гипергликемии. Как правило, диагностика его при наличии у больного других диабетических микроангиопатий (ретинопатии, ангиопатии нижних конечностей) не представляет затруднений. Следует помнить о возможности сочетания нефротического синдрома, обусловленного диабетическим гломерулосклерозом, с другими заболеваниями почек (чаще с пиелонефритом, почечно-каменной болезнью, редко – с гломерулонефритом).

*Тромбоз почечных вен* приводит к развитию нефротического синдрома как при односторонней, так и двусторонней локализации. Своевременная диагностика тромбоза почечных вен определяет успех лечения. В пользу указанной этиологии свидетельствует наличие при нефротическом синдроме флебита и тромбофлебита различной локализации. Описаны случаи тромбоза вен почки после травмы поясничной области. Нефротический синдром при остром тромбозе характеризуется бурным началом, сопровождается болью в пояснице, гематурией, иногда гипертензией. Возможно и постепенное развитие нефротического синдрома, чему способствует, в частности, терапия антикоагулянтами. Диагноз острого тромбоза вен почек при наличии флебита различной локализации (вен конечностей, таза и т.д.) не представляет трудностей. При медленном развитии тромбоза вен установить причину развивающегося при этом нефротического синдрома часто очень сложно. В таких случаях приходится дифференцировать тромбоз вен почки с нефротическим синдромом при гломерулонефрите, амилоидозе. Трудности представляют также случаи, в которых тромбоз почечных вен появляется до развития тромбофлебита другой локализации.

Из заболеваний кроветворной системы наиболее часто нефротический синдром развивается при лимфогранулематозе и миеломной болезни. Особенностью нефротического синдрома при *лимфогранулематозе* является его обратное развитие при успешном лечении основного заболевания. Диагностика основывается на обнаружении симптомов основного заболевания (увеличение и изменение лимфатических узлов и селезенки, гиперлейкоцитоз, лихорадка, зуд, данные биопсии лимфатического узла и т.д.).

Распознавание нефротического синдрома при *миеломной болезни* трудно лишь в том случае, если он является первым и (или) основным. а тем более единственным проявлением ее. В таких случаях нужно дифференцировать его с другими заболеваниями, также протекающими с нефротическим синдромом (особенно с первично-хроническим гломерулонефритом, амилоидозом и нефропатией при диффузных болезнях соединительной ткани). Наличие «миеломной почки» следует заподозрить во всех случаях нефротического синдрома неясной этиологии (отсутствие в анамнезе ангины, острого гломерулонефрита, заболеваний, ведущих к развитию амилоидоза и т.д.), появляющегося у людей пожилого возраста и не сопровождающегося гематурией, гипертензией при наличии высокой СОЭ, гиперкальциемии, значительной анемии, которая не может быть объяснена нарушением функции почек. В подобных случаях необходимо произвести электрофоретическое исследование белков крови и мочи, при котором в случае миеломной болезни наряду с гиперпротеинемией обнарживаются патологические белки – парапротеины, которые на электрофореграмме (на крахмальном геле или на агаре) образуют хорошо выраженный пик в области α2, β- или между α и β-глобулинами. На уропротеинограмме глобулины преобладают над альбуминами, имеются парапротеины. При нагревании мочи на водяной бане в 30–50% случаев обнаруживается белок Бенс-Джонса. Кроме того, производят рентгенологическое исследование костей. Если и после этого диагноз остается неясным, прибегают к пункции костного мозга, которая в большинстве случаев решает вопрос.