

# Трудности диагностики врожденного нефротического синдрома

Г.А. Маковецкая, Л.И. Мазур, Н.И. Куликова, Л.С. Исаева, Ю.Ю. Базранова, В.А. Болтовский, Е.В. Ратникова, Л.В. Малышева, Г.И. Шифрин

Самарский государственный медицинский университет,  
Самарская областная клиническая больница им. М.И. Калинина, г. Самара

## Diagnostic difficulties of congenital nephrotic syndrome

G.A. Makovetskaya, L.I. Mazur, N.I. Kulikova, L.S. Isaeva, J.J. Bazranova,  
V.A. Boltovsky, E.V. Ratnikova, L.V. Malysheva, G.I. Shifrin

*Ключевые слова: кистозная дисплазия, врожденный нефротический синдром, внутриутробная инфекция, иммунодефицит, гипотиреоз.*

Врожденный нефротический синдром (ВНС) развивается в первые 3 мес. жизни, представляет собой клинически и морфологически неоднородную группу заболеваний, может быть первичным и вторичным [6].

По мнению Л.П. Рой (L.P. Roy) [5], существуют 2 четко отличающиеся формы – финский тип и диффузный мезангиальный склероз. Учитывая массивную потерю белка, прогноз в обоих случаях неблагоприятный. В то же время имеются заболевания «со сходным течением» и отличающимся прогнозом. Состояние некоторых пациентов на протяжении многих лет остается удовлетворительным. В связи с многообразием причин ВНС имеются определенные дифференциально-диагностические трудности его верификации.

Цель сообщения – обобщить наш опыт в наблюдении детей с ВНС. В течение последних лет мы наблюдали 4 детей, у которых развитие типичного симптомокомплекса нефротического синдрома различной природы отмечено с первых недель и месяцев жизни (табл.).

### Клиническое наблюдение 1

Мальчик с врожденным сифилисом, умер в возрасте семи дней. Родился недоношенным с массой тела 1800 г от второй беременности (первая закончилась выкидышем). Сразу после рождения переведен в отделение реанимации новорожденных с диагнозом внутриутробной инфекции (врожденный сифилис), с тяжелыми полиорганными нарушениями со стороны центральной нервной системы, печени, почек. Наблюдались выраженные отеки, желтушность кожных покровов, сморщенное лицо, гепатоспленомегалия, анемия, протеинурия. Из анамнеза известно, что восемнадцатилетняя мать больна сифилисом (заражение произошло примерно на пятом месяце беременности). Не лечилась. Семья неполная, асоциальная. Исследование патологической гипертрофированной плаценты обнаружило признаки внутриутробного инфицирования, закрытые просветы сосудов, гиперплазию соединительной ткани. Серологические пробы крови в отношении сифилиса у новорожденных в первые дни жизни не имеют большого диагностического значения, тем не менее у наблюдаемого ребенка они были положительными и выше, чем у матери. С учетом положительных тестов на сифилис у матери и ребенка, анамнеза, клиники генерализованной инфекции у ребенка был выставлен диагноз – врожденный сифилис, врожденный нефротический синдром. Другие формы

Таблица

Наблюдаемые дети с врожденным нефротическим синдромом

№	Пациент	Взят под наблюдение	Длительность наблюдения, исход	Особенности случая
1	Мальчик Н.	С рождения	7 дней. Летальный исход	Врожденный сифилис
2	Мальчик М.	С рождения	4 мес. Летальный исход	Врожденная микрокистозная гипопластическая дисплазия почек в сочетании с комбинированным иммунодефицитом
3	Девочка И.	С рождения	2 года. Продолжает наблюдаться	Врожденный гипотиреоз в ассоциации с цитомегаловирусной инфекцией
4	Девочка В.	С 3 мес.	8 лет. Продолжает наблюдаться	Мезангио пролиферативный гломерулонефрит

внутриутробных инфекций, а также гемолитическая болезнь новорожденного были исключены в процессе проведения дифференциального диагноза. Проводимая интенсивная и специфическая терапия эффекта не дала. На аутопсии в печени – очаги некроза, мезангиальная пролиферация в почках. Известно, что клиническая картина врожденного сифилиса может варьировать от бессимптомного течения до тяжелого полиорганного поражения [1]. Последнее наблюдалось у нашего пациента.

## Клиническое наблюдение 2

Мальчик М. – погиб в возрасте 4 мес. вследствие быстрого нарастания почечной недостаточности. В отделение реанимации Областной клинической больницы поступил с выраженными явлениями интоксикации, распространенными отеками. Обращали внимание беспокойство, плохой аппетит, олигоанурия. Из анамнеза жизни известно, что ребенок от первой беременности, роды в 38 нед., масса тела 2700 г. Во время беременности мать страдала хронической фетоплацентарной недостаточностью, гестозом. Отец ребенка работал на вредном производстве – в лакокрасочном цехе, был здоров. Наследственность не отягощена.

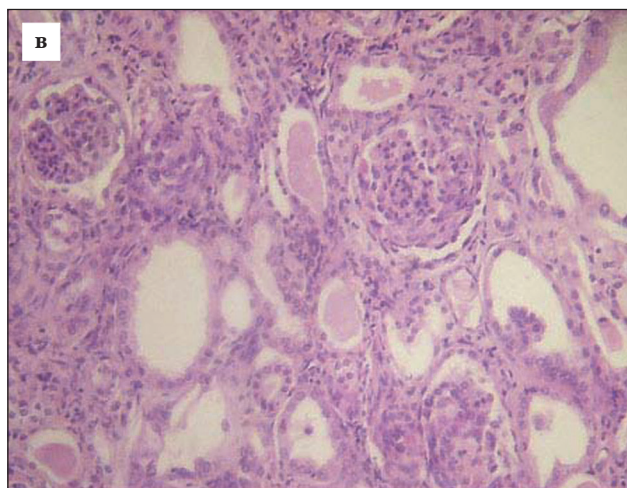
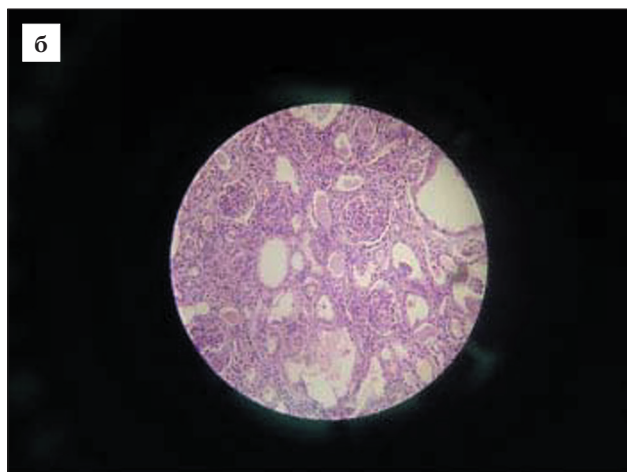
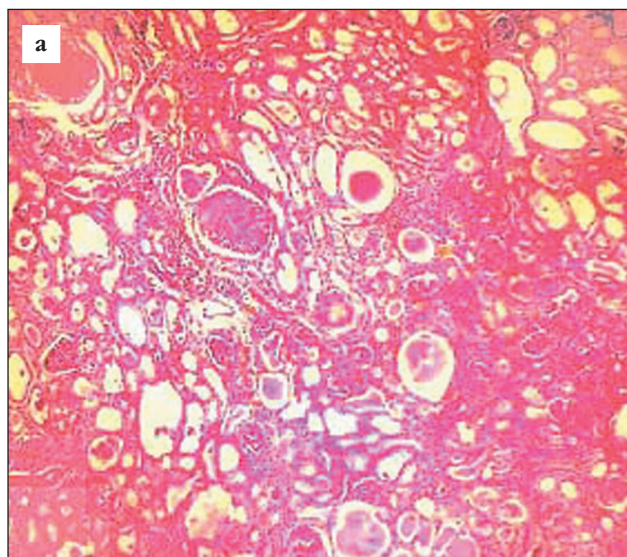
Сразу после выписки из родильного дома на 6-й день жизни появились отеки, первоначально на лице. Обнаружена протеинурия до 3,3 г/л. Ребенок лечился по месту жительства в ЦРБ, а затем в возрасте 4 мес. был переведен в Областную клиническую больницу. Состояние тяжелое, обусловленное анасаркой, интоксикацией. В анализах крови креатинин – 207 мкмоль/л, мочевина – 19,5 ммоль/л, холестерин сыворотки – 12 ммоль/л, СОЭ – 40 мм/ч, гипо- и диспротеинемия, метаболический ацидоз. Лечился с применением глюкокортикоидов, гепарина, курантила, дезинтоксикационной терапии, переливался альбумин. Состояние продолжало ухудшаться, и ребенок погиб.

Очевидно, что в данном случае имели место ВНС, почечная недостаточность. По данным УЗИ почек предполагалось наличие гипопластической дисплазии почек.

Известно, что конкретный диагноз всегда является итогом проводимого клиницистом «взвешивания» каждого симптома с точки зрения его соответствия известным нозологическим формам [3].

В данной ситуации, прежде всего, были исключены врожденные инфекции, поликистоз почек, тромбоз почечных вен. Безусловно, тщательно анализировалась возможность развития ВНС финского типа, чаще всего регистрирующегося в Северо-Западном регионе России. Это аутосомно-рецессивное заболевание. Предполагается, что ген локализован на 19-й хромосоме. При морфологическом исследовании обнаруживают микрокисты преимущественно проксимальных канальцев в кортико-медуллярной зоне и признаки незрелости клубочков.

В нашем случае на аутопсии также обнаружена врожденная патология развития – кистозная дисплазия почек с атрофией паренхимы. На рис. 1, а, б, в представлена картина почек погибшего ребенка. Ткань почек состояла из следующих структур: примитивных и неправильно сформированных клубочков с явлениями гипоплазии и склероза, множественных канальцевых кист различной величины и формы. Строма представлена незрелой соединительной тканью с выраженной круглоклеточной инфильтрацией. Эти изменения сочетались с комбинированным иммунодефицитом: отсутствием лимфоцитов и дисплазией тимуса, гипоплазией лимфоидной ткани (рис. 2), что явилось находкой при патолого-анатомическом исследовании иммунной системы. Морфологическая картина в почках ребенка с ВНС была близка к той, которая описана при ВНС финского типа. Однако, несмотря на сходство морфологической картины с



**Рис. 1. Данные аутопсии почек ребенка М. (4 мес.). Светооптическое исследование, окраска гематоксилин-эозином. Представлены примитивные и неправильно сформированные клубочки с явлениями гипоплазии и склероза. Множественные канальцевые кисты различной величины и формы. Незрелая соединительная ткань с выраженной круглоклеточной пролиферацией. а –  $\times 200$ , б –  $\times 300$ , в –  $\times 400$**

финским типом нефротического синдрома, в литературе нам не встречалось описание этого варианта ВНС в сочетании с комбинированным иммунодефицитом. Возможно, наше наблюдение дополняет классификацию ВНС у детей. Интерес представлял и тот факт, что обычно кистозная дисплазия почек не проявляется у новорожденных и детей первых месяцев жизни. Она является причиной хронической почечной недостаточности, развивающейся в дошкольном возрасте. В нашем случае почечная недостаточность сформировалась к четырем месяцам жизни.

### Клиническое наблюдение 3

Девочка (2 года) – продолжает находиться под наблюдением в нефрологическом центре, куда поступила в 3 мес. с жалобами на распространенные отеки, наличие белка в моче – 4,95 г/л, а также на нарастание массы тела и отставание в нервно-психическом развитии в перинатальном и неонатальном периодах. Больна с рождения. Родилась в срок от 2-й беременности (1-я – выкидыш), протекавшей с гестозом, гепатозом, холецистопатией, угрозой прерывания беременности; родилась с массой тела 3600 г. Грудное вскармливание до полутора месяцев. В неонатальном периоде по клиническим признакам и нейросонографии диагностированы перинатальная энцефалопатия смешанного генеза, вегетовисцеральный синдром, внутриутробная инфекция. Нейросонография обнаружила экзогенные включения в ткани мозга, незрелость мозговых структур. Скрининг-тест на гипотиреоз обнаружил повышение тиреотропного гормона, что позволило предположить наличие врожденного гипотиреоза и назначить L-тироксин. По данным УЗИ почек обнаружена нефромегалия, выраженные диффузные изменения экзогенности паренхимы, что сохраняется при последующих наблюдениях. Отмечены также гепатоспленомегалия, анемия, стул до 6–8

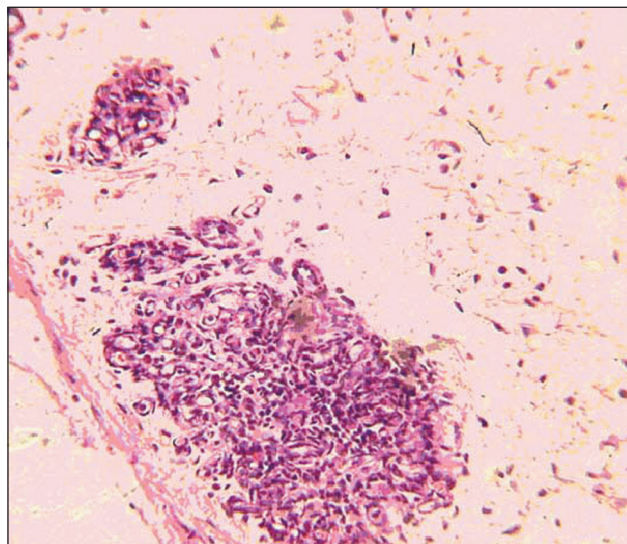


Рис. 2. Данные аутопсии тимуса ребенка М. (4 мес.). Светооптическое исследование, окраска гематоксилин-эозином.  $\times 400$

раз. Одной из главных метаболических особенностей было наличие тяжелой степени гипопротеинемии и гипоальбуминемии, нарастание гиперлипидемии (рис. 3–6).

В процессе проведения дифференциального диагноза были исключены врожденный поликистоз, нефробластома, врожденный сифилис, герпетическая инфекция, токсоплазмоз, ВИЧ-инфекция, HBs-вирусная инфекция. В моче были обнаружены цитомегаловирусы, в крови – анти-ЦМВ-антитела. В 3 мес. титр IgG к цитомегаловирусу составил 1:100 (что можно

#### Выраженная гипоплазия лимфоидной ткани тимуса:

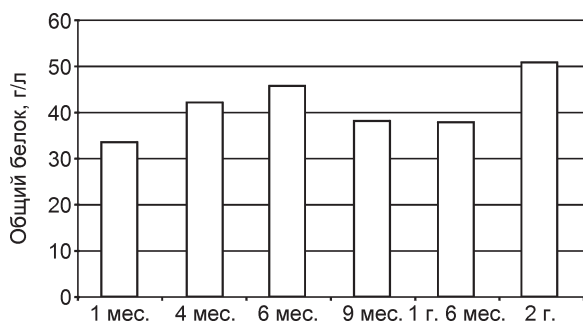


Рис. 3. Динамика общего белка сыворотки крови в процессе лечения ребенка 2 лет

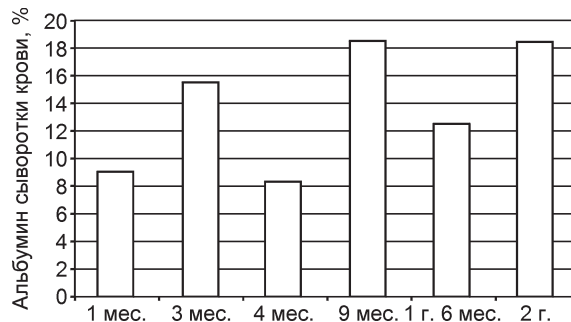


Рис. 4. Динамика альбумина сыворотки крови в процессе лечения ребенка 2 лет

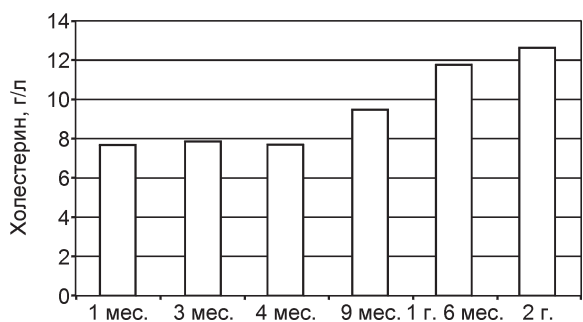


Рис. 5. Динамика липидов сыворотки крови в процессе лечения ребенка 2 лет

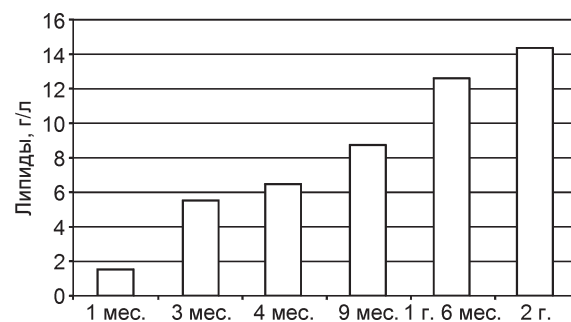


Рис. 6. Динамика холестерина сыворотки крови в процессе лечения ребенка 2 лет

объяснить гипопропротеинемией и нарушениями белково-синтетической функции печени). У матери титр IgG был равен 1:1600 (к сожалению, во время беременности женщина на внутриутробные инфекции не обследовалась).

Таким образом, у ребенка диагностирован ВНС, ассоциированный с гипотиреозом и цитомегаловирусной инфекцией. При цитомегаловирусной инфекции отмечали поражение почек в виде изолированной протеинурии, неполного или полного нефротического синдрома с гематурией, лейкоцитурией, с прогрессированием в хроническую почечную недостаточность [6]. Нефротический синдром при цитомегаловирусной инфекции у нашей пациентки сочетался с поражением мозга, кишечника, печени. Создавался «порочный круг»: длительный отечный синдром, потеря белка поддерживали функциональную недостаточность щитовидной железы (что подтверждалось исследованиями  $T_3$ ,  $T_4$ , ТТГ).

Ребенку проводилось лечение в 3 направлениях: заместительная терапия L-тироксином; специфическое лечение цитомегаловирусной инфекции (противовирусное и иммуномодулирующее); трехкомпонентная, а затем и четырехкомпонентная схема терапии нефротического синдрома по протоколу. Переливались альбумин, плазма. В настоящее время ребенку полтора года. Находится под наблюдением врачей нефрологического центра. Полной клинико-лабораторной ремиссии не получено. Сохраняется умеренная протеинурия, несколько улучшились метаболические показатели, исчезли отеки, функция почек сохранена. Имеется умеренная задержка нервно-психического развития. Планируется проведение биопсии почек для уточнения морфологического характера изменений.

#### Клиническое наблюдение 4

Девочка Б. (8 лет) – до настоящего времени наблюдается в нефрологическом центре в связи с развитием с первых месяцев жизни клиники нефротического синдрома. Неоднократно лечилась с применением трех- и четырехкомпонентных схем лечения по протоколу. Отмечалось осложнение в виде цитостатической болезни (при применении хлорбутина). Процесс стабилизировался, функции почек сохранены, но персистирует протеинурия, периодически усиливается отечный синдром.

В 2004 г. проведена биопсия почек, выявлен мезангио-пролиферативный гломерулонефрит. В настоящее время получает сандиммун и преднизолон. Находится в состоянии неполной клинико-лабораторной ремиссии.

Из 4 наблюдаемых нами случаев 2 ребенка умерли (мальчики), 2 девочки продолжают наблюдаться.

Таким образом, из наших наблюдений следует, что врожденный нефротический синдром ассоциируется с внутриутробной инфекцией, микрокистозной дисплазией почек, может сочетаться с комбинированным иммунодефицитом, иметь характер мезангио-пролиферативного гломерулонефрита.

Несомненно, лечение врожденного нефротического синдрома сложно, и многие вопросы его дискуссионны [2]. Необходимы нефробиопсия, цитогенетическое и молекулярно-генетическое обследование больного.

#### Литература

1. *Ахмадеева Э.Н.* Избранные лекции по педиатрии. Уфа, 2003; 6: 433.
2. *Игнатова М.С.* Патология органов мочевой системы у детей (современные аспекты). Нефрология и диализ 2004; 6 (2): 127–132.
3. *Мухин Н.И., Тареева И.Е., Шилов Г.Л.* Диагностика и лечение болезней почек. М.: ТЭОТАР-МЕД, 2002: 383.
4. *Папаян А.В., Сбежжина И.С.* Неонатальная нефрология: Руководство. СПб.; М.; Харьков; Минск, 2002: 432.
5. *Рой Л.П.* Педиатрическая нефрология. В кн.: Руководство по нефрологии. Под ред. Дж.А. Витворт и Дж.Р. Лоренса. Лехав: Медицина, 2000: 411–429.
6. *Савенкова Н.Д., Папаян А.В.* Нефротический синдром в практике педиатра. СПб.: Эскулап, 1999: 255.