

Нефротический синдром: причины и дифференциальный диагноз (часть 1)

С.В. Моисеев, И.Н. Бобкова, Н.В. Чеботарева, Н.М. Буланов

Клиника им. Е.М. Тареева
Первого МГМУ им. И.М.
Сеченова (Сеченовский
Университет), Москва

Для корреспонденции:
С.В. Моисеев, Москва,
119435, Россолимо,
11/5. avt420034@
yahoo.com

Нефротический синдром (НС), характеризующий протеинурией $>3,5$ г/сут и гипоальбуминемией (\pm отеками и дислипидемией) — ведущее проявление заболеваний клубочков почек различной природы, как первичных, так и развивающихся при системных аутоиммунных заболеваниях, сахарном диабете, амилоидозе, моноклональной гаммапатии, злокачественных опухолях, инфекциях и др. Для установления причины НС и выбора тактики лечения основного заболевания у взрослых пациентов обычно необходима биопсия почки. В статье обсуждаются основные причины НС. В следующей части планируется рассмотреть подходы к лечению НС.

Ключевые слова. *Нефротический синдром, подоциты, гломерулонефрит, амилоидоз.*

В 1827 г. английский врач Richard Bright первым обратил внимание на связь протеинурии и отеков с болезнями почек. Однако термин “нефротический синдром” (прилагательное от “нефроза”, ключевым признаком которого считали протеинурию) получил распространение только в 30-40-х гг. прошлого века [1]. Одним из первых этот термин использовал Е.М. Тареев в книге “Анемия брайтиков”, вышедшей в свет в 1929 г. [2]. В статье S. Bradley и C. Tyson, опубликованной в 1948 г. в *New England Journal of Medicine*, содержится следующее определение НС: “... комбинация выраженных отеков, гипопро-теинемии, гиперхолестеринемии и массивной протеинурии при отсутствии стойкой сердечной недостаточности. ... НС часто развивается при хроническом гломерулонефрите. Другими причинами могут быть амилоидоз

почек, сифилис, интеркапиллярный гломерулосклероз и тромбоз почечной вены” [3]. В 1958 г. L. Berman и G. Schreiner на основании обследования 45 пациентов с различными заболеваниями клубочков почек выделили пороговую протеинурию ($\geq 3,5$ г/сут), необходимую для диагностики НС [4]. Еще одним ключевым признаком НС является гипоальбуминемия, в то время как отеки, гиперлипидемия и липидурия, часто встречающиеся при этом состоянии, не считаются обязательными его проявлениями [1].

НС обусловлен поражением клубочков почек различной природы, которое без лечения часто прогрессирует и приводит к развитию хронической почечной недостаточности. При этом высокая протеинурия сама по себе, т.е. независимо от этиологии, оказывает повреждающее действие на почечные клубочки и вызывает интерстициальный фиброз и атрофию канальцев, в которых происходит реабсорбция альбумина [5]. Опасность тяжелого НС определяется риском не только необратимого ухудшения функции почек, но и развития угрожающих жизни осложнений, таких как гиповолемический криз (за рубежом используют термин “гиповолемический шок”), венозные тромбозы и инфекции.

Центральное звено в развитии протеинурии и НС — повреждение подоцитов, которое наблюдается не только при “истинных подоцитопатиях”, таких как болезнь минимальных изменений (БМИ), фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) и мембранозная нефропатия, но и других формах гломерулонефрита [6]. Признаки повреждения подоцитов включают в себя изменение структуры и апикальное переме-

Для цитирования:
Моисеев С.В., Бобкова И.Н., Чеботарева Н.В., Буланов Н.М. Нефротический синдром: причины и дифференциальный диагноз (часть 1). *Клин фармакол тер* 2023; 32(4):5-15 [Moiseev S, Bobkova I, Chebotareva N, Bulanov N. Nephrotic syndrome: ethiological factors and differential diagnosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(4): 5-15 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-4-5-15.

шение межподоцитарной щелевой диафрагмы, реорганизацию актинового цитоскелета подоцитов с развитием эффекта сглаживания ножковых отростков, отслойку подоцитов от гломерулярной базальной мембраны, подоцитирию и уменьшение количества подоцитов в клубочке (подоцитопения). Определение подоцитирии и экскреции с мочой подоцитарных белков (нефрина, подоцина и др.) представляется перспективным для определения тяжести гломерулярного повреждения, оценки риска развития гломерулосклероза и прогнозирования эффективности терапии.

Многие нефропатии, сопровождающиеся высокой протеинурией, имеют аутоиммунное происхождение, поэтому НС часто служит показанием к назначению глюкокортикостероидов и/или иммуносупрессивных препаратов, однако при некоторых заболеваниях почек, например, диабетической нефропатии или АА-амилоидозе, они неэффективны. У взрослых пациентов НС считают одним из главных показаний к биопсии почки, которая необходима для определения варианта поражения почек, его активности и выбора метода лечения [7], хотя при PLA2R-позитивной мембранозной нефропатии, а также при наличии противопоказаний к биопсии почки эксперты KDIGO допускают возможность инициации терапии без гистологического подтверждения диагноза [8].

Причины НС включают в себя первичные заболевания почек (идиопатические формы мембранозной нефропатии, ФСГС, БМИ, реже мембранопротеративного гломерулонефрита, который в большинстве случаев является вторичным, и IgA-нефропатия), диабетическую нефропатию, системные аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка [СКВ], реже криоглобулинемический васкулит, смешанное заболевание соединительной ткани, АНЦА-ассоциированные васкулиты, ревматоидный артрит и очень редко синдром Шегрена и IgG4-ассоциированное заболевание), амилоидоз (АА- и AL-типа, реже АТТР), солидные опухоли и гемобластозы, моноклональную гаммапатию, лекарственные средства (D-пеницилламин, золи золота, литий и др.), инфекции (вирусы гепатита В и С, вирус иммунодефицита человека, малярийный плазмодий, инфекционный эндокардит и др.), генетические формы, которые часто проявляются стероидорезистентным НС.

Морфологические варианты поражения почек, сопровождающегося нефротическим синдромом

Этиология НС в значительной степени зависит от возраста пациента. У детей основной причиной НС считают БМИ, а у взрослых – мембранозную нефропатию и ФСГС, а также поражение почек при сахарном диабете, аутоиммунных и других заболеваниях.

I. Rychlík и соавт. проанализировали результаты биопсий почки, выполненных в Чехии в 1994–2000 гг. у 1574 пациентов (190 детей в возрасте ≤15 лет и 1384 взрослых) с протеинурией нефротического уровня [9]. У детей в двух третях случаях были диагностированы

БМИ (50,5%) и ФСГС (12,5%), в то время как у взрослых этиологические факторы НС были неоднородными и включали в себя IgA-нефропатию (13,1%), мембранозную нефропатию (12,7%), ФСГС (10,3%), БМИ (9,4%), амилоидоз (6,2%), СКВ (5,1%), сахарный диабет (5,1%) и др.

По данным шведского регистра, основными причинами НС у 735 взрослых пациентов, обследованных в 2014–2019 гг., были мембранозная нефропатия (19,0%), БМИ (18,5%) и диабетическая нефропатия (16,5%), реже встречались ФСГС (9,7%), плазматочные дискразии (7,1%), мембранопротеративный гломерулонефрит (5,4%), IgA-нефропатия (4,9%), СКВ (4,5%) и системные васкулиты (1,8%). Вероятность выявления тех или иных заболеваний зависела от наличия других признаков поражения почек. Например, выраженная гематурия сопровождалась увеличением доли в структуре причин НС системных васкулитов, мембранопротеративного гломерулонефрита и IgA-нефропатии (до 9,5%, 14,2% и 13,4%, соответственно) и снижением доли диабетической нефропатии и БМИ (до 5,9% и 9,1%) [10]. Похожие данные были получены в датском исследовании, в котором ведущими причинами НС у 637 взрослых пациентов, обследованных в 2013–2018 гг., были БМИ (20%), мембранозная нефропатия (19%) и протеративные формы гломерулонефрита (19%), более редкими – ФСГС (9%) и диабетическая нефропатия (6%) [11].

В крупном японском регистре были изучены результаты нефробиопсий у 8178 взрослых пациентов с НС [12]. Во всей выборке основными гистологическими диагнозами были мембранозная нефропатия (23,8%), БМИ (20,9%) и диабетическая нефропатия (10,7%), более редкими – волчаночный нефрит (6,5%), IgA-нефропатия (6,0%), ФСГС (5,8%), амилоидоз (3,7%), мембранопротеративный гломерулонефрит (2,1%) и другие варианты поражения почек. У пациентов пожилого возраста (≥65 лет) по сравнению с более молодыми пациентами было отмечено значительное снижение доли БМИ (с 26,6% до 14,2%) и волчаночного нефрита (с 10,5% до 1,8%) и увеличение доли мембранозной нефропатии (с 16,2% до 32,5%) и амилоидоза (с 2,2% до 5,5%), в то время как вклад других заболеваний в развитие НС существенно не зависел от возраста.

Хотя результаты нефробиопсий могут не совсем точно отражать структуру этиологических факторов НС, в крупных национальных исследованиях, проводившихся в разных странах, основными вариантами поражения почек у взрослых пациентов с НС были мембранозная нефропатия и БМИ, а также ФСГС, мембранопротеративный гломерулонефрит и IgA-нефропатия.

Мембранозная нефропатия. Аутоиммунное заболевание, характеризующееся гистопатологической картиной в виде диффузного утолщения гломерулярной базальной мембраны в результате субэпителиальной депозиции иммунных комплексов и комплемента и отложения матрикса, продуцируемого пораженными подоцитами

[13]. Первичная мембранозная нефропатия, являющаяся основной причиной НС у людей старшего возраста (пик заболеваемости в возрасте 40-60 лет), встречается в несколько раз чаще (70-80% случаев) вторичной нефропатии, которая развивается при аутоиммунных заболеваниях (прежде всего СКВ), злокачественных опухолях, инфекциях и под действием лекарственных средств [14]. Примерно у 80% пациентов с первичной мембранозной нефропатией обнаруживают IgG4-антитела к подоцитарному трансмембранному рецептору фосфолипиды A2 M-типа (PLA2R), высокий титр которых ассоциируется с развитием НС, повышенным риском хронической почечной недостаточности и ухудшением ответа на иммуносупрессивную терапию [15]. Кроме того, наличие антител к PLA2R подтверждает диагноз первичной мембранозной нефропатии и позволяет планировать лечение без его гистологической верификации [8]. В настоящее время известно еще около 20 антигенов, которые могут быть причиной иммунного ответа как при первичной, так и вторичной мембранозной нефропатии, в том числе домен тромбоспондина 1 типа, содержащий 7A (THSD7A), экзостозин 1/экзостозин 2 (EXT1/EXT2), невральнй протеин 1, подобный эпидермальному фактору роста (NELL-1), семафорин 3В (SEMA3B), протокадерин 7 (PCDH7), протокадерин FAT1 (FAT1), молекула адгезии нервных клеток 1 (NCAM-1), рецептор трансформирующего фактора роста β (TGFB3), высокотемпературный рекомбинантный белок A1 (HTRA1), контактин-1 (CNTN1), нетрин G1 (NTNG1) [16]. Установлена также генетическая предрасположенность к развитию первичной мембранозной нефропатии, которая в крупном GWAS исследовании ассоциировалась с тремя аллелями HLA, в том числе *DRB1*1501* (у монголоидов), *DQA1*0501* (у европеоидов) и *DRB1*0301* (у представителей обеих рас) [17]. Особенностью НС при первичной мембранозной нефропатии является очень высокий риск венозных тромбоэмболических осложнений (до 37%), которые при этом заболевании развиваются чаще, чем при других вариантах гломерулонефрита [18].

Наличие НС, угрожающего жизни и/или сопровождающегося ухудшением функции почек и высоким титром антител к PLA2R, при первичной мембранозной нефропатии указывает на высокий/очень высокий риск прогрессирующей почечной недостаточности и служит показанием к назначению иммуносупрессивной терапии (ритуксимаб или циклофосфамид + глюкокортикостероиды или ингибитор кальцинейрина + ритуксимаб) в дополнение к нефропротективным средствам [8]. У части пациентов перечисленные средства не позволяют достичь устойчивого ответа, в связи с чем разрабатываются новые направления лечения мембранозной нефропатии, в частности, расширяются возможности анти-В-клеточной терапии с применением новых моноклональных антител – белимумаба (анти-BLyS), обинутумаба (анти-CD20) и даратумаба (анти-CD38), комбинированной терапии – иптакоплана (селективного ингибитора фактора В системы компле-

мента), нарсоплимаба (моноклонального антитела к MASP-2 – сериновой протеазе, расщепляющей C2 и C4 компоненты комплемента) и др. [16].

Болезнь минимальных изменений. Основная причина НС у детей, однако БМИ нередко встречается и у взрослых, прежде всего более молодого возраста. При БМИ отсутствуют изменения клубочков при светооптическом исследовании и отложения иммуноглобулинов или фракций комплемента в структурах нефрона, а при электронной микроскопии определяются распластывание ножек (отростков) подоцитов и их микроворсинчатая трансформация [19]. У большинства пациентов БМИ является первичной, реже она обусловлена известными причинами (аутоиммунные заболевания, атопия, лекарственные средства, инфекционные агенты, злокачественные опухоли и др.). Клинически БМИ проявляется быстрым развитием НС, который обычно хорошо поддается лечению глюкокортикостероидами, особенно у детей (стероидчувствительный НС). Тем не менее, у 5–20% пациентов отмечается резистентность к глюкокортикостероидам. В этом случае при повторном исследовании исходного нефробиоптата или при повторной биопсии почки часто обнаруживают ФСГС. Таким образом, некоторые случаи ФСГС могут быть пропущены на ранних стадиях заболевания [20,21].

Важное значение в патогенезе БМИ имеют нарушения иммунитета (как Т-, так и В-клеточного) и генетические факторы [22]. В пользу аутоиммунной теории свидетельствуют результаты исследования Watts и соавт., которые у трети детей и взрослых пациентов с БМИ обнаружили циркулирующие антитела к нефрину – структурному компоненту щелевой диафрагмы [23]. Сходные данные были получены и в нашем исследовании [24]. Обсуждается также роль “факторов проницаемости”, оказывающих повреждающее действие на подоциты, в частности гипосиалирированного ангиопозитинподобного белка 4 (ANGPTL4), гиперэкспрессия которого индуцируется ZHX факторами транскрипции [25].

Лечение БМИ предполагает применение глюкокортикостероидов в высокой дозе, которые позволяют достичь полного или частичного ответа в 80-90% случаев [8]. При неэффективности глюкокортикостероидов, а также в случае развития стероидозависимости или при частом рецидивировании БМИ используют циклофосфамид, ингибитор кальцинейрина, ритуксимаб или микофенолата мофетил.

Фокальный сегментарный гломерулосклероз. Характеризуется фокальным (в отдельных клубочках) и сегментарным (в отдельных капиллярных петлях) склерозом при световой микроскопии и распластыванием ножек подоцитов при электронной микроскопии. При иммунофлуоресцентном исследовании в почках не определяются отложения иммуноглобулинов и комплемента. Эксперты KDIGO предлагают выделять первичный, вторичный и генетически детерминированный ФСГС [8]. Патогенез первичного ФСГС считают сходным с таковым БМИ, в частности обсуждается роль

циркулирующих факторов, вызывающих повреждение подоцитов, в том числе кардиотрофинподобного цитокинового фактора 1 (CLCF-1), фактора, активирующего В-клетки (BAFF), факторов комплемента, гемопексина, растворимого рецептора активатора плазминогена урокиназы (suPAR), антител к нефрину, CD40 и гидролазе убиквитина, Стаf-индуцирующего белка (с-mip), ANGPTL4 [26-29]. В пользу участия таких факторов в патогенезе ФСГС свидетельствуют быстрый его рецидив у трети пациентов, перенесших трансплантацию почки, эффективность плазмафереза в профилактике рецидива ФСГС после трансплантации, увеличение проницаемости мембран клубочков крыс для альбумина после перфузии им плазмы пациентов с ФСГС [26].

Причины вторичного ФСГС включают в себя вирусы (ВИЧ, цитомегаловирус, вирус гепатита С и др.) и лекарственные средства (противовирусные препараты прямого действия, ингибиторы mTOR, ингибиторы кальцинейрина, нестероидные противовоспалительные препараты [НПВП] и др.), а также адаптивную внутриклубочковую гипертензию, которая развивается при абсолютном (например, при гипоплазии почки, рефлюкс-нефропатии, в исходе других заболеваний клубочков) или относительном (при ожирении) снижении числа функционирующих нефронов, но может наблюдаться и при нормальном их количестве (например, при диабетической нефропатии). Кроме того, картина вторичного ФСГС может формироваться в исходе многих иммуновоспалительных заболеваний клубочков, например, системных васкулитов с поражением почек, волчаночного нефрита и др.

У пациентов с первичным ФСГС наблюдается быстрое развитие НС, который нередко сопровождается микрогематурией, артериальной гипертензией и снижением функции почек, в то время как для вторичного ФСГС характерны постепенное нарастание протеинурии при отсутствии других признаков НС (за исключением ФСГС, вызванного лекарствами и вирусами) и прогрессирующее снижение функции почек, а также очаговое распластывание ножек подоцитов при электронной микроскопии (<80%).

Препаратами первой линии в лечении первичного ФСГС остаются глюкокортикостероиды в высокой дозе, хотя эффективность их ниже, чем при БМИ [8]. При наличии противопоказаний к назначению глюкокортикостероидов и стероидорезистентном ФСГС применяют ингибиторы кальцинейрина. При неэффективности препаратов первой и второй линии возможно назначение микофенолата мофетила или ритуксимаба, хотя их эффективность убедительно не доказана [8]. В таких случаях, особенно у пациентов молодого возраста, обосновано молекулярно-генетическое исследование для исключения генетически детерминированного поражения почек, наличие которого позволяет избежать необоснованной иммуносупрессии.

Мембранопротролиферативный гломерулонефрит. МПГН — это группа гломерулопатий, имеющих сходные гистологические изменения на светооптическом уровне

(гиперклеточность, эндокапиллярная пролиферация, утолщение/удвоение контура гломерулярной базальной мембраны), но различных по этиологии, патогенезу и иммуноморфологии [30]. В зависимости от результатов иммунофлуоресцентного исследования нефробиоптата выделяют несколько вариантов МПГН [31]. Чаще всего встречается Ig-позитивный вариант (Ig+C3±), обусловленный отложением иммунных комплексов (аутоиммунные заболевания, прежде всего СКВ, вирусы гепатита В и С, инфекционный эндокардит и др.) или моноклональных иммуноглобулинов (моноклональная гаммапатия ренального значения). Реже диагностируют Ig-негативный комплементопосредованный вариант (Ig-C3+ или Ig-C4+), т.н. C3 или C4 гломерулопатии. C3-гломерулопатия обусловлена дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента вследствие мутации генов различных факторов системы комплемента либо образованием аутоантител к регуляторным протеинам (факторы H, B и др). C4 гломерулопатия связана с избыточной активностью лектинового пути активации комплемента вследствие генетических мутаций или приобретенных антител к C4. Вариант МПГН без отложений иммунных комплексов/иммуноглобулинов и фракций комплемента (Ig-C3-) ассоциирован с различными вариантами хронической тромботической микроангиопатии (ТМА) (атипичный гемолитико-уремический синдром, антифосфолипидный синдром, злокачественная артериальная гипертензия, лекарственная ТМА и др.) [8].

МПГН чаще всего является вторичным, поэтому всем пациентам показано обследование для уточнения причины поражения почек. МПГН обычно проявляется НС, который часто сочетается с гематурией, артериальной гипертензией и нарушением функции почек (острый нефритический синдром, в том числе быстро прогрессирующий).

По данным российского исследования, доля МПГН, преимущественно Ig+C3+, в структуре морфологически подтвержденных гломерулопатий составила 9,3% [32]. Этиология заболевания была установлена в 70% случаев. Основными причинами МПГН были аутоиммунные заболевания, в том числе СКВ и IgA-ассоциированные гломерулопатия/васкулит (34%), инфекционные агенты, прежде всего вирус гепатита С (16%), и моноклональные гаммапатии (9%).

При лечении МПГН известной этиологии необходимо в первую очередь воздействовать на причину поражения почек. Определение тактики лечения при идиопатическом варианте Ig+ МПГН ограничено отсутствием крупных рандомизированных исследований или другой доказательной базы, демонстрирующей эффективность того или иного подхода. Выбор лечения при идиопатическом Ig-позитивном варианте МПГН основан на особенностях клинических проявлений (выраженность дисфункции почек, наличие НС, гломерулярной гематурии, морфологические параметры) [8,30]. При НС и нормальной или незначительно сниженной функции почек могут быть использованы

глюкокортикостероиды, цитостатики или ингибиторы кальцинейрина, а также нефропротективные препараты. Если НС сочетается с прогрессирующим ухудшением функции почек и активным нефритическим осадком мочи, применяют циклофосфамид или микофенолата мофетил в сочетании с низкими дозами глюкокортикостероидов, а при их неэффективности – ритуксимаб.

Подходы к лечению С3-гломерулопатии базируются на сериях клинических наблюдений и мнении экспертов. Пациентам с С3-гломерулопатией, сопровождающейся НС и/или ухудшением функции почек, назначают микофенолата мофетил в сочетании с низкими дозами глюкокортикостероидов на 6-12 мес. При отсутствии эффекта применяют экулизумаб в течение 3 мес, в качестве метода третьей линии – плазмообмен каждые 2 недели в течение 2-3 мес.

IgA-нефропатия. Мезангиопролиферативный гломерулонефрит, характеризующийся отложением IgA и, нередко, С3-компонента комплемента в мезангии. Самое распространенное заболевание почек, которое обычно проявляется микро- или макрогематурией и небольшой протеинурией и характеризуется медленным прогрессированием. НС относят к нечастым проявлениям IgA-нефропатии, хотя в крупном американском исследовании (n=4375) протеинурия нефротического уровня была выявлена у 45% пациентов [33]. В китайском исследовании НС наблюдался у 15% из 1165 с IgA-нефропатией [34], а в российской популяции – у 9% из 600 пациентов [35]. По данным регистров, IgA-нефропатию достаточно часто выявляли среди пациентов с НС (в 5-13% случаев), что, вероятно, отражает более высокую ее распространенность по сравнению с такой других заболеваний, сопровождающихся развитием НС. Для лечения IgA-нефропатии с НС применяют глюкокортикостероиды [8].

Причины вторичного нефротического синдрома

Перечисленные выше варианты поражения почек, сопровождающегося НС, прежде всего МПГН и ФСГС, реже мембранозная нефропатия и БМИ, могут быть не только первичными (идиопатическими), но и вторичными, т.е. обусловленными определенными этиологическими факторами, которые обсуждаются ниже наряду с диабетической нефропатией и амилоидозом почек.

Диабетическая нефропатия. Развивается у 30-40% пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа и остается одной из ведущих причин хронической почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии [36]. Поражение клубочков почек при сахарном диабете характеризуется утолщением гломерулярной базальной мембраны, расширением мезангия, повреждением и слушиванием подоцитов и гломерулосклерозом, которые обычно сочетаются с тубулоинтерстициальным воспалением и фиброзом. Важное значение в патогенезе диабетической нефропатии придают подоцитопатии с формированием вторичного ФСГС, развивающегося под действием клубочковой гиперfiltrации, характерной для этого заболевания, а

также других ассоциированных с сахарным диабетом факторов (активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, конечные продукты гликирования, гиперлипидемия, инсулинорезистентность и др.) [37,38]. Поражение почек при сахарном диабете проявляется альбуминурией с последующей нарастающей протеинурией, формированием НС и постепенным ухудшением функции почек, хотя возможен “нормоальбуминурический” вариант течения диабетической болезни почек (чаще при сахарном диабете 2 типа), при котором наблюдается постепенное снижение скорости клубочковой фильтрации при отсутствии значимой альбуминурии (морфологически характеризуется преимущественно сосудистым и тубулоинтерстициальным повреждением).

Протеинурия нефротического уровня обычно развивается при длительном течении сахарного диабета и может не сопровождаться гипоальбуминемией (подобный феномен выявляют при нефропатии, ассоциированной с ожирением). Например, в исследовании IDNT, в которое включали пациентов с сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией и протеинурией >0,9 г/сут, экскреция белка с мочой превышала 3,5 г/сут (в среднем 5,8 г/сут) у 44% из 1467 пациентов, однако другие признаки НС определялись только у каждого пятого пациента с высокой протеинурией [39].

Протеинурия и нефротический синдром у пациентов с сахарным диабетом могут быть обусловлены не только диабетической нефропатией, но и другими заболеваниями почек. По данным мета-анализа результатов нефробиопсий в 48 исследованиях, частота недиабетических нефропатий у 4876 пациентов с сахарным диабетом составила в среднем 37% (от 3% до 83%), а их сочетания с диабетической нефропатией – 20% (от 4% до 46%) [40]. Основными недиабетическими заболеваниями почек были IgA-нефропатия, мембранозная нефропатия и ФСГС. Приведенные показатели явно завышены, так как биопсию почки пациентам с сахарным диабетом обычно проводят только в тех случаях, когда диагноз диабетической нефропатии вызывает сомнения. Полагают, что истинная частота недиабетического поражения почек при сахарном диабете 2 типа составляет около 10% и еще ниже при сахарном диабете 1 типа [41]. Для исключения недиабетических нефропатий при сахарном диабете необходима биопсия почки, которая обоснована в следующих случаях: развитие НС при длительности сахарного диабета 1 типа менее 5 лет, (сегодня этот пункт считают малоинформативным), быстрое нарастание альбуминурии/протеинурии или внезапное развитие НС, быстрое ухудшение функции почек, гематурия, активный мочевого осадок, клинические или лабораторные (например, АНЦА, антинуклеарный фактор, низкий уровень комплемента, криоглобулины) признаки системных заболеваний [41].

Важное значение в лечении ДН имеют компенсация и поддержание целевых показателей углеводного обмена, антигипертензивная и антипротеинурическая терапия, а также коррекция других обменных нарушений.

ТАБЛИЦА 1. Лекарственные препараты, вызывающие развитие НС

Вариант поражения	Препараты
Болезнь минимальных изменений	НПВП, селективные ингибиторы ЦОГ-2, антибиотики (рифампицин, ампициллин/пенициллин, цефалоспорины), гамма интерферон, препараты золота, литий, D-пеницилламин, изониазид, бисфосфонаты в высоких дозах (памидронат, золендронат), сульфасалазин, противосудорожные препараты (триметадиион, параметадион), этанерцепт, тиопронин
ФСГС	Противовирусные препараты прямого действия, ингибиторы mTOR, ингибиторы кальцинейрина, антрациклины, героин, литий, интерферон, вакцины, анаболические стероиды, НПВП
Мембранозная нефропатия	Препараты золота, D-пеницилламин, каптоприл, пробеницид, триметадиион, НПВП, ингибиторы ЦОГ-2, клопидогрел, литий
АНЦА-ассоциированный васкулит (НС встречается редко)	Антитиреоидные препараты (пропилтиоурацил, метимазол), антибиотики (цефотаксим, миноциклин, рифампицин), ингибиторы фактора некроза опухоли, психотропные препараты (клозапин, тиоридазин), гидралазин, аллопуринол, D-пеницилламин, сульфасалазин, левамизол, ингибиторы иммунных контрольных точек
Волчаночноподобный синдром	Гидралазин, прокаинамид, ингибиторы фактора некроза опухоли, миноциклин, изониазид, рифампин, фенитоин, D-пеницилламин, хинидин, метилдопа

Установлена высокая эффективность ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 в торможении прогрессирования ХБП при сахарном диабете 2 типа.

Аутоиммунные заболевания. Среди иммуновоспалительных ревматических заболеваний НС чаще встречается при СКВ, реже – при АНЦА-ассоциированных васкулитах, криоглобулинемическом васкулите, IgG4-ассоциированном заболевании со вторичной мембранозной нефропатией [42-44]. В редких случаях МПГН, сопровождающийся НС, наблюдается при синдроме Шегрена, IgA-васкулите и ревматоидном артрите (в последнем случае более частой причиной НС служит АА-амилоидоз). Причиной развития НС при СКВ являются пролиферативные (III и IV класса) и мембранозный (V класса) варианты волчаночного нефрита. По данным анализа 26 исследований, доля диффузного пролиферативного нефрита (IV класса) в структуре морфологически подтвержденного волчаночного нефрита варьировалась от 35 до 60%, в то время как очаговый пролиферативный нефрит (III класса) и мембранозный нефрит (V класса) встречались существенно реже – 10-25% и 5-30%, соответственно [45]. Еще реже выявляли смешанные варианты волчаночного нефрита – IV/V и III/V класса (1-15% и 1-11%, соответственно), которые также могут привести к развитию НС. Редкой причиной НС при СКВ является волчаночная подоцитопатия (БМИ или ФСГС), которую следует предполагать при наличии протеинурии нефротического уровня при волчаночном нефрите I или II класса [46]. Выбор тактики лечения волчаночного нефрита в значительной степени диктуется результатами гистологического исследования, поэтому при отсутствии противопоказаний всем пациентам с СКВ и подозрением на поражение почек целесообразно проводить биопсию почки [47].

НС при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях обычно сопровождается остонефритическим синдромом, в том числе быстро прогрессирующим (прежде всего при микроскопическом полиангиите и других АНЦА-ассоциированных васкулитах), и другими проявлениями системного заболевания (лихорадка, артрит, кожные высыпания, поражение легких и нервной системы и др.), хотя иногда гломерулонефрит оказывается единственным клиническим проявлением. Важное

значение в диагностике аутоиммунных заболеваний, сопровождающихся поражением почек, имеют результаты лабораторных исследований (антинуклеарный фактор, антитела к двуспиральной ДНК, Smith-антигену, фосфолипидам и компоненту комплемента C1q, содержание C3 и C4 компонентов комплемента, криоглобулины, антитела к миелопероксидазе и протеиназе-3 и др.), а также данные биопсии почек (наличие волчаночного нефрита III-IV класса или олигоиммунного гломерулонефрита фактически достаточно для установления диагноза СКВ и АНЦА-ассоциированного васкулита, соответственно) [48,49].

Лекарственные средства. Многие лекарственные средства обладают нефротоксичностью и могут вызвать различные варианты поражения почек, прежде всего острое почечное повреждение, особенно при наличии дополнительных факторов риска (пожилой возраст, хроническая болезнь почек, другие сопутствующие заболевания) [50]. НС относится к нечастым проявлениям лекарственной нефротоксичности, тем не менее, развитие его возможно в результате прямого повреждающего действия препаратов на подоциты или иммуноопосредованных реакций [51]. Кроме того, поражение почек может наблюдаться в рамках волчаночноподобного синдрома или АНЦА-ассоциированного васкулита, индуцированных лекарственными средствами. Некоторые лекарственные препараты, которые могут быть причиной НС, перечислены в табл. 1 [8,51-53].

Инфекции. Этиологическими факторами гломерулонефрита, связанного с инфекциями, могут быть бактерии (постинфекционный гломерулонефрит, развивающийся после стрептококковой или стафилококковой инфекции, шунт-нефрит, гломерулонефрит при инфекционном эндокардите, IgA-доминантный гломерулонефрит, связанный со стафилококковыми и другими инфекциями), вирусы (НСV, HBV, вирус иммунодефицита человека, парвовирус B19, SARS-CoV-2 и др.) и простейшие (шистосома, филярии, плазмодий малярии) [8], а механизмами развития НС – отложение иммунных комплексов в клубочках или цитотоксическое действие вирусов на подоциты [54]. Постинфекционный гломерулонефрит, этиологическими факторами которого могут быть не только стрепто-

кокки, но и стафилококки и грамотрицательные бактерии, обычно проявляется острым нефритическим синдромом, в то время как другие варианты гломерулонефрита, связанного с бактериальными инфекциями, встречаются редко, как и инфекции, вызванные простейшими микроорганизмами. В связи с этим у пациентов с НС чаще всего необходимо исключать роль вирусов, прежде всего HCV, HBV и ВИЧ, в развитии поражения почек.

При HCV-инфекции гломерулонефрит обычно наблюдается в рамках системного васкулита, обусловленного смешанной криоглобулинемией II типа (криоглобулины, состоящие из поликлонального IgG и моноклонального IgM с активностью ревматоидного фактора) [55]. Основным вариантом поражения почек при HCV-инфекции является МПГН, обусловленный отложением иммунных комплексов, содержащих моноклональные IgM, реже встречается мембранозная нефропатия. Описаны также случаи HCV-ассоциированного гломерулонефрита без криоглобулинемии [56]. Помимо поражения почек, проявления криоглобулинемического васкулита включают в себя кожную пурпуру, артрит и/или поражение нервной системы. В крови обнаруживают HCV, криоглобулины, снижение содержания C4-компонента комплемента и высокий ревматоидный фактор [55]. Всем пациентам с HCV-ассоциированным гломерулонефритом показано лечение противовирусными препаратами прямого действия, хотя при наличии НС, особенно в сочетании со снижением функции почек, их приходится сочетать с иммуносупрессивными средствами (ритуксимаб ± глюкокортикостероиды) [56].

Основным морфологическим вариантом поражения почек при HBV-инфекции является мембранозная нефропатия, которая в части случаев сопровождается циркуляцией антител к PLA2R. К более редким причинам НС у пациентов, инфицированных HBV, относятся IgA-нефропатия, МПГН, ФСГС и БМИ [8]. Поражение почек может наблюдаться также в рамках HBV-ассоциированного криоглобулинемического васкулита или узелкового полиартериита, хотя последний сегодня встречается очень редко и не приводит к развитию НС. Пациентам с HBV-ассоциированным гломерулонефритом показана терапия аналогами нуклеот(з)идов, которая в клинических исследованиях увеличивала вероятность снижения протеинурии и достижения ремиссии заболевания [57].

У ВИЧ-инфицированных пациентов развитие НС может быть следствием диабетической нефропатии, подоцитопатий (коллапсирующей гломерулопатии, ФСГС без коллапса клубочков, БМИ) и иммунокомплексных гломерулонефритов (мембранозной нефропатии, МПГН), а также гломерулонефрита, ассоциированного с сопутствующей HCV-инфекцией [58].

Примерно у 40% пациентов с COVID-19 в острую фазу инфекции развивается острое почечное повреждение [59], однако другие варианты поражения почек при новой коронавирусной инфекции встречаются редко.

N. Klonjūt и соавт. проанализировали результаты биопсии почки у 511 пациентов с предполагаемой COVID-19 ассоциированной нефропатией, включенных в 76 клинико-патологических исследований [60]. Почти у половины из 410 пациентов с заболеваниями клубочков почек выявили коллапсирующую гломерулопатию или другие подоцитопатии, которые практически во всех случаях сопровождалась НС. Значительно реже наблюдали мембранозную нефропатию, IgA-нефропатию и другие варианты гломерулонефрита, связь которых с SARS-CoV-2 инфекцией остается спорной.

Злокачественные опухоли и гемобласты. Возможность паранеопластического поражения почек (т.е. непосредственно не связанного с прорастанием или метастазированием опухоли) при злокачественных опухолях была показана более 100 лет назад J. Galloway, который наблюдал пациента с протеинурией, развившейся на фоне лимфогранулематоза [61]. По мнению P. Ropco, о паранеопластическом генезе гломерулонефрита свидетельствуют следующие факты: (1) достижение ремиссии гломерулонефрита после хирургического удаления опухоли или химиотерапии; (2) рецидив поражения почек при рецидиве опухоли; (3) установленная патофизиологическая связь между опухолью и гломерулонефритом, включая наличие антигенов опухоли или противоопухолевых антител в составе субэпителиальных отложений иммунных комплексов [62]. “Классическими” вариантами паранеопластического гломерулонефрита считают мембранозную нефропатию при солидных опухолях и БМИ при ходжкинской лимфоме, хотя злокачественные опухоли могут сопровождаться развитием и других вариантов гломерулопатий, проявляющихся НС, в том числе ФСГС, МПГН и IgA-нефропатии [63,64].

Мембранозная нефропатия – самый распространенный вариант паранеопластического гломерулонефрита. Она развивается при злокачественных опухолях легких и другой локализации и несколько реже при гемобластазах. По данным мета-анализа 6 исследований, частота злокачественных опухолей у 785 пациентов с мембранозной нефропатией составила в среднем 10% [65]. Причины поражения почек включали в себя рак легких (26%), простаты (15%), гемобласты (14%), колоректальный рак (11%), рак молочной железы (7%) и рак желудка и пищевода (6%). Возраст пациентов с паранеопластической мембранозной нефропатией составил в среднем 67±7 лет. К факторам, повышающим вероятность паранеопластической природы мембранозной нефропатии, относят мужской пол, возраст старше 60-65 лет, длительное курение, отсутствие антител к PLA2R и наличие антител к THSD7A, воспалительную инфильтрацию клубочков (более 8 клеток), отсутствие отложений IgG4 и тромбозэмболические осложнения [63]. Пациентам с мембранозной нефропатией, особенно при наличии симптомов возможной опухоли или факторов риска, целесообразно проводить обследование с целью исключения паранеопластического генеза поражения почек [66].

Механизмы развития БМИ у небольшой части пациентов с ходжкинской лимфомой остаются неясными. В патогенезе повреждения подоцитов обсуждается роль цитокинов, в частности интерлейкина 13, и c-mir [66,67]. На паранеопластический генез БМИ могут указывать быстрый ответ на химиотерапию или, наоборот, неэффективность иммуносупрессивной терапии [63]. Описаны немногочисленные случаи других вариантов гломерулопатий (ФСГС, МПГН, IgA-нефропатия) при солидных опухолях и гемобластозах, однако нельзя исключить, что эти сочетания могли быть случайными [63].

У пациентов со злокачественными опухолями необходимо учитывать возможность развития поражения клубочков и под действием различных химиотерапевтических препаратов. В частности, подоцитопатии (БМИ и ФСГС) наблюдали при применении ингибиторов тирозинкиназы (акситиниба, пазопаниба, сорафениба и др.), интерферонов, ингибиторов СТЛA-4 (имилimumаба, тремелимумаба), ингибиторов PD-1 (ниволумаба, пембролизумаба), бисфосфонатов в высоких дозах (памидроната, золендроната) и сиролимуса [68].

Амилоидоз. Амилоидоз почек необходимо исключать у всех пациентов с НС, особенно при отсутствии изменений мочевого осадка и артериальной гипертензии. Клинически амилоидная нефропатия характеризуется неуклонно прогрессирующим течением с последовательной сменой стадий: протеинурия, нефротический синдром, хроническая почечная недостаточность [69]. Поражение почек наблюдается практически у всех больных системным AA- и AL-амилоидозом и 20-25% больных ATTR-амилоидозом.

Предшественником AA-амилоида является сывороточный амилоидный протеин (SAA), который образуется в значительных количествах в ответ на воспаление, поэтому AA-амилоидоз (вторичный или реактивный) чаще всего развивается при ревматоидном артрите, спондилоартрите, аутовоспалительных наследственных периодических лихорадках, в том числе периодической болезни (семейной средиземноморской лихорадке), а также при хронических нагноениях и туберкулезе [69]. Паранеопластический AA-амилоидоз встречается у 25-33% больных почечно-клеточной карциномой. В развитии AA-амилоидоза при карциноме почки играют значение продукции опухолевыми клетками провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6), поддерживающих хроническое воспаление и синтез SAA, а также ряда ферментов, влияющих на преципитацию амилоидных фибрилл. Хотя при гистологическом исследовании отложения AA-амилоида можно выявить в различных органах и тканях, в частности в слизистой оболочке прямой кишки или подкожной жировой клетчатке, клинически AA-амилоидоз проявляется “изолированным” НС. В связи с этим наличие других клинических проявлений амилоидоза, в частности поражения сердца (низкий вольтаж зубцов комплекса QRS, симметричное утолщение миокарда левого желудочка, прогрессирующая

сердечная недостаточность, нарушения ритма и проводимости), периферической (полиневропатия, синдром карпального канала) и вегетативной (ортостатическая артериальная гипотония) нервной системы, желудочно-кишечного тракта, языка (макроглоссия) и др., указывает на наличие AL-амилоидоза. Наследственный и ненаследственный ATTR-амилоидоз, который встречается значительно реже AL-амилоидоза, проявляется поражением сердца и/или периферической нервной системы, а “изолированный” НС для этого заболевания нехарактерен.

Для подтверждения диагноза амилоидоза необходимо проводить гистологическое исследование почек (окраска конго-рот и поляризационная микроскопия). У части пациентов отложения амилоида удается выявить в слизистой оболочке прямой кишки или подкожной жировой клетчатке, что позволяет избежать нефробиопсии. Если отсутствует явная причина AA-амилоидоза или определяется поражение не только почек, но и других органов, необходимо исключать AL-амилоидоз путем иммунохимического исследования с применением высокочувствительных методов иммунофиксации сыворотки и суточной мочи, количественного определения свободных легких цепей иммуноглобулинов. В крупном исследовании, проведенном в клинике Мейо (США), у 9% из 592 пациентов с AL-амилоидозом поражение почек было единственным проявлением заболевания, т.е. “изолированный” НС, характерный для AA-амилоидоза, иногда встречается и при AL-амилоидозе (обычно в начале заболевания) [70].

В последние десятилетия частота AA-амилоидоза и его доля в структуре системного амилоидоза снизились. Например, по данным другого исследования из клиники Мейо, доля AL-амилоидоза среди 472 пациентов с амилоидозом почек составила 86%, а AA-амилоидоза — всего 7% [71].

Основная стратегия лечения AA-амилоидоза — эффективное подавление воспаления, например, путем назначения ингибиторов интерлейкина-6 пациентам с ревматоидным артритом, не отвечающих на стандартные базисные противовоспалительные средства, или ингибитора интерлейкина-1 (канакинумаба) пациентам с периодической болезнью, у которых сохраняются признаки воспаления несмотря на лечение колхицином [69]. У пациентов с AL-амилоидозом для элиминации амилоидогенного клона плазматических клеток костного мозга проводят комбинированную химиотерапию, например, бортезомибом, мелфаланом и дексаметазоном. В исследовании ANDROMEDA присоединение даратумумаба (анти-CD38) к стандартной трехкомпонентной схеме терапии привело к значительному увеличению частоты гематологического ответа и выживаемости без прогрессирования у пациентов с AL-амилоидозом [72].

Моноклональная гаммапатия ренального значения (МГРЗ). Характеризуется наличием в плазме и/или моче моноклональных иммуноглобулинов или их

ТАБЛИЦА 2. Характеристика основных неамилоидных вариантов поражения почек при МГРЗ [74]

Вариант	Почечные проявления	Данные биопсии	Внепочечные проявления	Гемобластоз
Моноклональный иммунотактоидный ГН	НС (59-70%), гематурия (74-89%), гипертония (56-84%), снижение комплемента (33%), ХБП	Атипичный мембранозный, мембранопротрофирующий, мезангиальный или эндокапиллярный пролиферативный ГН. Гранулярные отложения моноклонального IgG1κ в мезангии и гломерулярной базальной мембране	Очень редко (множественный мононеврит, капиллярит)	ХЛЛ (17-45%), МГРЗ (52%), мелко-клеточные лимфомы (8-11%), ММ (4%)
Криоглобулинемический ГН (I типа)	НС (38%), гематурия (71%), гипертония, снижение комплемента (58%), ХБП	Мембранопротрофирующий или эндокапиллярный пролиферативный ГН с моноцитарной инфильтрацией и тромбами. Гранулярные отложения моноклональных IgGκ или IgMκ в клубочках и сосудах	Часто: пурпура, периферическая невропатия, артрит	МГРЗ (50%), В-клеточная лимфома (24-56%), ММ (7%)
Болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов	НС (22%), гематурия (58-62%), гипертония (55-83%), ХБП	Нодулярный гломерулосклероз, утолщение базальной мембраны канальцев. Линейные отложения легких или тяжелых цепей иммуноглобулинов в базальных мембранах клубочков и канальцев и сосудах	Поражение печени и сердца (35%)	МГРЗ (64-78%), ММ (18-34%), лимфомы (2%)
Проллиферативный ГН с отложением моноклональных иммуноглобулинов	НС (49%), гематурия (77%), гипертония (38%), ХБП	Мембранопротрофирующий, эндокапиллярный пролиферативный или мембранозный ГН. Гранулярные отложения IgG3κ в мезангии и гломерулярной базальной мембране	Нет	МГРЗ (96%), ММ (3-4%), лимфома (1%)
С3-гломерулопатия	НС (43%), гематурия (84-89%), низкий С3 (34-43%), ХБП	Мембранопротрофирующий, мезангиопротрофирующий или эндокапиллярный пролиферативный ГН. Гранулярные отложения С3 в мезангии и гломерулярной базальной мембране при отсутствии отложений иммуноглобулинов	Нет	МГРЗ (82-90%), ММ (4-14%), лимфома (6%)
Тромботическая микроангиопатия	НС (43%), гематурия (84-89%), снижение комплемента (50%), ХБП	Удвоение гломерулярной базальной мембраны, мезангиолизис, микротромбы. Отсутствие отложений иммуноглобулинов	МАГА, РОEMS синдром (10%)	МГРЗ (90%), ММ (5%), лимфома (5%)

Примечание: ММ – множественная миелома, ХЛЛ – хронический лимфолейкоз, ХБП – хроническая болезнь почек, ГН – гломерулонефрит, РОEMS – полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, М-компонент и изменения кожи, МАГА – микроангиопатическая гемолитическая анемия

цепей, которые продуцируются клональными плазматическими клетками или реже В-лимфоцитами и оказывают прямое или не прямое (иммуноопосредованное) нефротоксическое действие. При этом показания к назначению химиотерапии по онкогематологическим критериям отсутствуют [73]. Особенности поражения почек при МГРЗ следующие: (1) более низкая эффективность иммуносупрессивной терапии, которую назначают при аутоиммунном гломерулонефрите; (2) высокая частота рецидива (90%) в трансплантате, если моноклональная гаммапатия не была элиминирована до или непосредственно после трансплантации почки; (3) риск развития соответствующего гемобластоза [74]. При МГРЗ чаще всего поражаются клубочки почек, хотя изменения могут локализоваться в любых отделах нефрона. Предполагать МГРЗ следует в случае сочетания признаков поражения почек (протеинурии/НС, микрогематурии и/или снижения скорости клубочковой фильтрации) с моноклональной гаммапатией, выявленной при иммунохимическом исследовании. Частота поражения почек, связанного с МГРЗ, среди пациентов с моноклональной гаммапатией, которым проводится биопсия почек, достигает 40% [75]. Ключевое значение в диагностике МГРЗ имеют результаты иммуноморфологического анализа нефробиоптата, позволяющего выявить в почечной паренхиме отложения молекул моноклонального иммуноглобулина или компонентов

комплемента [73]. Если диагноз поражения почек, связанного с МГРЗ, подтвержден, необходимо проводить гематологическое обследование с целью установления клона клеток, секретирующих патогенный моноклональный иммуноглобулин.

Самым распространенным вариантом МГРЗ является AL-амилоидоз, который рассматривается выше. Более редкие варианты поражения почек, связанного с МГРЗ и сопровождающегося развитием НС, перечислены в табл. 2 [74]. По данным международного исследования, у 180 из 280 пациентов с МГРЗ был выявлен AL-амилоидоз, а у 100 – другие варианты поражения почек, среди которых преобладали болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов (53%), пролиферативный гломерулонефрит с отложением моноклональных иммуноглобулинов (14%) и проксимальная тубулопатия (11%) [76]. Реже встречались моноклональный фибриллярный гломерулонефрит, иммунотактоидный гломерулонефрит, С3-гломерулопатия и криоглобулинемический гломерулонефрит.

Пациентам с неамилоидными вариантами поражения почек, связанного с МГРЗ, как и пациентам с AL-амилоидозом, показана химиотерапия, направленная на подавление патологического клона, в том числе с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток [73].

Наследственные заболевания с поражением почек.

Моногенные гломерулопатии проявляются стероидорезистентным НС, развивающимся в детском, подростковом или молодом возрасте и характеризуются морфологической картиной ФСГС или реже БМИ или диффузным мезангиальным склерозом [77,78]. Поражение почек может быть изолированным или сопровождается различными внепочечными проявлениями. Причиной моногенных гломерулопатий являются мутации различных генов (*NPHS1*, *NPHS2*, *INF2*, *TRPC6*, *ACTN4*, *CD2AP*, *MYO1E* и др.), кодирующих структурные или сигнальные белки, которые обеспечивают целостность и функцию фильтрационного барьера клубочков почек, в том числе белков щелевой диафрагмы (нефрин, подоцин, CD2-ассоциированный белок и др.), структурных и регуляторных белков цитоскелета (α -актинин 4, инвертированный формин 2, аниллин и др.), белков адгезии (интегрины, ламинин), белков базальной мембраны клубочков (коллаген IV типа, ламинин α 5), ядерных факторов транскрипции (WT1, SMARCA-подобный белок), белков ядерных поровых комплексов (нуклеопорины, экспортин 5), белков, участвующих в биосинтезе коэнзима Q10, и др. (кубулин, фосфоманномутаза 2, диацилглицеролкиназа). Более подробно наследственные заболевания с поражением почек рассмотрены в нашей предыдущей публикации [79].

Заключение

НС, характеризующийся протеинурией >3,5 г/сут и гипоальбуминемией, а также отеками и дислипидемией, — это одно из ведущих проявлений заболеваний почек различной природы. Всем взрослым пациентам с НС при отсутствии противопоказаний необходимо проводить биопсию почки, чтобы определить вариант поражения почек и, соответственно, выбрать адекватную тактику лечения, которая может отличаться даже в рамках одного заболевания, например, СКВ.

Конфликт интересов: нет.

1. Glasscock RJ, Fervenza FC, Hebert L, Cameron JS. Nephrotic syndrome redux. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(1):12-7.
2. Тареев Е.М. Анемия брайтиков. Издательство факультетской клиники 1 МГУ. М., 1929.
3. Bradley SE, Tyson C. The 'nephrotic syndrome'. *N Engl J Med* 1948;238:223-7.
4. Berman LB, Schreiner GE. Clinical and histologic spectrum of the nephrotic syndrome. *Am J Med* 1958;24:249-67.
5. Ponticelli C, Moroni G. Nephrotic syndrome: pathophysiology and consequences. *J Nephrol* 2023 Jul 19. doi: 10.1007/s40620-023-01697-7.
6. Чеботарева Н.В., Бобкова И.Н., Лысенко Л.В. Роль подоцитарной дисфункции в прогрессировании хронического гломерулонефрита. *Терапевтический архив* 2018;6:93-7 [Chebotareva NV, Bobkova IN, Lysenko LV. The role of podocytes dysfunction in chronic glomerulonephritis progression. *Terapevticheskii arkhiv* 2018;6:93-7 (In Russ.)].
7. Fiorentino M, Bolignano D, Tesar V, et al; ERA-EDTA Immunonephrology Working Group. Renal biopsy in 2015 — from epidemiology to evidence-based indications. *Am J Nephrol* 2016;43(1):1-19.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021;100(4S):S1-S276.
9. Rychlík I, Jancová E, Tesar V, et al. The Czech registry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994-2000. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(12):3040-9.
10. Jönsson A, Hellmark T, Segelmark M, et al. Causes of nephrotic syndrome in Sweden: The relevance of clinical presentation and demographics. *Front Nephrol* 2023;3:1026864.
11. Vestergaard SV, Birn H, Jensen SK, et al. Twenty-four-year trends in incidence and mortality of nephrotic syndrome: A population-based cohort study. *Epidemiology* 2023;34(3):411-20.

12. Goto K, Imaizumi T, Hamada R, et al. Renal pathology in adult and paediatric population of Japan: review of the Japan renal biopsy registry database from 2007 to 2017. *J Nephrol* 2023 Aug 19. doi: 10.1007/s40620-023-01687-9.
13. Бобкова И.Н., Кахсуруева П.А., Старовская Е.В. Идиопатическая мембранозная нефропатия: эволюция понимания проблемы. *Терапевтический архив* 2016;88(6):89-94 [Bobkova IN, Kahsurueva PA, Stavrovskaya EV. Idiopathic membranous nephropathy: evolution in understanding the problem. *Terapevticheskii Arkhiv* 2016;88(6):89-94 (In Russ.)].
14. Ponticelli C. Primary membranous nephropathy: an endless story. *J Nephrol* 2023;36(2):563-74.
15. Zhang J, Fan Z, Wang P et al. Phospholipase A2 receptor antibodies and clinical prognosis in patients with idiopathic membranous nephropathy: an updated systematic review and meta-analysis. *Kidney Blood Press Res* 2023; doi:10.1159/000529415.
16. Caravaca-Fontán F, Yandian F, Fervenza FC. Future landscape for the management of membranous nephropathy. *Clin Kidney J* 2023;16(8):1228-38.
17. Xie J, Liu L, Mladkova N, Li Y, Ren H, et al. The genetic architecture of membranous nephropathy and its potential to improve non-invasive diagnosis. *Nat Commun* 2020;11(1):1600.
18. Боброва Л.А., Козловская Н.Л. Тромбоэмболические осложнения нефротического синдрома. *Терапевтический архив* 2020;92(6):105-16 [Bobrova LA, Kozlovskaya NL. Thromboembolic complications in nephrotic syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv* 2020;92(6):105-16 (In Russ.)].
19. Смирнов А.В., Трофименко И.И., Сиповский В.Г. Болезнь минимальных изменений у взрослых. *Нефрология* 2013;17(6):9-36 [Smirnov AV, Trofimenko II, Sipovskiy VG. Minimal change disease in adults. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2013;17(6):9-36 (In Russ.)].
20. Waldman M, Crew RJ, Valeri A, et al. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:445-53.
21. Hogan J, Radhakrishnan J. The treatment of minimal change disease in adults. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:702-11.
22. Kopp JB, Anders HJ, Susztak K, et al. Podocytopathies. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6(1):68.
23. Watts AJB, Keller KH, Lerner G, et al. Discovery of autoantibodies targeting nephrin in minimal change disease supports a novel autoimmune etiology. *J Am Soc Nephrol* 2022;33(1):238-52.
24. Chebotareva N, Vinogradov A, Birukova Y, et al. A pilot study of anti-nephrin antibodies in podocytopathies among adults. *Nephrology* 2023;doi:10.1111/nep.14249.
25. Chugh SS, Clement LC. "Idiopathic" minimal change nephrotic syndrome: A podocyte mystery nears the end. *Am J Physiol Renal Physiol* 2023 Oct 5. doi: 10.1152/ajprenal.00219.2023.
26. Salfi G, Casiraghi F, Remuzzi G. Current understanding of the molecular mechanisms of circulating permeability factor in focal segmental glomerulosclerosis. *Front Immunol* 2023 Sep 19;14:1247606.
27. Petr V, Thurman JM. The role of complement in kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2023 Sep 21. doi: 10.1038/s41581-023-00766-1.
28. Chebotareva N, Cao V, Vinogradov A, et al. Preliminary study of anti-CD40 and ubiquitin proteasome antibodies in primary podocytopathies. *Front Med (Lausanne)* 2023 Jun 20;10:1189017.
29. Chebotareva N, Cao V, Vinogradov A, et al. A cross-sectional study of antibodies to ubiquitin proteasome system in different glomerulopathies. *Clin Nephrol* 2023;99(2):78-84.
30. Клинические рекомендации. Мембранопролиферативный гломерулонефрит. 2021.
31. Sethi S, Fervenza F. Membranoproliferative glomerulonephritis — a new look at an old entity. *N Engl J Med* 2012;366:1119-31.
32. Добронравов В.А., Смирнов А.В. Мембранопролиферативный гломерулонефрит в российской популяции. *Тер архив* 2018;12:39-47 [Dobronravov VA, Smirnov AV. Membranoproliferative glomerulonephritis in Russian population. *Terapevticheskii Arkhiv* 2018;90(12):39-47 (In Russ.)].
33. Caster DJ, Abner CW, Walker PD, et al. Clinicopathological characteristics of adult IgA nephropathy in the United States. *Kidney Int Rep* 2023;8(9):1792-800.
34. Han X, Xiao Y, Tang Y, Zheng X, et al. Clinical and pathological features of immunoglobulin A nephropathy patients with nephrotic syndrome. *Clin Exp Med* 2019;19(4):479-86.
35. Добронравов В.А., Мужешкая Т.О., Лин Д.И., Кочоян З.Ш. Иммуноглобулин А-нефропатия в российской популяции: клинико-морфологическая презентация и отдаленный прогноз. *Нефрология* 2019;23(6):45-60 [Dobronravov VA, Muzhetskaya TO, Lin DI, Kochoyan ZS. Immunoglobulin A-nephropathy in Russian population: clinical and morphological presentation and long-term prognosis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(6):45-60 (In Russ.)].
36. Gupta S, Dominguez M, Golestaneh L. Diabetic kidney disease: an update. *Med Clin North Am* 2023;107(4):689-705.
37. Бобкова И.Н., Шестакова М.В., Шукина А.А. Диабетическая нефропатия - фокус на повреждение подоцитов. *Нефрология* 2015;19(2):33-44 [Bobkova IN, Shestakova MV, Schukina AA. Diabetic nephropathy - focus on podocytes damage. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2015;19(2):33-44. (In Russ.)].
38. Kriz W, Lowen J, Gröne HJ. The complex pathology of diabetic nephropathy in humans. *Nephrol Dial Transplant* 2023 Sep 29;38(10):2109-2119.
39. Stoycheff N, Stevens LA, Schmid CH, et al. Nephrotic syndrome in diabetic kidney disease: an evaluation and update of the definition. *Am J Kidney Dis* 2009; 54(5):840-9.
40. Fiorentino M, Bolignano D, Tesar V, Pet al. Renal biopsy in patients with diabetes: a pooled meta-analysis of 48 studies. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32: 97e110.
41. Di Paolo S, Fiorentino M, De Nicola L, et al. Indications for renal biopsy in patients with diabetes. Joint position statement of the Italian Society of Nephrology and the Italian Diabetes Society. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020; 30(12):2123-32.
42. Моисеев С.В., Буланов Н.М. Аутоиммунитет, аутовоспаление и почки.

- Клин фармакол тер 2022;31(4):7-17 [Moiseev S, Bulanov N. Autoimmunity, autoinflammation and kidneys. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2022;31(4):7-17 (In Russ.)].
43. Бобкова И.Н., Моисеев С.В., Лысенко Л.В., Камышова Е.С. Волчаночный нефрит в XXI веке. *Терапевтический архив* 2022;94(6):713-7 [Bobkova IN, Moiseev SV, Lysenko LV, Kamyshova ES. Lupus nephritis in the XXI century. *Terapevticheskii Arkhiv* 2022;94(6):713-7 (In Russ.)].
 44. Буланов Н.М., Моисеев С.В., Новиков П.И. и др. Поражение почек при различных вариантах АНЦА-ассоциированных васкулитов. *Клин фармакол тер* 2016;25(5):23-9 [Bulanov NM, Moiseev SV, Novikov PI, et al. Renal involvement in ANCA-associated vasculitis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2016;25(5):23-9 (In Russ.)].
 45. Mahajan A, Amelio J, Gairy K, et al. Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal disease: a pragmatic review mapping disease severity and progression. *Lupus* 2020;29(9):1011-20.
 46. Oliva-Damaso N, Payan J, Oliva-Damaso E, et al. Lupus podocytopathy: an overview. *Adv Chronic Kidney Dis* 2019;26(5):369-375.
 47. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение волчаночного нефрита. 2021.
 48. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(9):1400-12.
 49. Moura MC, Gauckler P, Anders HJ, et al. Management of anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis with glomerulonephritis as proposed by the ACR 2021, EULAR 2022 and KDIGO 2021 Guidelines/Recommendations. *Nephrol Dial Transplant* 2023 May 10:gfad090.
 50. Dobrek L. A synopsis of current theories on drug-induced nephrotoxicity. *Life (Basel)* 2023;13(2):325.
 51. Mody H, Ramakrishnan V, Chaar M, et al. A review on drug-induced nephrotoxicity: pathophysiological mechanisms, drug classes, clinical management, and recent advances in mathematical modeling and simulation approaches. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2020;9(8):896-909.
 52. Moiseev S, Cohen Tervaert JW, et al. 2020 international consensus on ANCA testing beyond systemic vasculitis. *Autoimmun Rev* 2020;19(9):102618.
 53. Arnaud L, Mertz P, Gavand PE, et al. Drug-induced systemic lupus: revisiting the ever-changing spectrum of the disease using the WHO pharmacovigilance database. *Ann Rheum Dis* 2019;78(4):504-8.
 54. Anders HJ, Kitching AR, Leung N, Romagnani P. Glomerulonephritis: immunopathogenesis and immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2023;23(7):453-71.
 55. Игнатова Т.М., Козловская Л.В., Гордовская Н.Б. и др. Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С: 20-летний опыт лечения. *Терапевтический архив* 2017;89(5):46-52 [Ignatova TM, Kozlovskaya LV, Gordovskaya NB, et al. Hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis: A 20-year experience with treatment. *Terapevticheskii Arkhiv* 2017;89(5):46-52 (In Russ.)].
 56. Martin P, Awan AA, Berenguer MC, et al. Executive Summary of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2022;102(6):1228-37.
 57. Fu B, Ji Y, Hu S, et al. Efficacy and safety of anti-viral therapy for hepatitis B virus-associated glomerulonephritis: A meta-analysis. *PLoS One* 2020;15(1):e0227532.
 58. Kudose S, Santoriello D, Bomback AS, et al. The spectrum of kidney biopsy findings in HIV-infected patients in the modern era. *Kidney Int* 2020;97(5):1006-16.
 59. Shchepalina A, Chebotareva N, Akulkina L, et al. Acute kidney injury in hospitalized patients with COVID-19: risk factors and serum biomarkers. *Biomedicines* 2023;11(5):1246.
 60. Klomjit N, Zand L, Cornell LD, Alexander MP. COVID-19 and glomerular diseases. *Kidney Int Rep* 2023;8(6):1137-50.
 61. Galloway J. Remarks on Hodgkin's disease. *Br Med J* 1922;2:1201-4.
 62. Ronco PM. Paraneoplastic glomerulopathies: new insights into an old entity. *Kidney Int* 1999;56(1):355-77.
 63. Amarapurkar P, Bou-Slaïman S, Madrid B, et al. Paraneoplastic glomerular disease: the struggle is real. *J Onco Nephrol* 2019;3(1):31-8.
 64. Jayabalan A, Trivedi M. Paraneoplastic glomerular diseases. *Adv Chronic Kidney Dis* 2022;29(2):116-26.
 65. Leeaphorn N, Kue-A-Pai P, Thamcharoen N, et al. Prevalence of cancer in membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Nephrol* 2014;40(1):29-35.
 66. Lai KW, Wei CL, Tan LK, et al. Overexpression of interleukin 13 induces minimal change like nephropathy in rats. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(5):1476-85.
 67. Audard V, Zhang SY, Copie-Bergman C, et al. Occurrence of minimal change nephrotic syndrome in classical Hodgkin lymphoma is closely related to the induction of c-mip in Hodgkin-Reed Sternberg cells and podocytes. *Blood* 2010;115:3756-62.
 68. Rosner MH, Jhaveri KD, McMahon VA, Perazella MA. Onconephrology: the intersections between the kidney and cancer. *CA Cancer J Clin* 2021;71(1):47-77.
 69. Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. *Клин фармакол тер* 2020;29(1):13-24 [Lysenko (Kozlovskaya) LV, Rameev VV, Moiseev S, et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Therapy* 2020;29(1):13-24 (In Russ.)].
 70. Muchtar E, Gertz MA, Kyle RA, et al. A modern primer on light chain amyloidosis in 592 patients with mass spectrometry-verified typing. *Mayo Clin Proc* 2019;94(3):472-83.
 71. Said SM, Sethi S, Valeri AM, et al. Renal amyloidosis: origin and clinicopathologic correlations of 474 recent cases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(9):1515-23.
 72. Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, et al; ANDROMEDA Trial Investigators. Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis. *N Engl J Med* 2021;385(1):46-58.
 73. Смирнов А.В., Афанасьев Б.В., Поддубная И.В. и др. Моноклональная гаммапатия ренального значения: консенсус гематологов и нефрологов России по введению нозологии, диагностике и обоснованности клонорентированной терапии. *Нефрология* 2019;23(6):9-28 [Smirnov AV, Afanasyev BV, Poddubnaya IV, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: Consensus of hematologists and nephrologists of Russia on the establishment of nosology, diagnostic approach and rationale for clone specific treatment. *Nefrologiya = Nephrology* 2019;23(6):9-28 (In Russ.)].
 74. Leung N, Bridoux F, Nasr SH. Monoclonal gammopathy of renal significance. *N Engl J Med* 2021;384(20):1931-41.
 75. Klomjit N, Leung N, Fervenza F, et al. Rate and predictors of finding monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) lesions on kidney biopsy in patients with monoclonal gammopathy. *J Am Soc Nephrol* 2020;31(10):2400-11.
 76. Gozzetti A, Guarnieri A, Zamagni E, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS): Real-world data on outcomes and prognostic factors. *Am J Hematol* 2022;97(7):877-84.
 77. Dorval G, Servais A, Boyer O. The genetics of steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37(4):648-51.
 78. Boyer O, Dorval G, Servais A. The genetics of steroid-resistant nephrotic syndrome in adults. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36(9):1600-2.
 79. Моисеев С.В., Чеботарева Н.В., Буланов Н.М., Шилов Е.М. Редкие (орфанные) наследственные заболевания с поражением почек: подходы к диагностике и лечению. *Клин фармакол тер* 2023;32(3):6-18 [Moiseev S, Chebotareva N, Bulanov N, Shilov E. Rare inherited diseases with kidney involvement: approaches to diagnosis and treatment. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(3):6-18 (In Russ.)].

Nephrotic syndrome: ethiological factors and differential diagnosis

S. Moiseev, I. Bobkova, N. Chebotareva, N. Bulanov

Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Nephrotic syndrome (NS), characterized by proteinuria >3.5 g daily and hypoalbuminemia (± oedema and dyslipidemia) is one of the leading manifestations of various glomerular diseases, both primary and secondary (systemic autoimmune diseases, diabetes mellitus, amyloidosis, monoclonal gammopathy, malignancy, infections, drugs, etc). Kidney biopsy is usually required to establish the cause of NS in adult patients and to choose optimal treatment. In a review article, the authors discuss the most common ethiological factors of NS and its differential diagnosis.

Keywords. *Nephrotic syndrome, podocytes, glomerulonephritis, amyloidosis.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: S. Moiseev. Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia. avt420034@yahoo.com.

To cite: Moiseev S, Bobkova I, Chebotareva N, Bulanov N. Nephrotic syndrome: ethiological factors and differential diagnosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(4):5-15 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-4-5-15.