

Нефротический Синдром  
Этиология и лечение  
2002

Presentation by  
Ellin Lieberman, MD

- ◆ У 4-х летнего афро-американского ребенка больного астмой в течение 4 недель наблюдается увеличение периорбитальных отеков .

Увеличение веса за счет: 10% задержки воды в тканях; Снижения диуреза □; Наблюдается понос.

- ◆ Оценка данных
- ◆ Ведение

## Пример № 2.

# Содержание лекции

- ◆ Современные достижения.
- ◆ Клинические особенности.
- ◆ Ведение.
- ◆ Осложнения.
- ◆ Патогенез.
- ◆ Течение и исход.
- ◆ Фокусированный сегментированный гломерулосклероз.
- ◆ Итоги и выводы.

Фотография больного

# Микроскопия: Минимальные изменения.

Схематическое изображение  
нормальной гломерулы.

# Электронная микроскопия нормальной гломерулы.



Электронная микроскопия:  
Сглаживание малых отростков  
ПОДОЦИТОВ.

# Определение.

- ◆ В термин идиопатический нефротический синдром (ИНС) входят следующие симптомы:
  - Протеинурия (преимущественно альбуминурия)
  - Гипоальбуминемия
  - Гиперлипидемия
  - Отёки

# Синонимы.

- ◆ Клинические.
  - Липоидный нефроз.
- ◆ Морфологические.
- ◆ Нефропатия с минимальными изменениями или нефротический синдром с минимальными изменениями.
  - Болезнь Нила.
  - Болезнь малых отростков подоцитов.

# Достижения: 1960-2002

- ◆ Известна природа заболевания
- ◆ Снижение заболеваемости и смертности
- ◆ Разработаны принципы лечения
- ◆ Распознаны современные тенденции
- ◆ Во всём мире признана значимость локального гломерулосклероза.
- ◆ Разработаны диализ и трансплантат

# Клинические Характеристики

- ◆ Классический больной:
  - «Типичный»: 2-4 года с коварно подступившими генерализованными отёками
- ◆ Заболеваемость 2-7/100000 населения
- ◆ Распространённость 15,7/100000
- ◆ Возрастное распределение
  - <1 года: Врождённый нефротический синдром
  - 2-4 года: пик заболеваемости
  - >6-ти лет: Нефропатия с минимальными изменениями не доминирует в этом возрасте

# Клиническая картина.

## ◆ История

- Аллергия в анамнезе - @20%
- Лёгкие-умеренные генерализованные отёки
- Предшествующие воспаления мочевых путей и/или иммунизация.
- Боли в животе, понос – редко рвота

## ◆ Клиническое обследование

- Отёки, инфекция, не типичное АД

# Лабораторные находки

- ◆ Протеинурия – низкого молекулярного веса (например, альбумин, гамма-глобулин и трансферрин) определена как:  $>300\text{мг/день}$  или отношение протеин/креатинин  $>2$  в обычной моче.
- ◆ Гипоальбуминемия ( $<2,5\text{г/Дл}$ ), гиперлипидемия – особенно холестерин
- ◆ Азот мочевины крови – нормальный; креатинин – нормальный, если нет повреждения почки
- ◆ Гематология:  гематокрит – отражает гемоконцентрацию;  тромбоциты;
- ◆ Электролиты:  $\text{K}, \text{CL}, \text{CO}_2 \leftrightarrow, \text{Na}$  – могут ложно казаться  из-за  плазменных липидов;  СОЭ – не специфический показатель;  $\text{C}$  – норм., если нет атипии;

# Ведение

- ◆ Госпитализация: Только если тяжёлая отёчность, тяжёлая инфекция или гипертония
- ◆ Лечение антибиотиками: специфическое и профилактическое
- ◆ Оценка туберкулёзного статуса ППД
- ◆ Лечение стероидами: преднизон 60 мг/М2/день – 80 мг/день – МАХ



# Ведение в остром периоде Госпитализированной больной (2)

- ◆ Диета: Ограничение соли в отёчном периоде (если соли слишком мало, дети не будут есть)
- ◆ Диуретики: Воздействующие на петлю Генле – Фуросемид и Метазолон – Использовать с **ОСТОРОЖНОСТЬЮ**
- ◆ Калий сохраняющие препараты
- ◆ В/в – Альбумин: вводится экономно, 1г/кг/день, обязательно медленно, чтобы избежать отёк лёгких

# Значение ранней реакции ИИБГД 334 БОЛЬНЫХ

Initial Responder	(92%)	Non-Responder	(8%)
Ранняя реакция		Нет реакции	
Nonrelapser	40.8%	Non response	4.7%
Нет рецидива		Нет реакции	
<hr/>			
Нечастые рецидивы	20.1%	Реакция	3.3%
Частые рецидивы	28.1%		
Нет реакции в последующем	3%		

# Значимость начального лечения

- ◆ «Интенсивность начальной терапии при нефропатии с минимальными изменениями определяет частоту последующих рецидивов и вероятности для ребёнка приобрести часто рецидивирующее заболевание»

Bargman: КІ: 1999 (в дискуссии о медицине, основанной на доказательствах)

# СТАТИСТИЧЕСКИЕ ПРИЕМЫ В МЕДИЦИНЕ (1)

Статистический анализ проведенного лечения

- ◆ Произвольно-контролируемый метод (ПКМ), который демонстрирует статистически достоверную разницу
- ◆ ПКМ, который не соответствует критериям 1-го уровня
- ◆ Не произвольно контролируемый метод с современным контролем
- ◆ Перед-после изучение или серии заболеваний
- ◆ Серии заболеваний без контроля
- ◆ Сообщение о заболеваниях

# СТАТИСТИЧЕСКИЕ ПРИЕМЫ В МЕДИЦИНЕ (2)

- ◆ Оценочная система для рекомендаций
  - 1-й уровень исследований
  - 2-й уровень исследований
  - 3-й уровень
  - Ниже, чем 3-й уровень – включено мнение специалиста

# СТАТИСТИЧЕСКИЕ ПРИЕМЫ В МЕДИЦИНЕ(3)

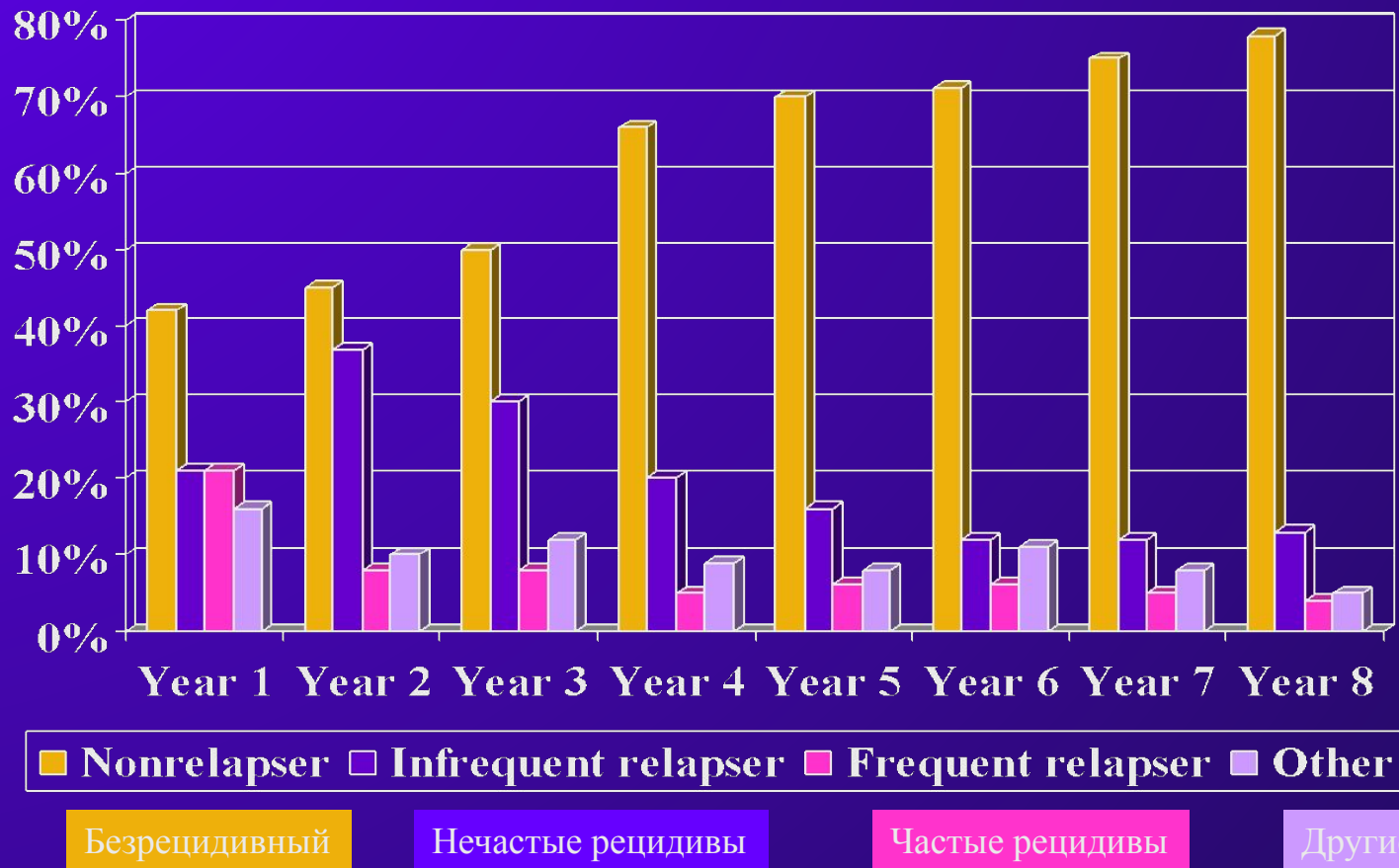
## ◆ Лечение 1-й атаки

- 1-я рекомендация: 60 мг/м<sup>2</sup>/день преднизона – (макс. 80) x 4-6 недель

## ◆ Лечение рецидивов

- 2-я рекомендация: 60 мг/м<sup>2</sup>/день (макс. 80 мг) до исчезновения белка в моче, затем 40 мг/м<sup>2</sup>/день в течение 4-х недель

# Годовая Классификация в соответствии с реакцией на лечение



# Ожидаемая реакция на лечение идиопатического нефротического синдрома (ИНС)

- ◆ Разрешение инфекции, если присутствует
- ◆ Разрешение отёка и протеинурии
- ◆ Выписка из стационара через 1 нед. – 10 дней
- ◆ Возврат к нормальной жизненной активности
- ◆ Нормализация биохимических показателей к 6-й неделе



# Стероидная терминология

- ◆ Стероид чувствительный
  - Быстрая ремиссия
- ◆ Стероид-зависимый
  - Протеинурия + другие симптомы возникают со стероидной зависимостью/отменой
- ◆ Часто рецидивирующий
  - \_ 2 рецидива/6 месяцев
  - Стероидо устойчивый
  - Протеинурия + др. Симптомы остаются несмотря на 6-8 недель стероидной терапии
- ◆ Метил-преднизолон
  - Иногда используется, если клиническая картина похожа на нефропатию с минимальными изменениями, но не поддаётся лечению

# Исследование отсутствия реакции на стероидное лечение

- ◆ Неадекватная доза
- ◆ Неадекватная желудочно-кишечная абсорбция (? Отёк ЖКТ)
- ◆ Явная или скрытая инфекция
- ◆ Семейная предрасположенность
- ◆ Лежащая в основе почечная патология

# Атипичные свойства. Показания к чрезкожной почечной биопсии

- ◆ Дети в возрасте < 1года или >12лет
- ◆ Гипертония, сыпь, хронические заболевания
- ◆ Азотемия без олигурии
- ◆ Значительная гематурия; □ С3, □ с4
- ◆ Отсутствие реакции на стероидное лечение (обычно 6-8 недель ежедневно)

# Осложнения нефротического синдрома и побочные действия стероидов

- ◆ Инфекции: перитониты, целлюлиты, пневмония
- ◆ Гиперкоагуляторные осложнения: тромбоз эмболизм
- ◆ Шок - Вторично к массивному диурезу, гастроэнтериту
- ◆ Пубертатный период - низкий рост и ожирение
- ◆ Стероидная токсичность - ожирение, гирсутизм, гипертензия, отставание в росте, деминерализация костей
- ◆ Психологические
- ◆ Хроническая почечная недостаточность

# Левамизол: иммуномодулирующий агент.

Современные исследования с использованием Левамизола 2.5 мг/кг/через день с последующими 6-ю неделями ежедневного и через день приема стероидов .

Результаты:

- ◆ Средняя частота рецидивов без левимазолом  $3.0 \pm 1.5$ /лет с левимазолом  $0.9 \pm 0.7$ /года
- ◆ Отсутствие неблагоприятных эффектов
- ◆ Комментарии: отсутствие контрольных испытаний; позволяет уменьшить или исключить стероиды.
- ◆ Роль медикаментов не определена (широко не применяются)

# Течение и исход

- ◆ Рецидивирующее течение в течение детства
- ◆ Стероидная зависимость/токсичность
  - Часто
- ◆ Альтернативные препараты
  - Используются всё больше
- ◆ Острая смертность
  - Редко
- ◆ Устойчивая ремиссия
  - Большинство к подростковому возрасту
- ◆ Остальные
  - Входят во взрослое состояние с – протеинурией, нефротическим синдромом, ТСПЗ (терминальная стадия поч. заб-я)

# Стероидная устойчивость и профилактика прогрессирования

Основа: Уменьшение протеинурии и гиперлипидемии замедляет повреждение почки

Стандарты ведения

- ◆ Эналаприл: Ингибитор Ангиотензин Превращающего Энзима (ИАПЭ)
- ◆ Антипротеинурический эффект без гипотензии  
Больные с  $\square$  скоростью клубочковой фильтрации ( $79 \text{ ml/min/1.73 M}^2$ ) требуют мониторинга К и креатинина
- ◆ Группа статина: эффективные анти-холестериновые агенты

# Эналаприл & Нефротический Синдром (5 БОЛЬНЫХ)

Больной	Белок в моче Mg/Kg/24 часа		Альбумин		Холестерин	
	0	2	0	2	0	2
1	129	14	2	3	386	211
2	80	2	2	4	295	124
3	87	2	3	5	292	160
4	381	30	2	2	498	3,115
5	52	19	3	5	210	201



# Гломерулопатия, связанная с ожирением

- ◆ Патогенез: неясный
- ◆ Результаты обследования 7-ми афро-американских подростков
  - □ □ □ Cr, □ □ □ Alb, □ холестерин
  - Белок в моче: 1.9 - 4 г/ день ( норма 330 mg или меньше/24 часа)
  - Почечная биопсия: ФСГС (другие показывают ранние гломерулярные изменения)
  - Ожирение (индекс массы тела  $> 30$  ), □ АД, 0 отёки
  - Может привести к терминальной стадии почечного заболевания (ТСПЗ)
- ◆ Лечение
  - Снижение веса
  - Эналаприл
- ◆ Статины

# Pathology

# Пять основных причин нефротического синдрома у детей

- ◆ Непропатии с минимальными изменениями
- ◆ Непропатии с минимальными изменениями с отложением иммуноглобулина М
- ◆ Фокальный сегментный гломерулосклероз(ФСГС)
- ◆ Мембранопротиферативный гломерулонефрит (МПГН)
- ◆ Мембранозная непропатия (МН)

# ФСГС и Нефропатия с минимальными изменениями

- ◆ Нефротический синдром – оба
- ◆ Невовлечённые гломерулы при фокальном сегментном гломерулосклерозе (ФСГС) часто выглядят идентичными с таковыми при нефропатии минимальных изменений
- ◆ Гломерулярная гипертрофия: ранний признак ФСГС
- ◆ ФСГС после первой биопсии показывает нефропатию минимальных изменений
- ◆ Больные могут давать ремиссию на преднизолоне
- ◆ ФСГС превалирует больше у цветного населения

# Международное изучение почечных заболеваний у детей (МИПЗД)

- ◆ Началось в 1970 г., вовлечён 471 ребёнок с нелечённым нефротическим синдромом
- ◆ Все дети подверглись почечной биопсии, интерпретированной патологоанатомом, который не имел клинической информации.

# Влияние возраста на превалирование нефропатии минимальных изменений

<u>Повреждение</u>	<u>3 мес.- 6 лет</u>	<u>6 – 16 лет</u>
Минимальные изменения	87 %	53 %
Другие	13 %	47 %

## Находки в 1990 –х

- ◆ Минимальные изменения наименее частые во всех возрастных группах (дети)
- ◆ Увеличилось превалирование фокального гломерулосклероза
- ◆ Цветные дети поражаются непропорционально больше

# Изменения в гистологии в последние десятилетия

Поражение	МИЗПД * (N=471)	Texas (N=105)	
		<1990	>1990
Минимальные изменения	84.5	41	25
ФСГС	9.5	23	47
Мезангиальная пролиферация.	2.5	28	19
Другие	3.5	8	9



# Нефротический синдром:

## ГИСТОПАТОЛОГИЯ

Распределение по этничности (Техас, USA)

Повреждение	Белые	Чёрные	Испанцы
Минимальные Изменения	51%	36%	73%
ФСГС	18%	47%	11%
Мезангиальная Пролиф.	22%	13%	11%
Другие	9%	4%	5%

\*Texas KT 1999

# Фокальный Сегментный Гломерулосклероз

# Фокальный сегментный гломерулосклероз (ФСГС): особенности

- ◆ Любой возраст
- ◆ Увеличение в частоте – Этнические меньшинства (1970 – до настоящего времени)
- ◆ Демонстрация случая: нефротический синдром, □ АД
- ◆ Находки в моче: □ протеинурия (прот./креат. > 4 ); эритроциты
- ◆ Сыворотка: □□ Креат., □□ Нст, □ гипоальбуминемия □ гиперхолестеринемия и липиды

# ФСГС: Лечение

- ◆ Стероиды: орально преднизолон;  
пульсовой метод введения преднизолона(в/в)
- ◆ Циклоспорин: различные дозы
- ◆ Циклофосфамид: орально или пульсовым методом(I.V.)
- ◆ Схема лечения: I.V. Метил преднизолон с циклофосфамидом или хлорамбуцилом
- ◆ Плазмаферез: используется при рецидивах > трансплантат

# ФСГС: Пульсовые стероиды и иммуноподавление

Автор Author	К-во Больных Pt No	Алкилирующий Агент Alk Ag.	Наблюдение (лет) Follow-up (Yr)	Частота реакции Response Rate (%)	Почечная недостаточность (%) Renal Failure (%)
Tune	32	25/32	6.3	75%	0
Waldo	10	2/10	4.0	0%	80
Tune	11	11/11	3.3	72.7%	18.1
Hari	34	34/34	5.4	64.7%	8.8

# Прогноз в соответствии с ремиссией

Больные, прогрессирующие к ТСПЗ \*

Группа	Наблюдение (лет)	Полная ремиссия	Частичная	Колич. реакций
Дети	6.1	14%	0%	37%
Взросл.	5.0	2%	17%	52%

# ФСГС: дети и взрослые

Категория	Полная ремиссия	Частичная ремиссия	К-во Реакций на лечение
Цитотоксичный медикамент	15%	10%	75%
Стероидная устойчивость			
Циклоспорин	22%	25%	53%
Стероидная устойчивость			

# Метил-Преднизолон Пульсовой метод введения: ФСГС

Неделя	Methyl-prednisolone	Prenisone (mg/kg/dose)
1-2	30 mg/kg 3x/нед.	0
3-10	30 mg/kg 1x/нед.	2 mg/kg/qod (через день)
11-18	30 mg/kg q 2недель	Постепенное снижение дозы до 0
19-50	30 mg/kg q 4недель	Постепенное снижение дозы до нуля
51-82	30 mg/kg q 8недель	

Maximum dose for methylprednisolone: 1,000 mg  
 Prednisone maximum: 60 mg qod



# Резюме и заключение

- ◆ Идиопатический нефротический синдром является частой педиатрической патологией
- ◆ В течение последних десятилетий достигнуты значительные успехи в выявлении: природы заболевания, патогенеза, патанатомии и лечения. Остаются в силе разногласия по поводу идиопатического нефротического синдрома и ФСГС
- ◆ Неблагоприятный исход ФСГС приводит к тому что используются различные схемы лечения (нет единого мнения)

# Фокальный сегментный гломерулосклероз

## Терапевтические противоречия

- ◆ Пульсовой преднизолон      Циклоспорин  
Эффективно у некоторых
- ◆ Стероидная токсичность      Постепенное  
снижение дозы стероидов
- ◆ Стероидная зависимость Циклоспорин-  
зависимый
- ◆ Побочные эффекты,  
последствия      Почечная      токсичность