

# Нефротический синдром

## Определение нефротического синдрома

Под нефротическим синдромом понимают клинико-лабораторный симптомокомплекс, включающий:

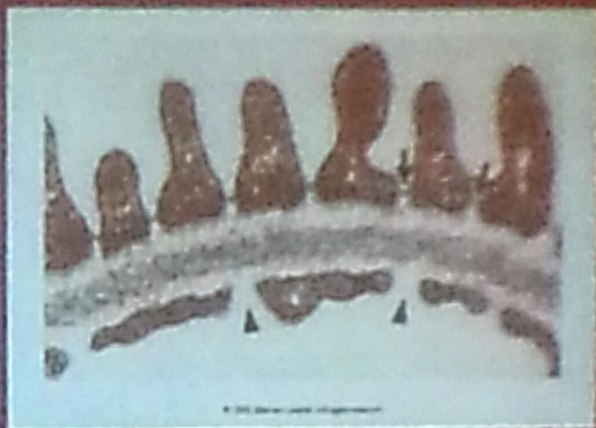
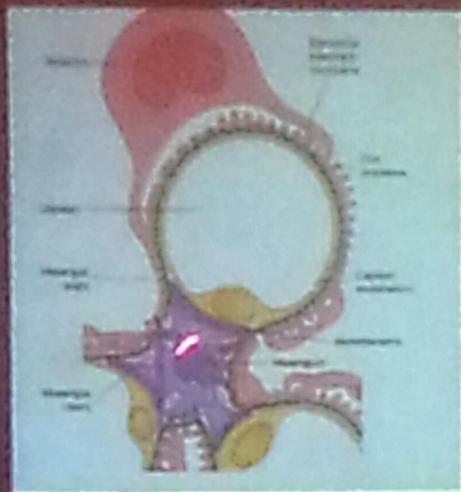
- Протеинурию с потерей белка с мочой 3 и более граммов за сутки у взрослых,  $\geq 50$  мг/кг/24 часа или 40 мг м<sup>2</sup>/ч (утренняя порция) у детей;
- Гипопротеинемию с гипоальбуминемией ( $\leq 25$  г/л);
- Гиперлипидемию, включающую гиперхолестеринемию, триглицеридемию;
- Отеки (не обязательно, т.к. возможен «неполный», безотечный НС)

## Диф. диагноз НС и нефритического синдрома

СИМПТОМ	Нефротический	Нефритический
Начало	постепенное	внезапно
Отеки	++++	++
Протеинурия	++++	++
Альбумин крови	Низкий	нормальный
АД	норма	повышенное
гематурия	+/-	+++

# Патогенез почечной потери белка

## Структура щелевой диафрагмы (поры)

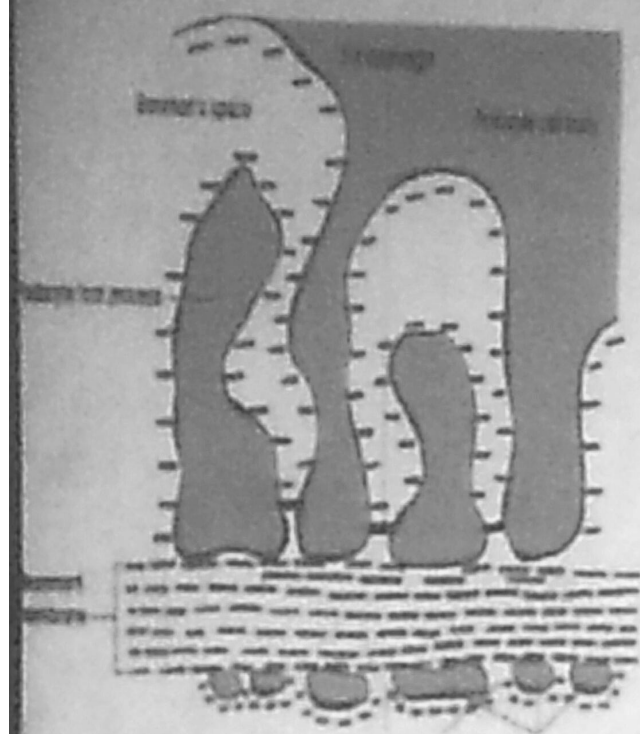


Поры эндотелия имеют диаметр 50-100 нм, щели между педикулами – 30-40 нм. В норме в первичную мочу проникают вещества диаметром не более 4 нм. Следовательно, существуют иные причины, задерживающие часть метаболитов в просвете капилляров.

## Некоторые факторы избирательной проницаемости базальной мембраны

1. Гликокаликс эндотелия капилляров, содержащий сиалопротеины, протеогликаны, что определяет отрицательный заряд
2. Отрицательный заряд ГБМ (связан, в основном, с гепаран сульфатом и хондроитин сульфатом), отталкивающий отрицательно заряженные частицы, в частности, альбумин.
3. Плотность lamina densa БМ, обусловленной ламинином.
4. Градиент осмотического и онкотического давления между капиллярами клубочка и содержимым капсулы Боумена.
5. Наличие транспортных белков между ножками подоцитов.

# Подоцит



- Каждый клубочек содержит 500-600 подоцитов
- У подоцитов практически отсутствует пролиферативная активность
- Скорость обмена очень низкая
- Обеспечивает синтез некоторых белков ГБМ
- Регулирует растяжимость клубочкового капилляра
- Ограничивает прохождение в мочевое пространство отрицательно заряженных белков
- Синтез факторов роста: VEGF, PDGF
- Определяет врожденный иммунитет (предотвращает проникновение патогенных белков в капсулу Боумена)

## Наследственные причины, ведущие к нарушению функции и структуры подоцита

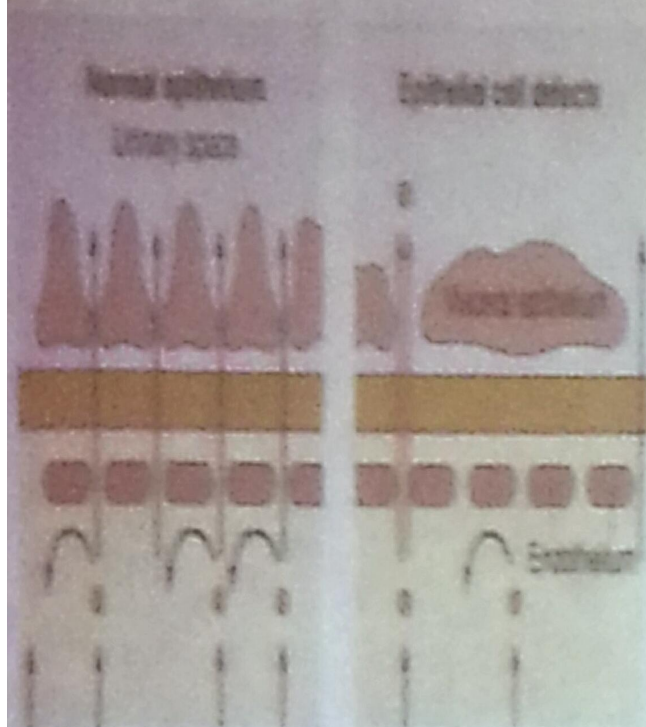
Врожденный дефект	Факторы
Транскрипционные регуляторы	WT1, PAX-2, WT1P LIM
Изменение белков щелевой диафрагмы	Нефрин, подоцин, CD2AP, FAT-1, FAT-2, ZO-1. Нарушение цитоскелета мутация ACTN-4
Люминальные и нелюминальные белки	$\alpha$ - $\beta$ дистрогликаны, подокаликсин, TRPC6
Цитоплазматические протеины	PLC $\alpha$ 1. Белки митохондрий, tRNA и COQ2 мутации
Метаболические	Болезнь Фабри, SCARB2/LIMP-2
Внеклеточный матрикс	LAMB2

Приобретенные причины, ведущие к  
нарушению функции и структуры  
подоцита

Внешние факторы	причины
Инфекционные	Циркулирующий вирусный протеин, липосахариды
Токсические	Медикаменты (паминдронат, интерферон), Токсины (пуромицин, аминонуклеозид, адриамицин)
Лимфокины	IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , фактор проницаемости ЭСГС, TGF- $\beta$
Механические	Ожирение, гиперфльтрация, острая ишемия вследствие ТМА
Иммунологические	Люпус, ИГАН, мембранозная
Метаболические	СД.



# Механизмы протеинурии



- Слияние (распластывание) малых отростков
- Апоптоз
- Пролиферация

# Патофизиология развития отеков при нефротическом синдроме

Массивная протеинурия

Снижение коллоидно-осмотического давления плазмы крови

Падение гидростатического давления в капиллярах

Снижение ОЦК

Повышение активности РААС

Рост активности РААС и секреции АДГ

Повышение реабсорбции Na и воды в канальцах для восстановления ОЦК

## Дополнительные факторы образования отеков при НК.

- Избыточная реабсорбция  $\text{Na}$  на всех уровнях петли Генли;
- Повышенная сосудистая проницаемость для альбумина;
- Снижение градиента капиллярно-интерстициального онкотического давления;
- Снижение СКФ из-за снижения АД;

# Классификация НС

## I. Врожденный и инфантильный НС

- НС финского типа с первичным поражением базальных мембран клубочковых капилляров и микрокистозом канальцев (мутация в гене NPHS 1 на 19 хромосоме)
- Семейный НС, нередко связанный с мутацией гена NPHS 2 на хромосоме 1q25 – 1q31
- Семейный аутосомно-доминантный стероидрезистентный НС (ФСГС), связанный с мутацией в гене ACTN4, кодирующем  $\alpha$ -актин-4
- НС при синдроме Дениса-Драше и Фрайзера, связан с мутацией в гене WT1 и сочетающейся с псевдогермафродитизмом

# Генетические мутации

- Основные гены являющиеся причинами врожденного НС:
  1. NPHS1. тип наследования A/P
  2. NPHS2. тип наследования A/P
  3. PLCE1. тип наследования A/P
  4. CD2AP. тип наследования A/D
  5. ACTN4. тип наследования A/D
  6. TRPC6. тип наследования A/D
  7. INF2. тип наследования A/D
- Возможной причиной врожденного несидромального НС может явиться мутация NPHS1
- При наличие минимальных изменений или ФСГС в рамках младенческого НС показан скрининг NPHS1 и NPHS2.
- При наличие ДМС показан скрининг WT1 и PLCE1

# Классификация НС

## II. Первичный НС при гломерулонефрите

- Мембранозная нефропатия
- ФСГС
- Минимальные изменения в гломерулах
- Мембранопрролиферативный ГН
- Мезангиопрролиферативный ГН
- Фибропластический ГН

# Классификация НС

## III. Вторичный НС

- Инфекционных заболеваниях
- Системные заболевания соединительной ткани
- Болезни обмена (СД, ожирение, амилоидоз)

Тромбоз почечных вен

## Различия между первичным и вторичным ФСГ

Характеристики	Первичный	Вторичный
Начало	Внезапное	Постепенное
Выраженность протеинурии	$>3.5$ г	$<3.5$ г
Нефротический синдром	Обычно	Редко
При биопсии	ФСГ-неуточненный, Tip lesion	Перихилярный вариант
Распластывание малых отростков подоцитов	Диффузное	Очаговое



## Инициальная терапия у взрослых с БМИ/ФСГ (1)

- Мы предлагаем преднизон, 1 мг/кг ежедневно или 2 мг/кг через день (МАКСИМАЛЬНО 80 мг в день) в течение не менее 4 недель после достижения ответа или 16 недель при резистентности.
- При достижении ремиссии мы предлагаем снизить дозу в течение 6 месяцев на 5 мг/сут еженедельно до 30 мг, затем в режиме через день снижать по 5 мг в неделю до 0.
- При развитии обострения в период снижения дозы (стероид-зависимость) мы предлагаем повторить 4-недельный курс лечения.
- При развитии обострения после отмены стероидов, мы предлагаем повторить 4-недельный курс лечения.

Инициальная терапия у взрослых с БМИ/ФСГ (2)  
Часто-рецидивирующий/стероид-зависимый БМИ/ФСГ

- Мы предлагаем циклофосфамид внутрь 2-2.5 мг/кг/сут в течение 8-12 недель (только при стероид-чувствительной БМИ) (2C)
- Мы предлагаем КНИ (циклоспорин 3-5 мг/кг/сут или такролимус 0.05-0.1 мг/кг/сут в два приема) в течение 1-2 лет при ЧР/СЗ БМИ, если развиваются рецидивы несмотря на циклофосфамид, или при необходимости сохранения детородной функции. (2C)
- Мы предлагаем ММФ 500-1000 мг два раза в день в течение 1-2 лет для пациентов, которые не переносят кортикостероиды, циклофосфамид и КНИ (2D)

# Терминология НС у взрослых

термин	определение
рецидив	ПУ $\geq 3,5$ г/сут, возникшая в сроки $> 1$ мес. после развития полной ремиссии
Часто рецидивирующий	$\geq 2$ рецидивов в течение 6 мес
Полная ремиссия	Снижение ПУ $\leq 0,2$ г/сут, сывороточный альбумин $> 35$ г/л
Частичная ремиссия	Снижение протеинурии до 0,21-3,4 г/сут $\pm$ снижение ПУ на $\geq 50\%$ по сравнению с исходной
Стероид-резистентность	Персистирование ПУ, несмотря на терапию ПЗ в дозе 1 мг/кг/сут в течение 4 месяцев
Стероид-зависимость	2 рецидива подряд, наблюдающиеся во время лечения или в течение 14 дней после прекращения КС-терапии

Давай

ДО СВИДАНИЯ

