

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: >300мг/день или отношение протеин/креатинин >2 в обычной моче.
- ♦ Гипоальбуминемия (<2,5г/Дл), гиперлипидемия – особенно холестерин
- ♦ Азот мочевины крови – нормальный; креатинин – нормальный, если нет повреждения почки
- ♦ Гематология: № гематокрит – отражает гемоконцентрацию; № тромбоциты;
- ♦ Электролиты: К, Cl, CO₂ ↔, Na – могут ложно казаться Физ-за № плазменных липидов; № СОЭ – не специфический показатель; С – 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 Госпитализированный 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 ИИБПД 334 Больных

Initial Responder	(92%)	Non-Responder	(8%)
Ранняя реакция		Нет реакции	
Nonrelapser	40.8%	Non response	4.7%
Нет рецидива		Нет реакции	
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: KI: 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

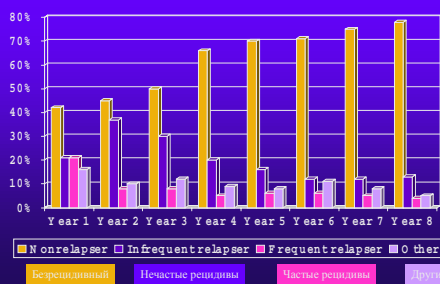
СТАТИСТИЧЕСКИЕ ПРИЕМЫ В МЕДИЦИНЕ (2)

- ♦ 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: 60мг/м2/день преднизона – (макс. 80) x 4-6 недель
- ♦ Лечение рецидивов
 - 2-я рекомендация: 60 мг/м2/день (макс. 80 мг) до исчезновения белка в моче, затем 40мг/м2/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. – 10дней
- ♦ 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 поддается 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, гипертонзия, 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 левamisолом $3.0 \pm 1.5/\text{лет}$ с левamisолом $0.9 \pm 0.7/\text{года}$
- ◆ 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 Φ скоростью гломерулярной фильтрации (79 ml/min/1.73 M2) 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
 - $< \mathfrak{S} > Cr, < \mathfrak{S} > Alb, \mathfrak{K}$ 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), \mathfrak{K} АД, 0 отёки
 - Может привести к терминальной стадии почечного заболевания (ТСПЗ)
- ◆ Лечение
 - Снижение веса
 - Эналаприл
- ◆ Статины
Modified from Adelman J Ped, 2001

Pathology

Пять основных причин нефротического синдрома у детей

- ◆ Нефропатии с минимальными изменениями
- ◆ Нефропатии с минимальными изменениями с отложением иммуноглобулина М
- ◆ Фокальный сегментный гломерулосклероз (ФСГС)
- ◆ Мембранопролиферативный гломерулонефрит (МПГН)
- ◆ Мембранозная нефропатия (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

Повреждение	3 мес. - 6 лет	6 - 16 лет
Минимальные изменения	87 %	53 %
Другие	13 %	47 %

ISKDC, Journal of Pediatrics, 1981

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

Churg 1970 (ISKDC) KI, 1999 (Texas)

Нефротический синдром: гистопатология

Распределение по этничности (Texas, USA)

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

*Texas, KI 1999

Фокальный Сегментный Гломерулосклероз

Фокальный сегментный гломерулосклероз (ФСГС): особенности

- ♦ Любый возраст
- ♦ Увеличение в частоте – Этнические меньшинства (1970 – до настоящего времени)
- ♦ Демонстрация случая: нефротический синдром, KAD
- ♦ Находки в моче: K протениурия (прот./креат. > 4); эритроциты
- ♦ Сыворотка: $\pm \text{K}$ креат., $\pm \text{Hct}$, H гипоальбуминемия K гиперхолестеринемия и липиды

ФСГС: Лечение

- ♦ Стероиды: оральнo преднизолон; пульсовоy метод введения преднизолонa(в/в)
- ♦ Циклоспорин: различные дозы
- ♦ Циклофосфамид: оральнo 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 Больны х Pt No	Алкили рующий Агент Alk Ag.	Наблюд ение (лет) Follow- up (Yr)	Частота реакции Response Rate (%)	Почечная недостаточ ность (%) 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

Группа	Наблю дение(л ет)	Больные, прогрессирующие к ТСПЗ *		
		Полная ремиссия	Частич ная	Колич. реакций
Дети	6.1	14%	0%	37%
Взросл.	5.0	2%	17%	52%

Korbet. JASN, 1998

ФСГС: дети и взрослые

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

Korbet. JASN, 1998

Метил-Преднизолон Пульсовоy 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 2неделя	Постепенное снижение дозы до 0
19-50	30 mg/kg q 4неделя	Постепенное снижение дозы до нуля

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

JASN: Tune & Mendoza, 1997

