



# Идиопатический нефротический синдром у детей

Willem Proesmans

Pediatric Nephrologist

University of Leuven, Belgium

ESPN-Minsk 2006

# ИНС : определение

Нефротический синдром

- = тяжелая протеинурия (  $> 50 \text{ mg/kg}$  за 24 ч)
- = гипопротейнемия (сыв. альб.  $< 30 \text{ g/l}$ )
- = гиперлипидемия (сыв. холестерин  $> 180 \text{ mg/dl}$ )
- = отеки с/без олигурии

следствие нарушений избирательной  
проницаемости  
стенки капилляра клубочка

## ИНС :определение (2)

Нефротический синдром может наблюдаться при большом числе различных состояний:

1. Врожденные заболевания:  
наследственные дефекты подоцитов и/или ГБМ
2. Приобретенные заболевания:  
инфекции  
депозиты иммунных комплексов  
васкулиты и т.д.

# ИНС :определение(4)

## КЛАССИФИКАЦИЯ У ДЕТЕЙ :

### **1. Врожденный НС**

1.1.- инфекционный (сифилис)

1.2 - генетический :

1.2.1. Вр. НС финского типа (NRHS1)

1.2.2. Denys Drash синдром (WT1)

### **2. Приобретенный НС у детей**

# ИНС :определение(5)

## 2. Приобретенный НС

### 2.1. Иммунокомплексный нефрит

(IgAN, мембранозная гломерулопатия и др.)

### 2.2. Аутоиммунные расстройства (LED)

### 2.3. Системные васкулиты (ПШГ, Вегенера,)

### 2.4. Лекарственно-индуцир. (пеницилламин, соли золота)

### 2.5. амилоидоз

.../...

# ИНС :определение(6)

## 2. Приобретенный НС

### 2.6. Идиопатический НС

= минимальные гломерулярные повреждения

= диффузная мезангиальная пролиферация

= фокальный гломерулосклероз

# ИНС : клинические проявления

-  Увеличение веса
-  Отеки (глаза, голени, живот, ...)
-  Олигурия
-  Темная моча
-  (высокое кровяное давление)
-  (боль в животе)

# Клиническая картина

отек век



анасарка



# ИНС : лаборатория

## Моча

Тяжелая протеинурия ( $\text{prot/creat} > 1 \text{ g/g}$ )

( $U_{\text{prot}} > 40 \text{ mg/m}^2$  за час)

( $U_{\text{prot}} > 50 \text{ mg/kg}$  за 24 ч)

[микроскопич. гематурия]

снижение выделения мочи

низкая концентрация Na

# ИНС : лаборатория

## Кровь

гипокальциемия, гипонатриемия

(норм. уровни мочевины и креатинина)

гипопротеинемия (сыв. альбумин  $< 30$  g/l)

гиперлипидемия (сыв. холестерин  $> 180$  mg/dl)

протромботич. статус (AT $\downarrow$ , Fg  $\uparrow$ )

снижение гормон-связ. протеинов

25ОНD, тироксин, трансферрин, др.

# ИНС : гистология

## **Минимальные гломерул. повреждения**

нет депозитов при иммунофлюоресценции  
слияние подоцитов при электронной  
микроскопии

## **Диффузная мезангиальная пролиферация**

легкая-умеренная гиперклеточность  
с/без мезанг. депозитами IgM

## **Фокально-сегментарный ГС - несколько**

гломерул ("фокальный") с

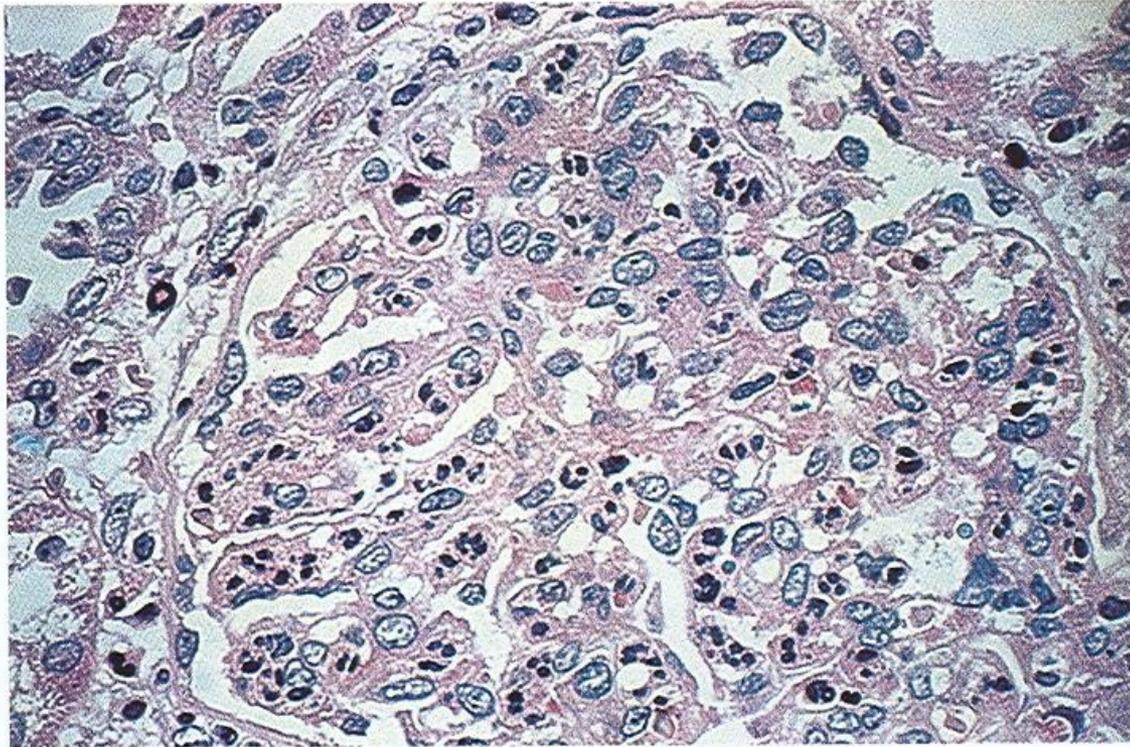
"сегментарными" повреждениями фиброз/"  
склероз"

# Минимальные повреждения



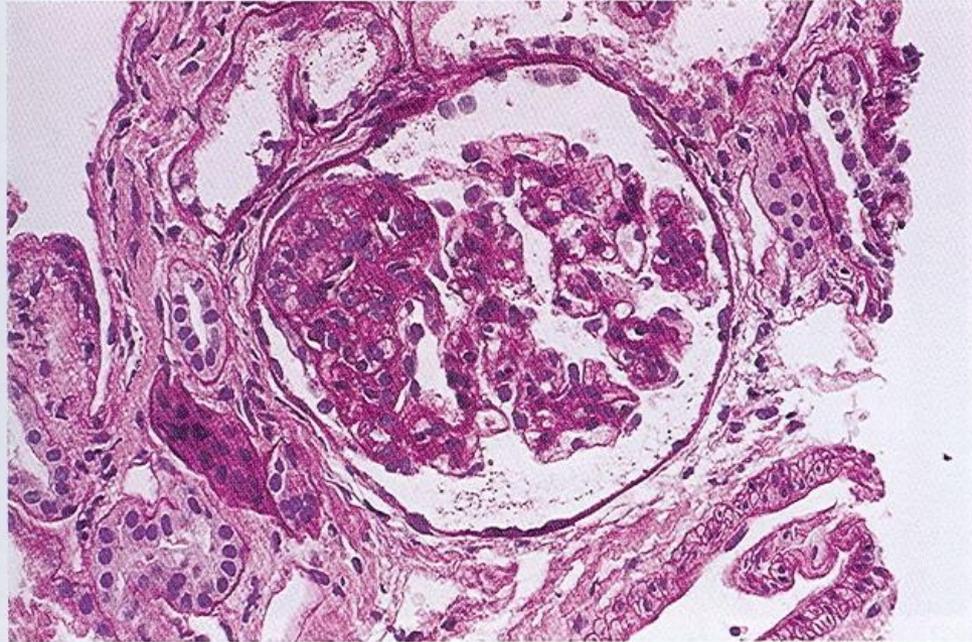
8. a. Minimal change disease: The findings are normal by light microscopy (Jones Silver staining; original magnification,  $\times 40$ ).

# Диффузная мезангиальная пролиферация



4. a. Acute post-infectious glomerulonephritis. Note the numerous infiltrating neutrophils and several closed capillary loops (H&E staining; original magnification,  $\times 40$ ).

# Фокальный гломерулосклероз



**8. c.** Focal segmental glomerulosclerosis: Note collapse and sclerosis of some of the capillary loops in this glomerulus. Throughout the biopsy specimen, less than 50% of glomeruli were involved (Periodic acid-Schiff staining; original magnification,  $\times 40$ ).

# ИНС: история заболевания

История

Или спонтанная ремиссия и излечение

Или смерть вследствие сепсиса, тромбоза,  
гипотрофии

Сегодня

Спонтанная ремиссия ~ 5 %

Стероидчувствительность

нечастые / частые рецидивы

Стероидрезистентность

## ИНС: история заболевания(2)

Более 50% пациентов с идиопатическим  
НС и особенно со  
стероидчувствительными вариантами  
имеют РЕЦИДИВЫ

ИНС = рецидивирующее заболевание  
число рецидивов ? От 1 до 50

# ИНС: осложнения(1)

## 1. Гиповолемия

*боль в животе, холодные конечности,  
гипотензия, медлен. заполнение капилляра*

## 2. Преренальная ОПН

*олигурия + повышен. сыворот. креатинин*

## 3. Бактериальные инфекции (сепсис, перитонит)

*Streptococcus pneumoniae*

тромбоз

*артериальный и венозный*

## ИНС: осложнения(2)

5. Остеопения

6. Панкреатит

7. Задержка роста

8. Терминальная ХПН

9. Рецидив после почечной трансплантации

# НС & ТРОМБОЗ

Тромбоз глубоких вен (мозговых, легочн., ...)

- гиповолемия,
- повыш. вязкость, гиперлипидемия
- тромбоцитоз
  
- почечная потеря антикоагулянтов (антитромбин)
- сверхпродукция коагулянтов (фибриноген, FVIII)
- почечная потеря плазминогена : снижение фибринолиза
  
- Диуретики ~ Стероиды

# НС & БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ

- плохая тканевая перфузия
- почечные потери IgG
- Снижен иммунный ответ к Streptococci

# ИНС : ЛЕЧЕНИЕ (1)

## 1. Симптоматическое

1.1. Ограничение соли

1.2. Ограничение жидкости

1.3. диуретики (furosemide, spironolactone)

1.4. Альбумин в/венно

1.5. кальций (400 mg) and vitamin D (800 U)

1.6. антибиотики

1.7. Вакцинация против пневмококка

1.8. аспирин / гепарин

# ИНС : ЛЕЧЕНИЕ(2)

## 2. Специфическая терапия

### 2.1. стероиды

(prednisone, prednisolone, deflazacort)

### 2.2. levamisole

(комбинация с prednisone)

### 2.3. Алкилир. агенты

(chlorambucil, cyclophosphamide)

### 2.4 ciclosporin A

mycophenolate mofetil (?)

# ИНС : ЛЕЧЕНИЕ(3)

## CORTICOSTEROIDS

Стандартная терапия (1)

**predniso(lo)ne 60 mg/m<sup>2</sup> в сутки,  
max. 60 mg**

В один (или два) приема  
после еды  
в теч. 4-ех недель

# ИНС : ЛЕЧЕНИЕ(4)

## Кортикостероиды

Французский стандарт терапии (2)

После достижения ремиссии (3-6 wks)

prednisone по альтернир. дням

60 mg/m<sup>2</sup> - 8 недель (max 60 mg)

45 mg/m<sup>2</sup> - 2 недели

30 mg/m<sup>2</sup> - 2 недели

15 mg/m<sup>2</sup> - 2 недели

Стоп

# ЛЕЧЕНИЕ (5)

Кортикостероиды

Немецкий стандарт терапии

PREDNISONE

60 mg/m<sup>2</sup> в сутки в 3 приема на 6 недель  
(max 80 mg)

40 mg/m<sup>2</sup> по альтернир. дням в 1 прием  
На 6 недель  
(max 60 mg)

# СТЕРОИДЫ ПРИ ИНС У ДЕТЕЙ

Мета-анализ рандомизиров. контролируемых исследований

(12 исследований включ. 868 children; Cochrane база данных)

“Имеется обратная связь между продолжительностью лечения преднизолоном и риском рецидивов”

“Детей с первым эпизодом ИНС следует лечить преднизолоном как минимум 3 месяца”

*Archives Diseases Childhood 2000; 83:45*

# КЛАССИФИКАЦИЯ ~ ОТВЕТ НА СТЕРОИДЫ

## 1. Стероид-чувствительность:

*полная ремиссия после 4-6 недель*

### 1.1. Стероид-зависимость:

*рецидив, в то время как получает стероиды  
или в течение 2 недель после их отмены*

### 1.2. Частые рецидивы:

*2 или более рецидива в течение 6 месяцев  
после стероидов*

## 2. Стероид-резистентность ("инициальное отсутствие ответа")

*R/ steroids в теч. 4-6 недель = нет ремиссии (?)*

# ОТВЕТ НА СТЕРОИДЫ

## 2. УСТОЙЧИВОСТЬ К СТЕРОИДАМ

после 6 недель оральной терапии преднизолоном или после 4 недель преднизолона и 3 пульсов МР

2.1. = нет изменений в протеинурии :

ПОЛНАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К СТЕРОИДАМ

2.2. = снижение  $> 40\%$  протеинурии

ЧАСТИЧНАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К СТЕРОИДАМ

*(мало информации в литературе)*

# ТЕРАПИЯ РЕЦИДИВА

R/ prednisone 60 mg/m<sup>2</sup> в сутки  
до отрицательного теста на белок 1 неделю

R/ prednisone по чередующимся дням  
60 mg/m<sup>2</sup> - 4 недели  
45 mg/m<sup>2</sup> - 4 недели  
30 mg/m<sup>2</sup> - 4 недели  
15 mg/m<sup>2</sup> - 4 недели

Стоп

# ИНС : ЛЕЧЕНИЕ (6)

У стероидзависимых пациентов и частых рецидивах

LEVAMISOLE (\*)

2 – 2.5 mg/kg по альтернир. дням

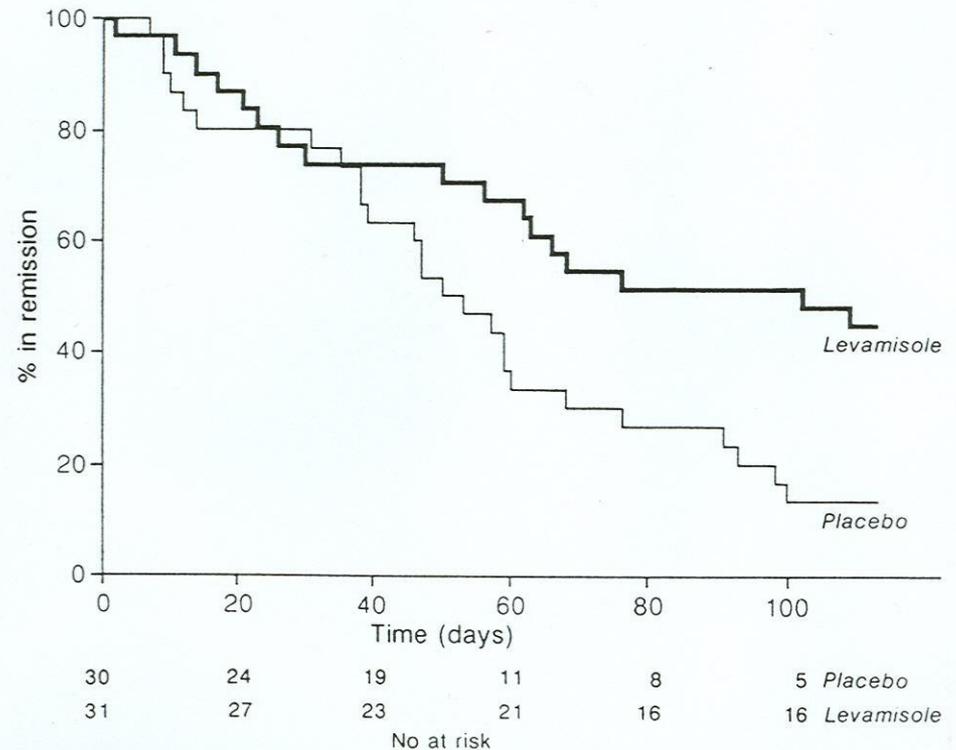
3 проспективных, мультицентровых  
исследования показывают преимущество  
схемы [prednisone + levamisole]

над одним преднизолоном

(\*) ANTIHELMINTHIC, IMMUNEMODULATOR, STEROID-SPARING

# Levamisole

Британское мультицентр.  
исследование:  
61 ребенок со  
Стероид-зависимым ИНС  
(*Lancet 1991; 337: 1555-1557*)



Percentage in remission by time to relapse in days for levamisole and placebo groups.

# ИНС : ЛЕЧЕНИЕ(7)

## ЧАСТЫЕ РЕЦИДИВЫ (1)

R/ prednisone 60 mg/m<sup>2</sup>

ДО УХОДА ПРОТЕИНУРИИ 5 ДНЕЙ

R/ prednisone по альтернир. дням

60 mg/m<sup>2</sup> - 10 дней 45 mg/m<sup>2</sup> - 10 дней

30 mg/m<sup>2</sup> - 10 дней 15 mg/m<sup>2</sup> - 10 дней

R/ низкая доза поддержания на 6 месяцев

# ЛЕЧЕНИЕ (8)

## ЧАСТЫЕ РЕЦИДИВЫ (2)

2. Алкилирующие агенты:

chlorambucil 0.2 mg/kg в сутки на 8-12 нед  
cyclophosphamide 2 mg/kg в сутки на 8 нед

3. Deflazacort (Calcort®):

лучше преднизолона при ИНС у детей  
менее выр. поб. эффекты (вес тела, костная  
плотность)

# Deflazacort

Французское исследование  
40 детей  
Со стероидзавис. ИНС  
Broyer et al. *Pediatr Nephrol* 1997

420

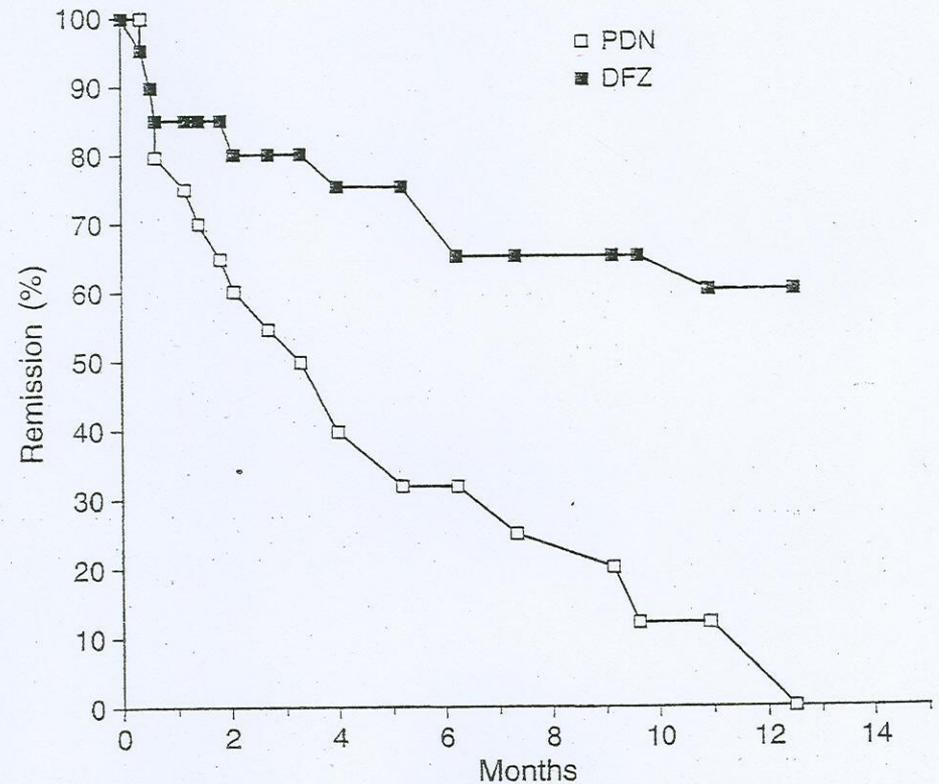


Fig. 1. Actuarial remission curve for the two groups of patients, *PDN*, Prednisone; *DFZ*, deflazacort

## ЛЕЧЕНИЕ (9)

Для частых рецидивов

CYCLOSPORIN A

150 mg/m<sup>2</sup> в сутки в 2 приема (\*)

В КОМБИНАЦИИ С ПРЕДНИЗОНОМ

1 mg/kg в сутки по альтернир. дням

\* Доза д.б. адаптирована к уровню в сыворотке  
100-150 ng/ml – следует давать как минимум 3 месяца

# ИНС : ЛЕЧЕНИЕ(10)

## **Устойчивость к стероидам**

R/ chlorambucil, cyclophosphamide

(+- показания, гонадотоксичность у мальчиков !)

**R/ ciclosporin A [4-6 mg/kg в сутки в 2 приема]  
в комбинации с преднизолоном в альтернир.  
режиме**

R/ **ингибиторы АПФ**

*enalapril 0.5 mg/kg*

R/ антагонисты рецептора к ангиотензину

# ИНС : ЛЕЧЕНИЕ(11)

## Частичная стероидная резистентность

После 4-6 недель "стандартной" дозировки преднизолона протеинурия снизилась > 40 %

R/ chlorambucil 0.2 mg/kg в сутки  
приводит к полной ремиссии  
рецидивы исключительны !

# ИНС : ЛЕЧЕНИЕ(12)

## **Психосоциальная поддержка**

Нефротики должны жить нормальной жизнью, насколько это возможно: спорт, школа и др.

Родители нефротических детей должны получать всю необходимую информацию психосоциальную поддержку

# ИНС : ПАТОФИЗИОЛОГИЯ(1)

Нарушение избирательной  
проницаемости гломерулярного барьера

Барьер (петля капилляра) = 3 слоя

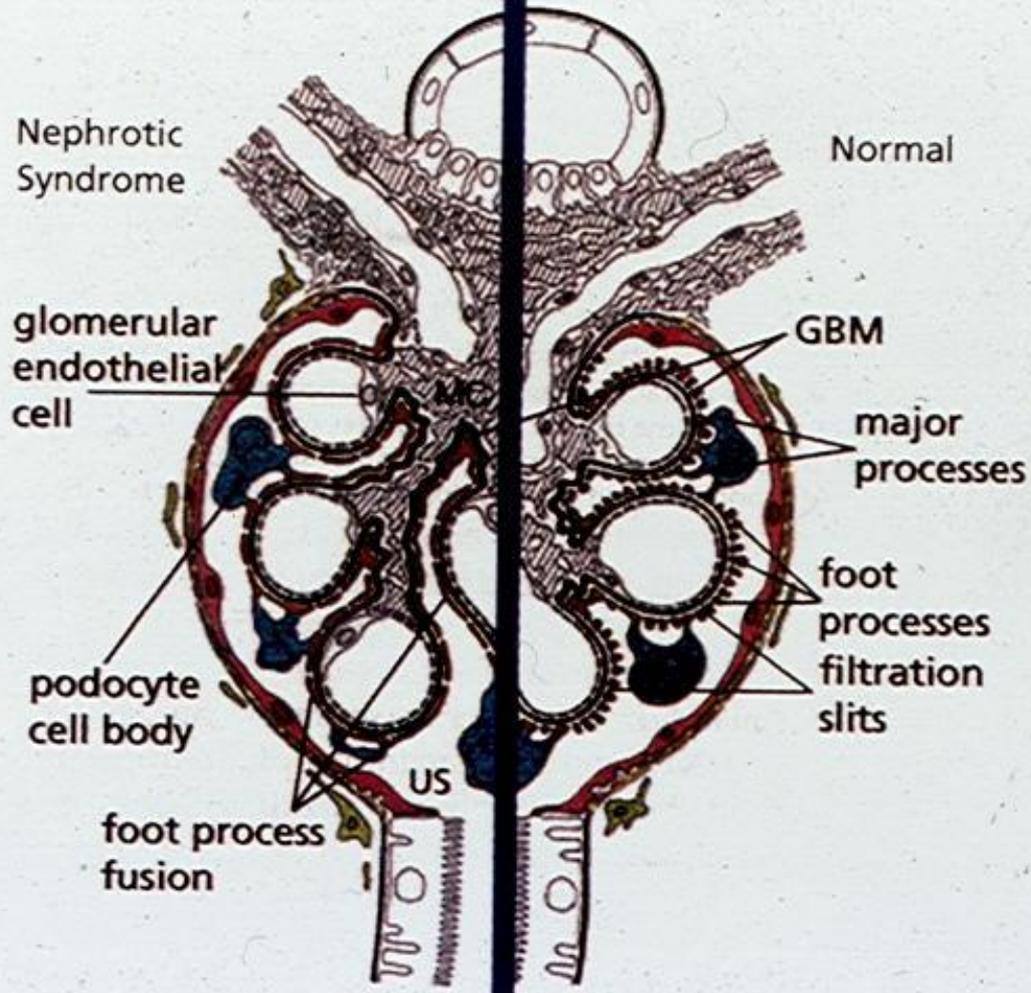
подоцит,

ГБМ,

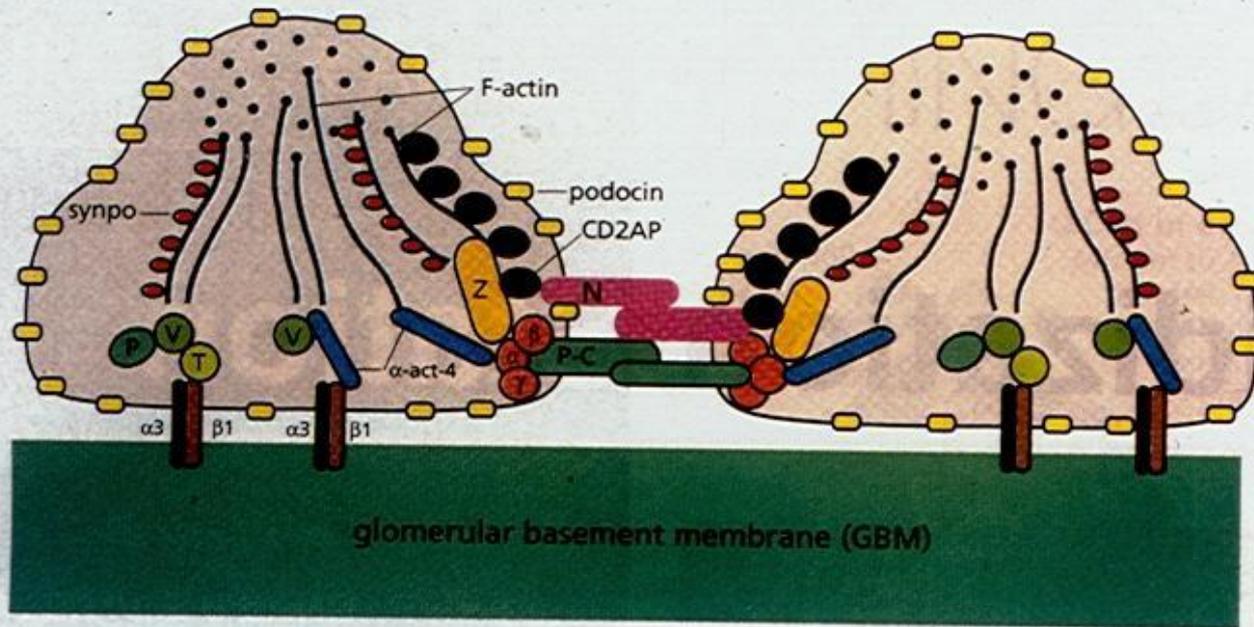
эндотелий

с отрицат. зарядом, порами и щелевой  
диафрагмой

# ГЛОМЕРУЛА



# ПОДОЦИТ



# ИНС : ПАТОФИЗИОЛОГИЯ(2)

Несколько гипотез

Активирован.  $CD4^+$ T- хелперы 2 типа (Th2 лимфоцитов)

продуцирующих цитокины (IL-4, IL-13) =

~ внезапная потеря отрицат. электрического заряда гломерулярного барьера

~ резкая деградация / разрушение одного из составляющих подоцита (нефрина)

# ИНС : ПРОГНОЗ(1)

## **Отвѣтивший на стероиды ИНС:**

Длительный прогноз очень хороший...обеспеч-  
ся:

не было серьезных осложнений, ведущих к  
последствиям

*(артер. тромбоз, панкреатит, бесплодие и др.)*

ограниченное число рецидивов

*(число снижается с течением времени, у взрослых  
2-5 % продолжается)*

персистирует чувствительность к стероидам

Но циклоспориновая токсичность и

cyclosporine-зависимость - серьезные проблемы

# ИНС : ПРОГНОЗ(2)

## **Устойчивость к стероидам**

1/3 пациентов войдет в полную ремиссию

1/3 пациентов останется с протеинурией

1/3 пациентов, резистентных ко всем  
лекарствам, придут к ХПН с тенденцией к  
рецидиву в почечном трансплантате

*но: здесь ведущая роль принадлежит  
ренопротекторам : ингибиторы АПФ,  
антагонисты АТ рецепторов, статины,*

## ИНС : ПРОГНОЗ(3)

Резистентность к стероидам при ИНС:

1/3 терминальная ХПН

Риск рецидива после трансплантации 25%

*(но, как правило, не у генетических форм)*

Частичная резистентность к стероидам

*(личный опыт: замечательный прогноз)*

# НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ

1. Какая точная патофизиология ИНС?
2. Сколько SRNS- пациентов действительно имеют генетические формы ИНС и, следовательно, нуждаются только в поддерживающей терапии?
3. Следует ли в поддерживающую терапию включать иАПФ или рецептора к АТ антикоагулянты, антилипиды?
4. Какова оптимальная терапия для не-генетического SRNS?  
[нет места chlorambucil/cyclophosphamide]  
CsA (MMF?) + steroids + иАПФ + Статины (?)



rodriguez

# (ДЛЯ ДИСКУССИИ)

## Место почечной биопсии при ИНС

1. Первый эпизод НС без гематурии и гипертензии - нет показаний: ждать ответ на стероиды
2. Первый эпизод НС с гематурией и/или гипертензией с низким комплементом и/или системными проявлениями – **биопсия**: не пропустить MGP, MPGN, FSGS
3. Часто рецидивирующий ИНС настоятельно начинать иммуносупрессию  
сомнительные показания
4. Часто рецидивирующий или стероидрезистентный  
давать CsA  
**Биопсия: документировать токсичность CsA**

## (ДЛЯ ДИСКУССИИ)

### Личный опыт с частичной стероидрезистентностью

[60 "свежих" нефротиков; 12 полных, 10 частично устойчивых]

Возраст 2.0 ~13 лет

Пол 9 Ж, 1 М

Prednisone лечение 60 mg/m<sup>2</sup> /сут - 6 недель

Снижение после 6 недель 5.9 g – 1.8 g в 24 часа

R/ chlorambucil 0.2 mg/kg на 12 недель

Ответ на chlorambucil 9/10 полная ремиссия

Отдаленный рецидив только у 1 пациента