

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования
«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора
В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра Педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н., профессор Таранушенко Т.Е.

Проверил: к.м.н., доцент Макарец Б.Г.

Реферат на тему:
Нефротический синдром у детей.

Выполнила: клинический ординатор

Краханова Т.А.

Красноярск, 2015

Введение

Нефротический синдром (НС) занимает особое место в структуре почечной патологии в связи с тяжестью и многообразием клинических проявлений, одним из которых является отечный синдром. Несмотря на имеющиеся достижения в лечении нефротических отеков, не всегда удается добиться быстрой положительной динамики. Длительное сохранение отечного синдрома способствует снижению эффективности патогенетической терапии НС, что может приводить к затягиванию патологического процесса и возникновению серьезных осложнений, вызванных в том числе и применяемыми лекарственными средствами.

Нефротический синдром (НС) – клинико-лабораторный симптомокомплекс, характеризующийся протеинурией (>50 мг/кг/сут или > 40 мг/м² /час, т.е. 2,5 г/сут и более), гипоальбуминемией (<25 г/л), диспротеинемией, гиперлипидемией, отеками, в том числе полостными.

Эпидемиология

Ежегодная частота возникновения нефротического синдрома составляет 2-7 первичных случаев на 100 000 детского населения, распространённость у детей – 12-16 случаев на 100 000 популяции детской.

Этиология и патогенез

Гипопротеинемия при нефротическом синдроме развивается вследствие потери с мочой белков (прежде всего альбуминов) из-за нарушения проницаемости гломерулярного фильтра. Гипопротеинемия приводит к снижению онкотического давления плазмы, из-за чего жидкость не полностью возвращается в сосудистое русло, а задерживается в тканях, что и обуславливает развитие нефротических

отеков. В их возникновении немаловажное значение имеет состояние лимфатических капилляров, так как гипергидратация ткани вызывает по механизму обратной связи компенсаторное усиление лимфооттока и удаление с лимфой тканевых белков, что снижает онкотическое давление межтканевой жидкости. Подобный компенсаторный механизм способен до определенного предела препятствовать развитию отека при гипопроотеинемии.

Несмотря на доказанную роль гипоальбуминемии в развитии нефротических отеков, четкой математической зависимости между уровнем гипопроотеинемии и степенью отеков не прослеживается. Более того, отеки могут вовсе не развиваться, даже при выраженном снижении уровня альбуминов в крови. Так, у больных с врожденной гипоальбуминемией, связанной с врожденным же дефектом скорости синтеза альбуминов, отеки могут не возникать даже при практически полном отсутствии альбуминов в крови. Это, возможно, связано с включением различных компенсаторных механизмов (усиление лимфооттока, шунтирование крови через артериоловеноулярные анастомозы). Кроме того, примерно в 10% случаев при нефротическом синдроме развитие отеков происходит по альтернативному пути, при котором ведущей является первичная почечная ретенция натрия.

Классификация.

НС подразделяют на идиопатический (первичный) и вторичный. Идиопатический НС развивается при заболеваниях собственно клубочков почек. Вторичный НС вызывается многочисленной группой различных заболеваний, которые обуславливают формирование специфической нефропатии. В зависимости от ответа на стандартный курс терапии преднизолоном нефротический синдром принято делить на стероидчувствительный и стероидрезистентный. Стероидчувствительный НС - как правило, это дети с болезнью минимальных изменений (БМИ); ремиссия достигается в течение 2-4 недель, еще у части пациентов - к 6-8 неделе и только у 4% - через 12 недель от начала лечения:

- стероидчувствительный, нерецидивирующий после однократного курса стероидной терапии с достижением полной длительной ремиссии;

- стероидчувствительный, нечасто рецидивирующий - после достижения ремиссии по окончании первого курса стероидной терапии рецидивы отмечаются реже, чем 2 раза в 6 месяцев;
- стероидчувствительный, часто рецидивирующий - после достижения ремиссии рецидивы - не реже 2 раз в 6 месяцев;
- стероидчувствительный стероидзависимый - рецидив развивается при снижении дозы преднизолона или не позднее, чем через 2 недели после отмены препарата;
- позднечувствительный - ремиссия развивается через 8-12 недель от начала стероидной терапии. Стероидрезистентный НС - отсутствие ответа (ремиссии) на 8-недельный курс преднизолона (2d). Вторично стероидрезистентный НС - утрата чувствительности к кортикостероидной терапии после первичного ответа на неё. Для детей более характерен идиопатический нефротический синдром, который дебютирует в возрасте 4-6 лет и преимущественно является стероидчувствительным (до 85% случаев). При стероидрезистентном нефротическом синдроме у детей старше 6 лет морфологической основой болезни чаще является фокально-сегментарный гломерулосклероз (до 45% случаев), реже – диффузный мезангиопролиферативный гломерулонефрит или мембранопролиферативный гломерулонефрит.

Клиническая картина

Первым клиническим симптомом, заметным для больного и окружающих, являются отеки. Они могут развиваться постепенно или же стремительно, достигнув степени анасарки. Периферические отеки выявляются в области век, лица, поясничной области и половых органов, могут распространяться на всю подкожную клетчатку, растягивая кожу до образования striae distensae. В это время у больных могут образовываться трансудаты в серозные полости: одно- или двусторонний гидроторакс, асцит, гидроперикард; возможно развитие отека легких. Отеки мягкие, подвижные (смещаются с изменением положения тела

больного), часто ассиметричные из-за положения тела или тромбоза поверхностных вен. При обследовании пациента обязательным является измерение артериального давления, которое может быть повышено у детей с активной стадией нефротического синдрома.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика проводится между различными морфологическими вариантами нефротического синдрома и другими типами гломерулопатий, которые могут быть причиной нефротического синдрома.

1. Болезнь минимальных изменений (БМИ) – наиболее частая причина идиопатического нефротического синдрома у детей.

2. Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) - одна из основных форм стероидрезистентного идиопатического нефротического синдрома, составляет 10–18% случаев среди всех детей с идиопатическим нефротическим синдромом и 45% в целом в структуре стероидрезистентного нефротического синдрома. Диагноз ФСГС устанавливается по результатам биопсии почки.

3. Быстро-прогрессирующий гломерулонефрит морфологически характеризуется формированием полулуний более чем в 50 % клубочков. Клинически заболевание проявляется прогрессированием до конечной стадии хронической почечной недостаточности в течение от нескольких недель до нескольких месяцев.

4. Мембранопролиферативный (мезангиокапиллярный) гломерулонефрит (МПГН) нечастое заболевание у детей, более характерно для подросткового возраста. Нефротический синдром носит стероидрезистентный характер, в большинстве случаев сочетается с гематурией и гипокомплементемией. Выделяют 2 типа МПГН, различающиеся электронно-микроскопически и механизмом активации комплемента.

5. Мембранозная нефропатия - частая причина идиопатического

нефротического синдрома у взрослых (до 50% случаев). У детей наиболее часто встречается вторичная мембранозная нефропатия при системной красной волчанке (СКВ), вирусном гепатите В, сифилисе, малярии.

Диагностика

Диагноз устанавливается на основании наличия триады симптомов: - протеинурия более 3г/сут (>50 мг/кг/сут); - гипоальбуминемия (менее 25 г/л); - гиперлипидемия. В норме у здоровых людей может обнаруживаться протеинурия, но не более 150 мг/сут. При появлении протеинурии превышающей 50 мг/кг/сут., т.е. 3 г/сут. и более и/или появлении периферических отеков, необходимо проведение лабораторных тестов (определение уровня альбумина, холестерина крови) для подтверждения диагноза нефротического синдрома.

Лабораторные исследования

- Суточная экскреция белка с мочой >50 мг/кг/сут или >40 мг/м² /сут, т.е. 2,5 г/сут и более. При невозможности определения суточной экскреции белка для уточнения степени протеинурии может быть использовано определение отношения уровня экскретируемого белка к креатинину в разовой порции мочи. Этот коэффициент достоверно коррелирует с уровнем суточной протеинурии/1,73м² Экскреция белка (г/сут/1,73м²) = (белок г/л*0,088)/креатинин мочи (ммоль/л)

- Гематурия не характерна для нефротического синдрома, но может сопровождать его, являясь признаком пролиферативных вариантов гломерулонефрита, наследственного нефрита и т.д., может быть разной степени выраженности – от умеренной до макрогематурии, лейкоцитурия также могут присутствовать у детей с нефротическим синдромом.

- Биохимический анализ крови:

Гипопротеинемия: общий белок крови снижается до 40-30 г/л.

Гиперлипидемия: наиболее характерно повышение содержания в сыворотке крови холестерина, триглицеридов, а также дислипидемия.

При исследовании биохимического анализа крови следует обращать внимание на уровень креатинина (может быть повышен), что является следствием гиповолемии при нефротическом синдроме, снижении уровня электролитов (гипонатриемия, гипокальциемия).

- **Коагулограмма:** повышение уровня фибриногена, снижение уровня антитромбина III в сыворотке крови, тромбоцитоз.
- **Общий анализ крови:** высокая СОЭ является признаком активности нефротического синдрома и гипопропротеинемии. Лейкоцитоз может быть следствием как приема кортикостероидных препаратов, так и проявлением бактериальной инфекции, которая часто осложняет течение нефротического синдрома.

К дополнительным лабораторным исследованиям, используемым для уточнения генеза нефротического синдрома, относят: - вирусологические исследования: маркеры вирусов гепатита В, С, дельта; - иммунологическое исследование крови: анти-ДНК, АНФ, С3-фракция комплемента, АСЛ-О, криоглобулины; - генетическое исследование при стероидрезистентном нефротическом синдроме для определения мутации генов нефрина (NPHS1) и подоцина (NPHS).

Обязательные инструментальные исследования

1. Измерение АД, в том числе суточное мониторирование АД.
2. Эхо-КГ: оценка морфометрических параметров сердца и крупных сосудов при отеках, артериальной гипертензии, выявление гидроперикарда.
3. ЭКГ: выявление признаков возможных электролитных нарушений.
4. УЗИ почек (с доплерографией внутривисочечных сосудов).
5. Денситометрия поясничного отдела позвоночника или рентгенография трубчатых костей: оценка степени деминерализации костной ткани;

6. Пункционная биопсия почки по показаниям с последующей световой и электронной микроскопией почечной ткани для уточнения морфологии ее повреждения.

Показания к биопсии почки при нефротическом синдроме:

- стероидрезистентность нефротического синдрома (первичная и вторичная);
- НС у детей младше 1 года и старше 12 лет;
- через 2-2,5 года после лечения циклоспорином А.

Лечение

Цели терапии:

1. Снижение активности или достижение ремиссии нефротического синдрома.
2. Уменьшение влияния факторов прогрессирования нефропатии.

Немедикаментозное лечение

1. Режим физической нагрузки. Ограничение двигательной активности не показано.
2. Диета. Рекомендуются физиологический уровень потребления белка. Ограничение соли при наличии отеков и артериальной гипертензии.

Медикаментозное лечение

Лечение стероидчувствительного нефротического синдрома

1. Кортикостероиды (КС) Стандартный курс преднизолонотерапии – пероральный прием Преднизолона 2 мг/кг/день (60 мг/м²), максимальная доза – 60 мг/сутки, непрерывно в течение 4-6 недель. Далее проводится терапия КС в альтернирующем режиме, т.е. через день в дозе 2/3 от лечебной (1,5 мг/кг/сутки или 40 мг/м², но не более 40 мг/сутки по преднизолону). Длительность альтернирующего режима приема КС составляет 4-6 недель. После завершения этого курса проводят постепенное снижение дозы по 10 мг/м² в 7-10 дней до

полной отмены. Общая длительность терапии КС должна составлять 4-5 месяцев. Основные осложнения терапии: экзогенный гиперкортицизм (Синдром Кушинга), остеопения, остеопороз, катаракта, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, задержка роста, артериальная гипертензия, гипокалиемия, стероидный диабет, психотические реакции.

При рецидиве нефротического синдрома используются следующие схемы лечения:

- стандартный курс КС как при первом эпизоде. Используется в ситуациях, когда рецидив произошел после длительной ремиссии в отсутствии стероидной терапии (более 6- 12 мес.)
- стандартный курс КС 2 мг/кг/день (60 мг/м²) до достижения ремиссии и сохранения ее в течение 3-х дней, т.е. до получения трех анализов мочи без протеинурии, с последующим переходом на альтернирующий режим приема преднизолона в дозе 2/3 от лечебной (40 мг/м²) в течение 6 недель.

Лечение стероидзависимого и часто рецидивирующего нефротического синдрома

Несмотря на хороший первоначальный ответ на стероидную терапию, в 50% случаев нефротический синдром приобретает часто рецидивирующий, а в 25% - стероидзависимый характер. Для поддержания ремиссии при часто рецидивирующем НС можно рекомендовать приём минимальной дозы преднизолона в альтернирующем режиме (при отсутствии побочных эффектов), при неэффективности данной схемы возможен приём минимальной дозы преднизолона ежедневно в течение более длительного времени (6-12 мес). При развитии побочных эффектов на фоне проводимой стероидной терапии требуется назначение альтернативной иммуносупрессивной терапии.

1. Ингибиторы кальциневрина: Циклоспорин А (ЦСА) или Такролимус . Циклоспорин А назначается в дозе 4-6 мг/кг/день в 2 приема . Начало терапии при достижении ремиссии в условиях приема КС при переходе на альтернирующий режим их приема. Контроль достаточности и эффективности дозы осуществляется

оценкой базального уровня концентрации Циклоспорина в сыворотке крови, т.е. до утреннего приема дозы, но обязательно через 12 часов после приема вечерней дозы (C0), а также через 2 часа после приема утренней дозы (C2). Длительность терапии не менее 2 лет.

Необходимая терапевтическая концентрация ЦСА:

- C0- 80-120нг/мл;
- C2- 700-1200 нг/мл.

Эффективность до 80-90%. Основные осложнения терапии: нефротоксичность. При снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на 30% дозу ЦСА уменьшают вдвое, при снижении СКФ на 50% - отменяют препарат. При длительности терапии более 2,5-3 лет рекомендуется проведение нефробиопсии для выявления возможных морфологических признаков циклоспориновой токсичности (повреждение эпителия канальцев, склероз интерстиция и стенок артериол). Также среди побочных действий ЦСА – гепатотоксичность, гиперурикемия, гипертрихоз, гиперкалиемия, гипомагниемия, гиперплазия десен. Такролимус, сходен по механизмам действия с Циклоспорином А – назначается в начальной дозе 0,1 мг/кг/сут в 2 приема при косметических побочных эффектах Циклоспорина А или его недостаточной эффективности. Широкого применения у детей в настоящее время еще не получил. По данным немногочисленных исследований эффективность до 60-80 %.

2. Микофенолата мофетил* (ММФ). Препарат назначается в дозе 20-30 мг/кг (1200 мг/м², не более 2000 мг/сут) в 2 приёма. Длительность не менее 12 месяцев. В основном, осложнения терапии минимальные, преимущественно дисфункция ЖКТ; однако, возможно развитие лейкопении – необходим контроль анализа крови, в случае снижения числа лейкоцитов ниже $5,0 \times 10^9/\text{л}$, дозу препарата рекомендуется уменьшить. Эффективность до 30-40%. Возможно использование при ЦСА - зависимости или ЦСА- токсичности.

3. Длительный прием (12 месяцев и более) минимально достаточных для поддержания ремиссии доз Преднизолонa под контролем его побочных эффектов.

4. Алкилирующие агенты: Циклофосфамид, Хлорамбуцил (при ЧРНС, при СЗНС). Доза циклофосфамида составляет 2 мг/кг/день, длительность терапии – 8-12 недель, максимальная кумулятивная доза – 168 мг/кг, терапия циклофосфамидом проводится только после достижения ремиссии на фоне перорального приёма преднизолонa. Доза хлорамбуцила составляет от 0,1 до 0,2 мг/кг в альтернирующем режиме. Длительность курса – 8-12 недель. Максимальная кумулятивная доза – 11,2 мг/кг. Основные осложнения терапии: цитопения, инфекционные поражения, токсический гепатит, геморрагический цистит. Гонадотоксичность развивается при достижении кумулятивной дозы 250 мг/кг для циклофосфамида и 10 мг/кг для хлорамбуцила. Эффективность не более 30-50%. Повторные курсы терапии алкилирующими агентами не рекомендуются.

5. Левамизол в дозе 2,5 мг/кг в альтернирующем режиме в течение 12 месяцев под контролем уровня нейтрофилов крови (контроль нейтропении).

6. Ритуксимаб - моноклональные антитела к CD20 лимфоцитам. Вводится внутривенно в дозе 375 мг/м² еженедельно в течение 4 недель. Данные об эффективности в настоящее время немногочисленны. Данная терапия рекомендуется только при неэффективности предшествующих методов лечения и тяжёлых побочных эффектах стероидной и других видов иммуносупрессивной терапии.

Мизорибин (отсутствует в Госреестре лекарственных средств РФ) и Азатиоприн не рекомендуются для лечения часторецидивирующего и стероидзависимого нефротического синдрома.

Лечение стероидрезистентного нефротического синдрома

Фокально-сегментарный гломерулосклероз – наиболее частая причина развития СРНС (40- 50%) в детском возрасте. Констатация стероидной резистентности возможна после 8 недель стероидной терапии без эффекта.

Иммуносупрессивная терапия

1. В качестве первоначальной терапии СРНС (после 8-недельного курса преднизолона в терапевтической дозе) рекомендуется назначение ингибиторов кальциневрина в течение минимум 6 месяцев, при достижении частичной ремиссии в эти сроки – рекомендуется продлить терапию минимум до 12 месяцев. Возможно сочетанное применение низкой дозы Преднизолона.
2. При отсутствии эффекта от терапии ингибиторами кальциневрина рекомендуется назначение Микофенолата мофетил.
3. Также возможно проведение терапии сверхвысокими дозами Метилпреднизолона 30 мг/кг, не более 1000 мг на введение или комбинированной терапии различными иммуносупрессивными препаратами по индивидуальным схемам. Убедительных данных о высокой эффективности цитостатиков в настоящее время нет. Проводятся исследования по изучению эффективности такролимуса и ритуксимаба у детей с ФСГС.

В случае развития рецидива нефротического синдрома после достижения ремиссии при СРНС, рекомендовано назначение глюкокортикостероидов, возвращение к предшествующей эффективной иммуносупрессивной терапии или назначение альтернативного иммуносупрессивного препарата для предотвращения токсического эффекта.

Симптоматическая терапия

Диуретические препараты широко используются для лечения больных с отеками. Наиболее часто с этой целью применяются петлевые диуретики: Фуросемид в возрастной дозировке. Многим больным с активным нефротическим синдромом, гипоальбуминемией и рефрактерными отеками для получения адекватного диуреза, помимо петлевых диуретиков, необходимо внутривенное введение 20% раствора альбумина под контролем уровня АД, ЧСС и Эхо - кардиографических показателей сосудистого объема. При рефрактерных отеках используются также сочетание петлевых диуретиков с тиазидами Гидрохлортиазид или Спиринолактон в возрастных дозировках.

Гипотензивная и нефропротекторная терапия. Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы ингибитрами ангиотензин превращающего фермента (иАПФ): Фозиноприл, Эналаприл индивидуальный подбор дозы, в среднем: 0,1-0,3 мг/кг по Фозиноприлу и блокаторами ангиотензиновых рецепторов (БАР) оказывают гипотензивный, антипротеинурический и антисклеротический эффект. Применяются при отсутствии эффекта от ранее проводимых всех видов иммуносупрессивной терапии.

Также могут применяться блокаторы медленных кальциевых каналов: Амлодипин или Лацидипин и блокаторы рецепторов ангиотензина II: Эпросартан или Лозартан в индивидуально подобранных дозировках.

Коррекция остеопении и остеопороза. Колекальциферол (Витамин D3) в дозе 1000-3000 МЕ в сутки в сочетании с препаратами кальция. 1000–1500 мг/сут (по элементарному кальцию).

Ведение детей с нефротическим синдромом

Показания к госпитализации

Все дети в активную стадию нефротического синдрома должны быть госпитализированы в специализированное отделение. Дети в стадии ремиссии могут наблюдаться в амбулаторных условиях с регулярным (1-2 раза в год) стационарным специализированным обследованием в условиях круглосуточного или дневного пребывания. Длительность пребывания в стационаре составляет в среднем 14-21 день при дебюте и рецидивах нефротического синдрома, также показана плановая госпитализация с целью контрольного обследования и коррекции терапии – 1 раз в 6 месяцев. Амбулаторно проводится контроль лабораторных показателей: уровень протеинурии, клиническим и биохимическим анализом крови, коагулограммой (частота обследования определяется индивидуально, в зависимости от состояния ребенка).

Прогноз

Стероидчувствительный нефротический синдром - достижение ремиссии без снижения функций почек- 95%.

Стероидрезистентный нефротический синдром - при сохранении активности болезни прогрессирование до терминальной стадии хронической почечной недостаточности. Сроки достижения терминальной ХПН в среднем 5-10 лет.

Заключение

Таким образом, нефротический синдром (НС), характеризующейся массивной протеинурией, гипоальбуминемией и выраженными отеками, является наиболее распространенным патологическим состоянием, поражающим клубочковый аппарат почки у детей. Гистологическими основами идиопатического НС, наблюдаемого в детском возрасте, являются болезнь минимальных изменений (БМИ), мезангиопролиферативный гломерулонефрит (МезПГН) и фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС). В последние годы отмечается тенденция к росту стероидрезистентных форм НС (СРНС) у детей. Так, по данным международного исследования заболеваний почек (ISKDC), наиболее часто встречаемой морфологической формой НС у детей был нефрит с минимальными изменениями. ФСГС и другие морфологические формы наблюдались менее чем в 10% случаев. Более того, 93–98% детей с БМИ и 17–30% с ФСГС были чувствительны к стероидной терапии. Стероидрезистентность наблюдалась приблизительно у 20% детей с НС.

Список литературы

1. Ривкин А. М. Нефротические отёки: почему терапия не всегда бывает эффективной? // Журнал «Педиатрическая фармакология» №6 - 2013г
2. Баранов А. А. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с нефротическим синдромом // Министерство здравоохранения Российской Федерации Союз Педиатров России 2015г
3. Бельмер С. В., Малкоч А. В. Нефротический синдром у детей: определение и принципы терапии // Журнал «Лечащий врач» №9 - 2004г
4. Резников А. Ю., Тихомиров Е. Е., Петросян Э. К., Столереvич Е. С., Повилатите П. Э., Бояджян М. Б., Боткина А. С., Шумилов П. В. Роль мутации гена подоцина NPHS2 в развитии стероидрезистентного нефротического синдрома у детей // Клиническая генетика в детской нефрологии 2014г