



Нефротический синдром у детей

А.Н.Цыгин

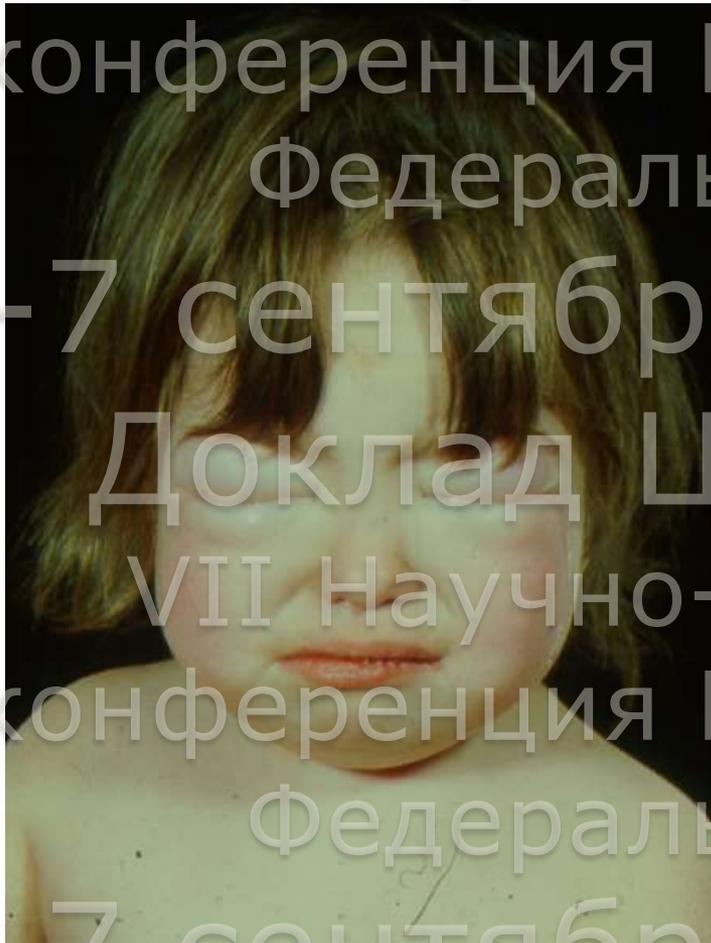
Национальный медицинский исследовательский центр
Здоровья детей

Москва

tsygin@nczd.ru



Определение



- Нефротический синдром (НС) - потеря белка с мочой $3,5 \text{ г}/1,73 \text{ м}^2/24 \text{ час}$ или $40 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{час}$ или $50 \text{ мг}/\text{кг}/24 \text{ часа}$ с развитием гипопроteinемии (сыв. альбумин $<25 \text{ г}/\text{л}$), гиперлипидемии и отеков.
- Стероидрезистентный НС - вариант заболевания, при котором 6-недельный пероральный курс преднизолона/преднизона в дозе $2 \text{ мг}/\text{кг}$ или $60 \text{ мг}/\text{м}^2$ в день не привел к ремиссии протеинурии

Эпидемиология НС у детей

- Ежегодная частота возникновения – 2-7 случаев на 100.000
- Распространенность – 12-16/100.000

A.Eddy, J.Simmons: Lancet 2003; 362: 629-39

Циркулирующие факторы в патогенезе нефротического синдрома

Table 1. Partial List of Proposed Humoral Mediators of Glomerular Permeability in Idiopathic Nephrotic Syndromes

Candidate Factor	Major Findings	Example References
Permeability factors from T cells	Stimulation of T cells from nephrotic individuals releases substance(s) that induce vascular permeability in guinea pigs; secreted products of a T-cell hybridoma from MCD individual induces proteinuria when injected into rats	11, 22
Hemopexin	Present in normal and MCD plasma; proteinuria after injection into rats with decreased nephron expression in rat glomeruli	23-25
IL-13	Overexpression in rats produces features of nephrotic syndrome without histologic changes	26
CLC-1	Present in FSGS plasma; induces permeability in isolated glomeruli; decreases nephron expression ex vivo and in vitro	27
Angptl4	Induced in multiple rodent proteinuric models; podocyte transgenic rats develop proteinuria	27
suPAR	Induced in FSGS, but not MCD, patient sera; transgenic mice develop FSGS and proteinuria	6

Note: Other proposed mediators include vascular endothelial growth factor, heparinase, sialidase, and C-mip (intracellular protein).

Abbreviations: Angptl4, angiopoietin-like 4; CLC-1, cardiotrophin-like cytokine 1 (also known as CLCF1); FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; IL-13, interleukin 13; MCD, minimal change disease; suPAR, soluble urokinase plasminogen activator receptor.



Доклад Цыгина А.Н.

VII Научно-практическая
конференция РДО в Сибирском
Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

Доклад Цыгина А.Н.

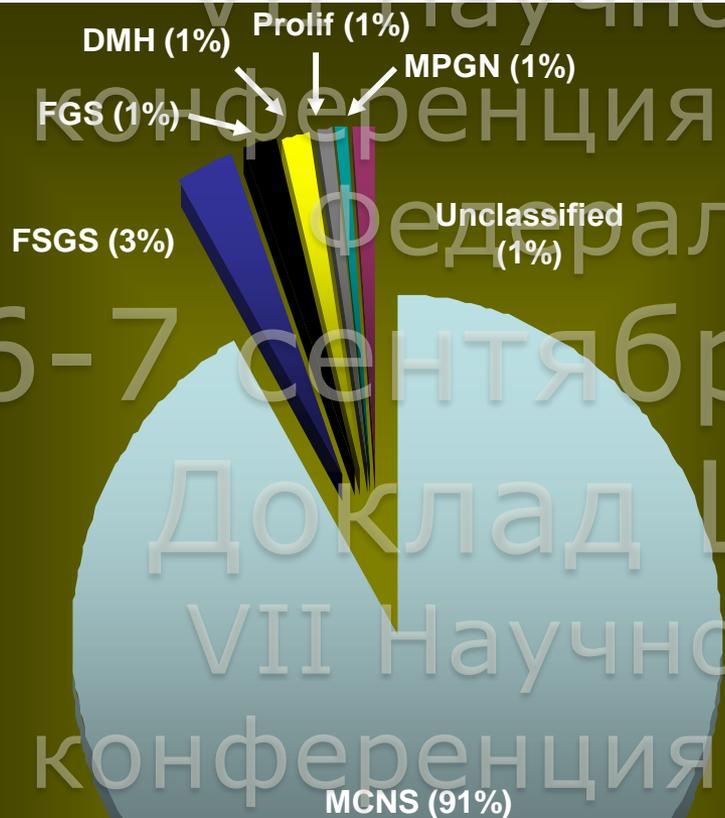
VII Научно-практическая
конференция РДО в Сибирском
Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

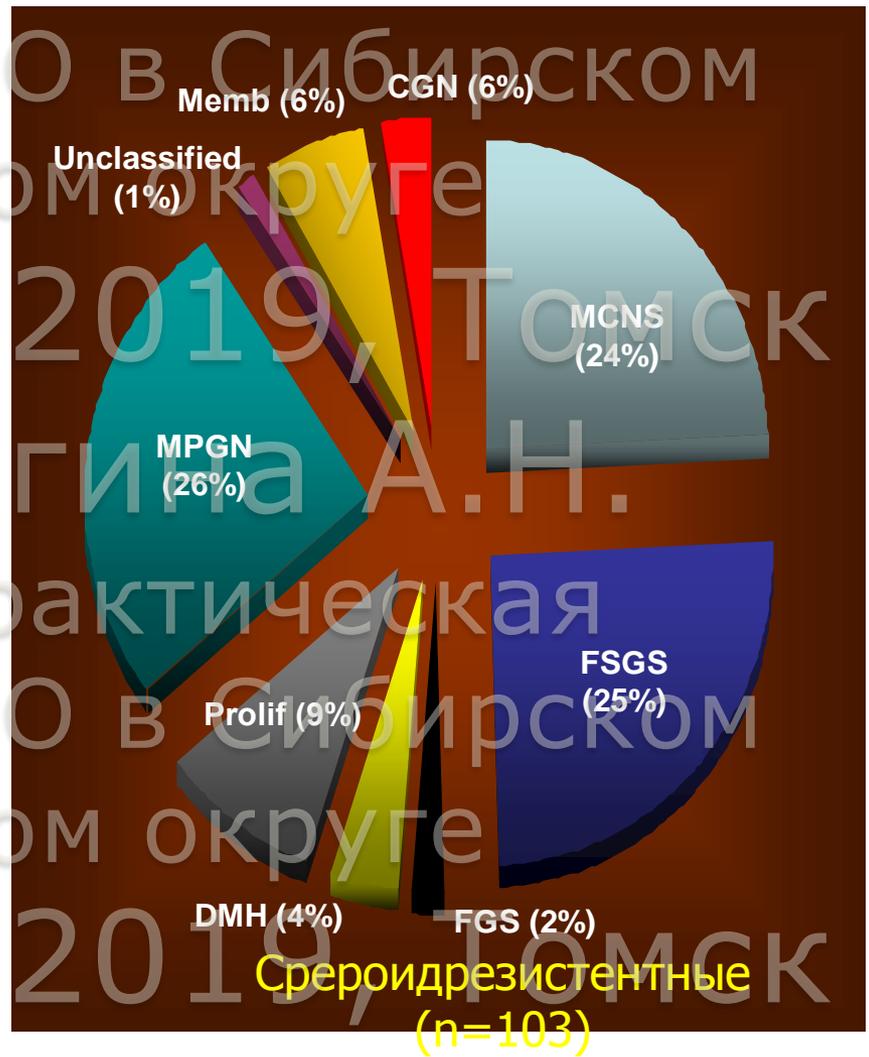
Морфологические основы НС (ISKDC)



Ответ на кортикостероидную терапию у детей
с первичным нефротическим синдромом
(ISKDC, 1981)

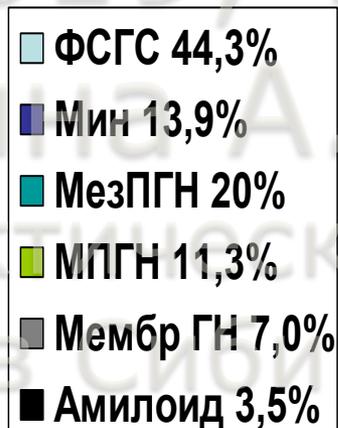
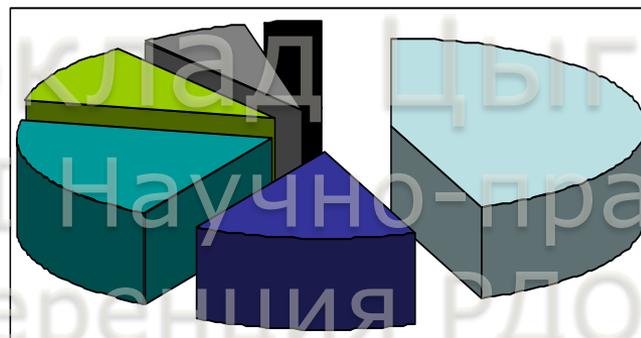


Стероидчувствительные
(n=368)



Стероидрезистентные
(n=103)

Морфологические варианты
стероидрезистентного НС у 115 детей. (ИЦЗД РАМН,
2005)



Симптоматическое лечение НС

- Лечение инфекции (бактериальной, вирусной (*Varicella Zoster*), вакцинация.
- Лечение и профилактика тромбозов (мобилизация, гепарин и дипиридамол при $Salb < 20$ г/л)
- Лечение нарушений минерального метаболизма (вит. D 2000-4000 ME, кальций до 500 мг в день)
- Лечение отеков (в/в 20% альбумин, лазикс до 10 мг/кг)

Диагностика интраваскулярного объемного статуса при разных механизмах формирования нефротического отека (при нормальной СКФ) (J. Van de Walle)

- Недонаполнение $U_k/(U_k+U_{na})=74\pm 21\%$
- Нормоволемия $U_k/(U_k+U_{na})=38\pm 18\%$
- Переполнение $U_k/(U_k+U_{na})=37\pm 18\%$



Режим дозирования преднизона/преднизолона при НС

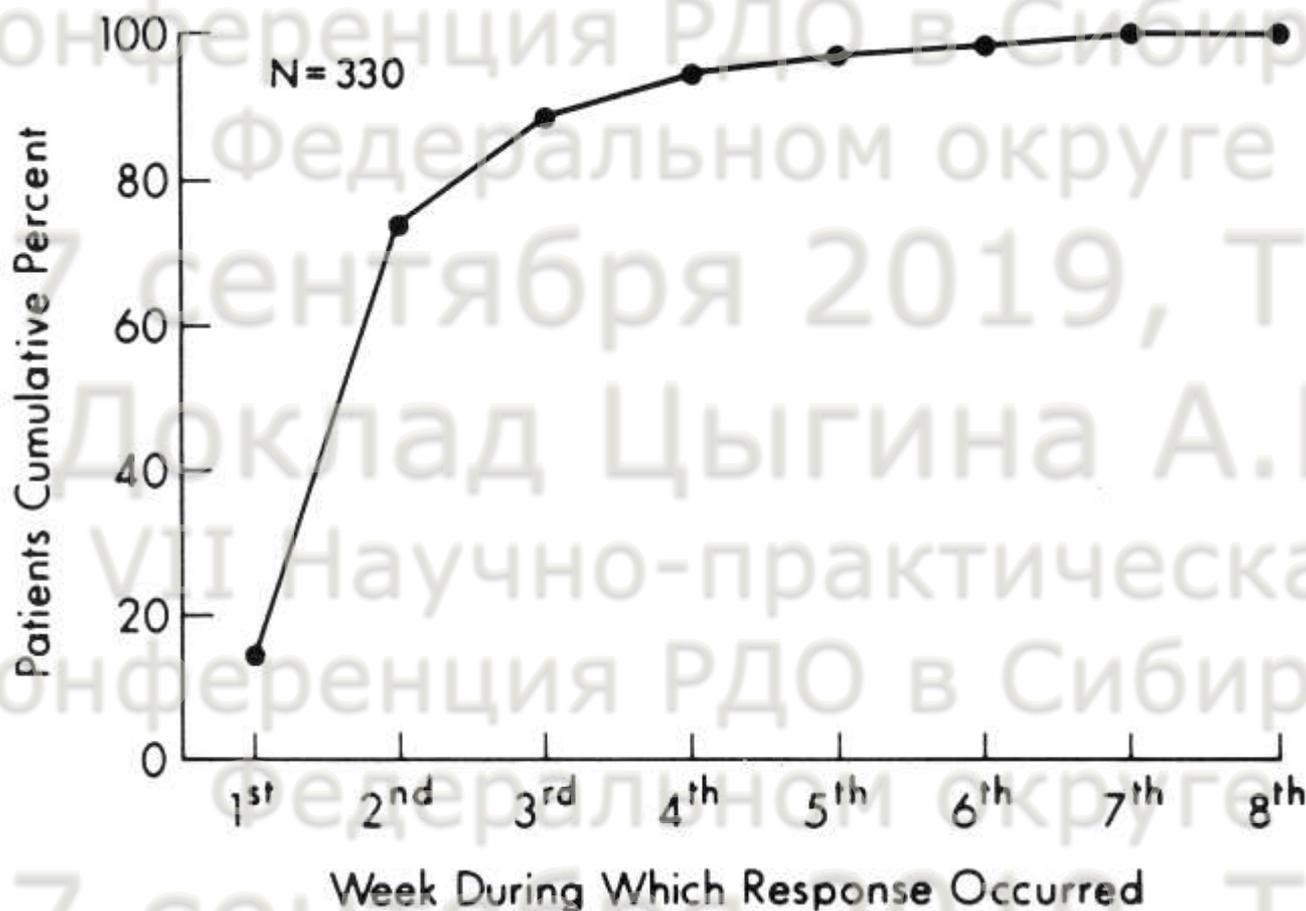
- Стандартная доза 2 мг/кг или 60 мг/м² в день
- При ежедневном приеме- суточная доза делится на три равных части каждые 8 часов
- При альтернирующем режиме вся доза принимается в один утренний прием.
Рекомендуется ее снижение до 40 мг/м² в день
- При длительном приеме возможна замена преднизолона на метилпреднизолон для уменьшения минералокортикоидного эффекта

Доклад Цыгина А.Н.

VII Научно-практическая конференция РДО в Сибирском

Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск



6-7 сентября 2019, Томск

Варианты течения НС в зависимости от ответа на кортикостероиды

Стероидчувствительный-ремиссия на 4-недельном курсе преднизона/преднизолона 2 мг/кг или 60 мг/м²

- *нерецидивирующий* (20-30%)
- *редкоррецидивирующий*- не более 3 рецидивов в год
- *часторецидивирующий*- не менее 2 рецидивов в 6 месяцев (до 50%)
- *стероидзависимый*- рецидив на снижении дозы преднизолона или в сроки менее 2 недель после его отмены
- *позднечувствительный*- ремиссия при длительности терапии более 4 недель
- *вторично-резистентный*- отсутствие ремиссии при повторном курсе преднизолона при очередном рецидиве

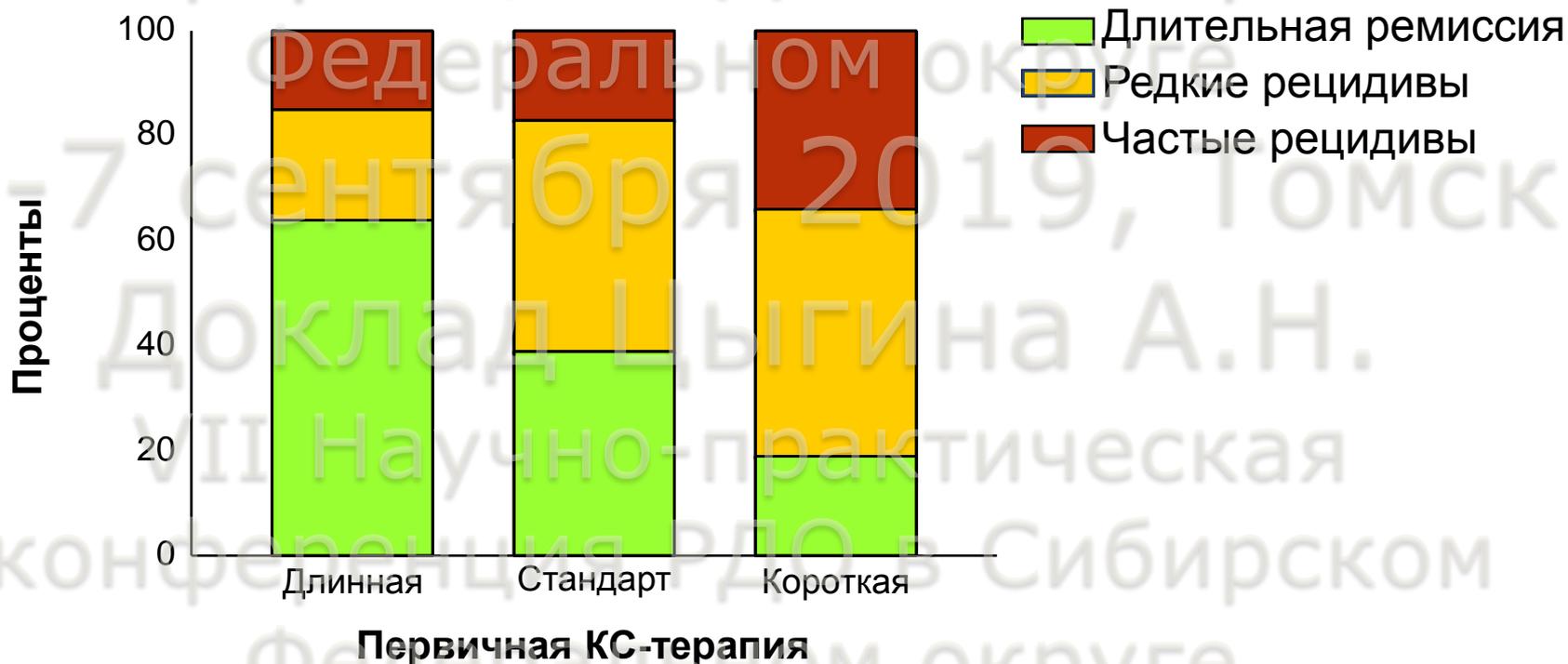
Стероидрезистентный

Начальная терапия: принципиальный МОМЕНТ

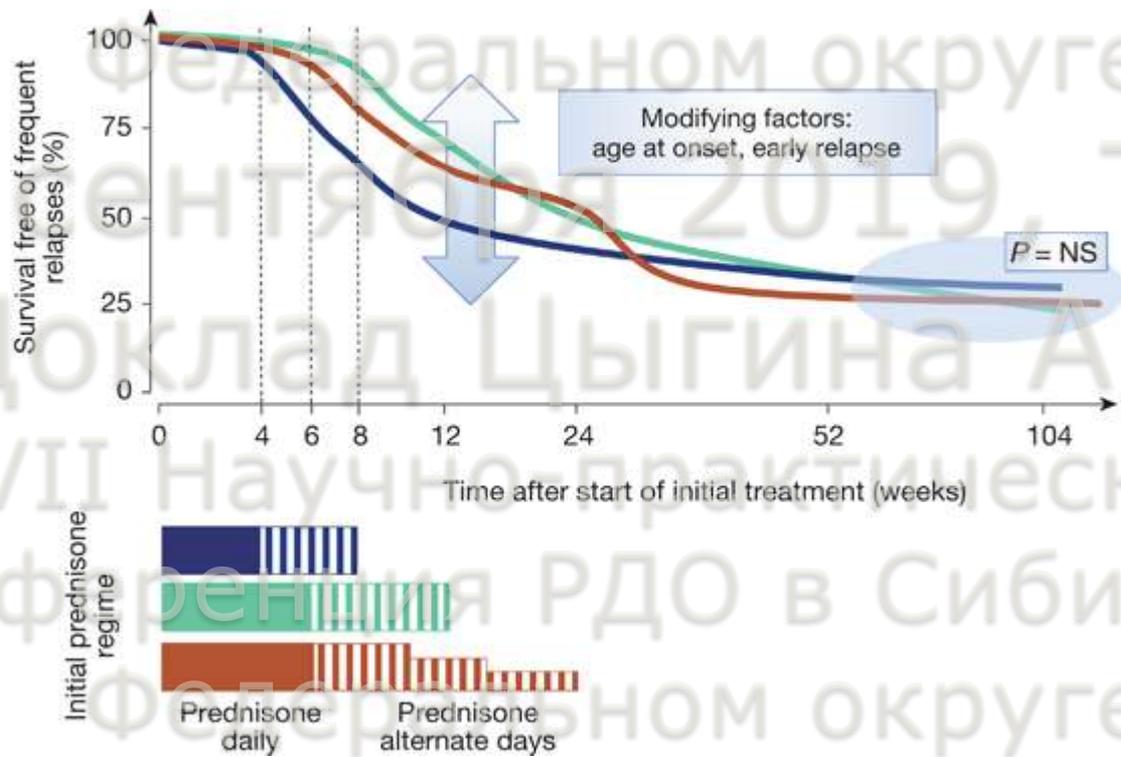
- Продолжительность начальной терапии по-видимому имеет большее значение, чем кумулятивная доза стероидов
Elisabeth M Hodson, John F Knight, Narelle S Willis, Jonathan C Craig
Corticosteroid therapy in nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomised controlled trials
Arch Dis Child 2000;83:45-51
- APN Nephrotic Syndrome Study VIII: 12 недель ± CyA
→ различия через 2 года отсутствуют, за исключением отсрочки первого рецидива (*P.Hoyer*)

Эффективность первичной терапии

(APN, Ehrich J, Brodehl J Eur J Pediatr 1993;152:357-61)



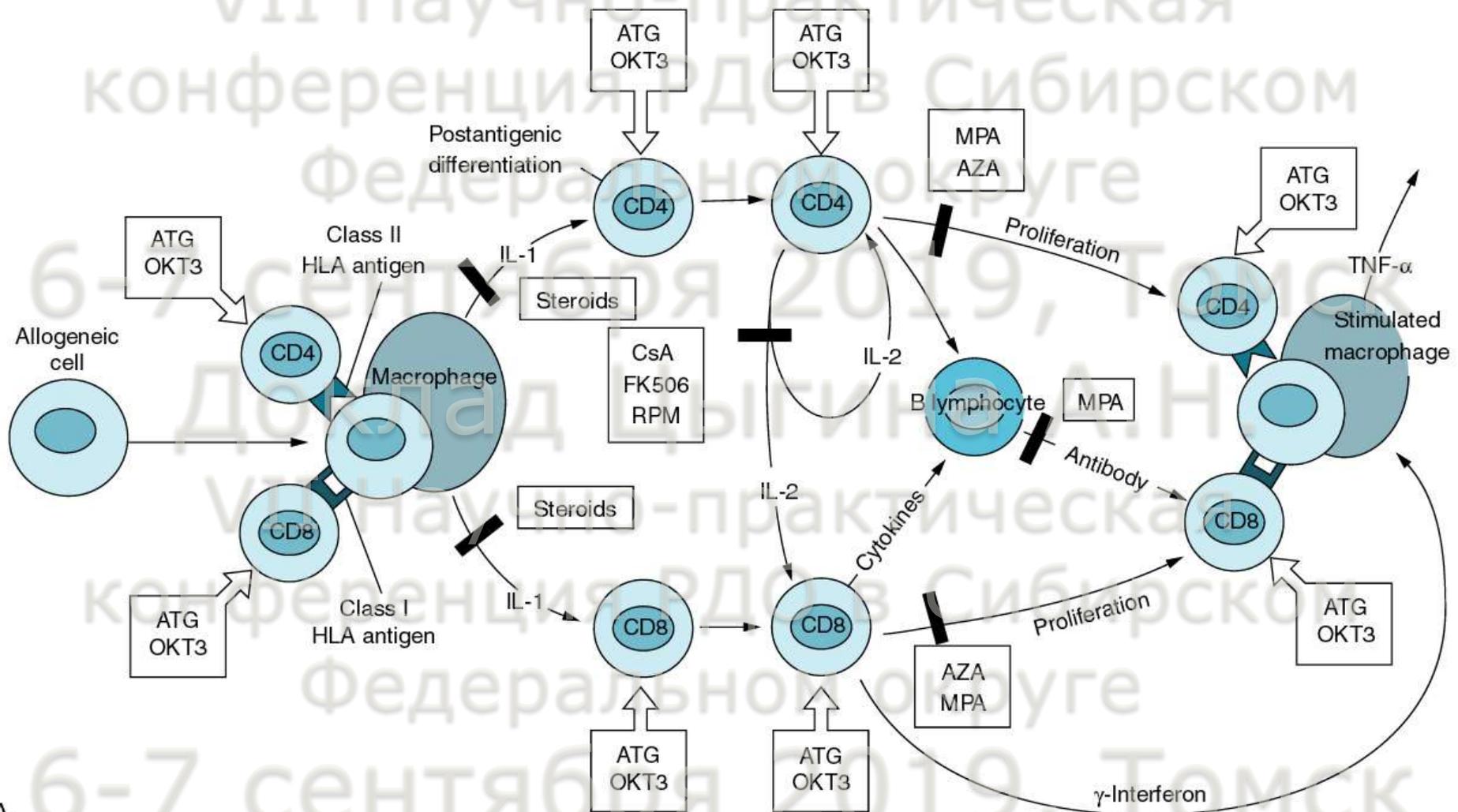
Длительность начального курса преднизолона и ремиссии НС у детей



Лечение рецидива нефротического синдрома

- Так же, как и при первом эпизоде
- Преднизон/преднизолон 2 мг/кг (60 мг/м^2) в день до ликвидации протеинурии плюс 3 дня. Далее та же доза в альтернирующем режиме в течение 1,5-2 месяцев с последующей постепенной отменой (APN)
- Рекомендуемая общая длительность курса стероидной терапии 4,5-5 месяцев

Механизм действия иммуносупрессоров



Часторецидивирующий и стероидзависимый НС

- Минимальная доза преднизолона, предотвращающая рецидив под контролем развития побочных эффектов.
- Алкилирующие агенты: циклофосфамид 2 мг/кг или хлорамбуцил 0,2 мг/кг в день в течение 8-12 недель с альтернирующим курсом преднизолона
- Циклоспорин А 3-6 мг/кг (C0-80-150 нг/мл, C2-800-1200 нг/мл)
- Левамизол 2,5 мг/кг через день (нейтропения!)
- ММФ?
- Ритуксимаб?

6-7 сентября 2019, Томск

Алкилирующие агенты

- Сохранение ремиссии через год у 67-93%, через 5 лет – у 36-66% (данные 70-х- 80-х годов XX века)
- 12-недельный курс ЦФ эффективнее 8-недельного (67% и 30% ремиссий ч-з 2 года соответственно (APN, Arch Dis Child 1987; 62:1102)
- Эффективность ЦФ выше у часто-рецидивирующих чем у стероид-зависимых (APN, N Engl J Med 1982; 306: 451)
- Порог гонадотоксичности для ЦФ - 250 мг/кг

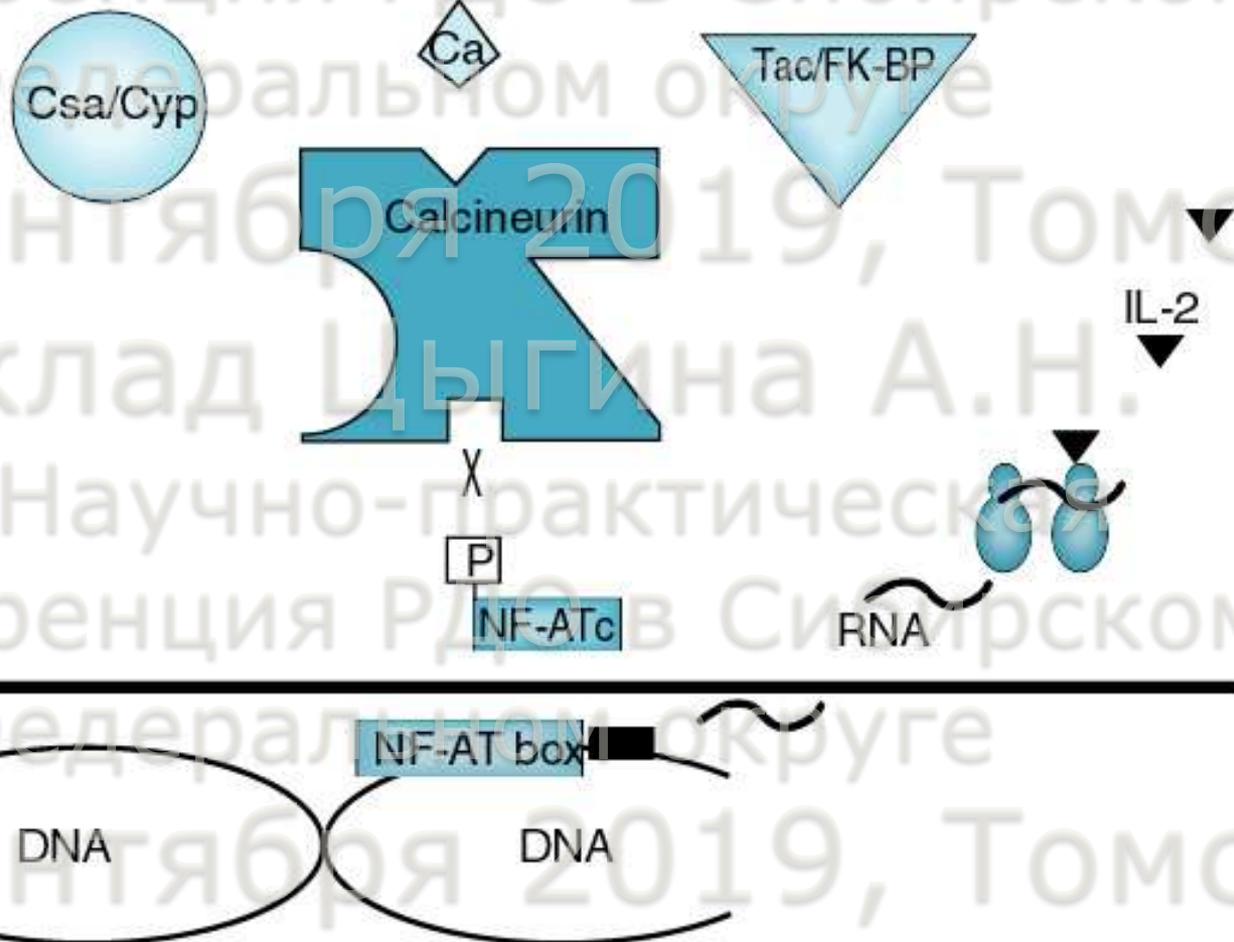
Левамизол

- Сохранение ремиссии у 14 б-ных на левамизоле и у 4 больных в группе плацебо через 112 дней после отмены стероидов (всего 61 б-ной). НС рецидивировал в первые 3 мес после отмены левамизола. (*British Assoc Ped Nephrol, Lancet 1991; 337:155*)
- Достоверное снижение частоты рецидивов и стероид-сберегающий эффект у 43 больных со СЗНС при длительности лечения от 6 до 31 мес. (*Bagga A. et al, Pediatr Nephrol 1997; 11:415-7*)

Механизм действия Циклоспорина А

VII Научно-практическая конференция РДО в Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск



6-7 сентября 2019, Томск

Доклад Цыгина А.Н.

VII Научно-практическая конференция РДО в Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

Доклад Цыгина А.Н.

6-7 сентября 2019, Томск

Циклоспорин А в лечении нефротического синдрома

- Впервые применен для лечения нефротического синдрома **у взрослых** в 1986 году

*Meyrier A, Simon P, Perret G, Condamin-Meyrier MC: Remission of idiopathic nephrotic syndrome after treatment with **cyclosporine A**. Br Med J 292:789 -792, 1986*

- Впервые применен для лечения нефротического синдрома **у детей** в 1988 году

*Tejani A, Butt K, Trachtman H, Suthanthiran M, Rosenthal CJ, Khawar R. **Cyclosporine A** induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children. Kidney Int 1988; 33: 729–734*

ЦсА (Сандиммун-Неорал®) при ЧРНС и СЗНС

Материалы и методы:

- 78 детей 2-17 лет; м/ж-60:18. Ремиссия на стероидах.
- Давность болезни 46 ± 37 месяцев
- Нормальная СКФ у всех
- ЦсА в дозе 3,6 (3,2; 4,3) мг/кг/сутки
- C_0 109,0 (66,9; 147,7) нг/мл
- C_2 896,9 (603,0; 1026,0) нг/мл.

ЦСА при ЧРНС и СЗНС. Результаты 1

- Полная отмена преднизолона с сохранением ремиссии > 6 месяцев - у 61 (78%), из них у 33 (42%) – полное отсутствие рецидивов на фоне лечения
- Урежение рецидивов при уменьшении дозы стероидов у 36 (46%)
- Отсутствие эффекта у 9 (12%)

ЦсА при ЧРНС и СЗНС Результаты 2

- Уменьшение средней дозы преднизолона с 1,4 мг/кг/48 ч до 0,4 мг/кг/48 ч
- Уменьшение частоты рецидивов с 2 (1,5; 3) до 0,7 (0,5; 1) случаев в год
- Снижение СКФ >30% - у 15 детей (19%), из них у 5 (6%) – ЦсА отменён через 19 (10; 38) месяцев (мин. – 6 мес.)

ЦСА при ЧРНС и СЗНС

- Биопсия почки – у 15 (19%) детей через 25 (24; 31) месяцев от начала лечения Сандиммуном Неоралом

Результаты:

- Признаки нефротоксичности – у 6 (40%) пациентов, из них у 4 (66,7%) отмечались эпизоды гиперазотемии

ММФ при НС у детей.

- 33 ребенка с ЧРНС норм.СКФ
- ММФ 600 мг/м² x 2 р в день (до 1000 мг)
- Снижение преднизолона за 16 недель
- 24 (75%) сохраняли ремиссию 6 месяцев на ММФ
- Снизилась частота рецидивов с 1 в 2 мес до 1 в 14,7 мес
- У 8 –ремиссия после отмены ММФ
- У 8 – рецидив на ММФ

R.J.Hogg et al; 2006, Clin J Am Soc Nephrol,1:1173-1178

ММФ при НС у детей.

- 21 ребенок с СЗНС
- ММФ в течение $1,0 \pm 0,5$ лет
- Снижение частоты рецидивов с $0,8 \pm 0,41$ до $0,47 \pm 0,43$ в месяц ($p < 0,02$) – на 40%
- Низкий процент побочных явлений и хорошая переносимость

I.Novak et al, 2005, Pediatr Nephrol, 20:1265-1268

Переход с ЦсА на ММФ – возможность избежать нефротоксичности.

- 9 детей с СЗ/СРНС с признаками циклоспориновой нефротоксичности
- Повышающаяся доза ММФ до 1 г/1,73 м² x 2 раза в день, отмена ЦсА и снижение дозы стероидов
- Через 9 мес – сохранение ремиссии без побочных явлений
- Повышение СКФ с 76,9±4,8 до 119,9±5,9 мл/мин, снижение средней дозы преднизолона с 0,85 до 0,29 мг/кг в день

T.Ulinski et al. 2005 Pediatr Nephrol, v.20:482-485

Ритуксимаб

- Моноклональные антитела к CD20
- После повторных инфузий Ритуксимаба 375 мг/м² сохранялась ремиссия СЗНС в период отсутствия CD19. При их нарастании отмечался рецидив, купированный повторным введением. (*Gilbert RD et al. Pediatr Nephrol 2006;21: 1698-1700; Francois H. et al. Am J Kidney Dis 2007;49:158-161*)
- Побочные явления: лихорадка, озноб, инфекции
- Ритуксимаб способствовал ремиссии НС также при МГН, ФСГС, возврате ГН в почечный трансплантат (*Ahmed MS, Wong CF; NDT 2008; 23: 11-17*)

Ритуксимаб при стероидзависимом НС у детей

N	I курс мг/м ² x n	Длительность наблюдения после I курса (месяцы)	Рецидивы до РТМ N/ (n/год)	Рецидивы после I курса		Преднизо лон до РТМ мг/кг/сут	Преднизолон после I курса	
				6 мес N	12 мес N		6 мес мг/кг/сут	12 мес мг/кг/сут
1	375 x 4	12	18 (3.0)	0.0	2.0	0.78	-	(повторный курс) -
2	375 x 4	12	14 (1.8)	0.0	0.0	0.37	-	-
3	375 x 4	12	17 (2.7)	0.0	0.0	0.64	0.09	0.05
4	375 x 4	12	37 (3.7)	0.0	0.0	0.32	0.04	0.04
5	375 x 1	12	10 (1.8)	0.0	0.0	0.38	0.10	0.04
6	375 x 2	6	6 (6.0)	0.0	нет сведений	0.75	0.25	нет сведений
7	375 x 2	6	12 (4.2)	0.0	нет сведений	0.50	-	нет сведений
8	375 x 2	6	20 (2.5)	0.0	нет сведений	0.46	0.12	нет сведений
9	375 x 2	6	18 (3.2)	0.0	нет сведений	0.35	-	нет сведений
Мед. Мин. Макс.			<u>17.0</u> (3.0) 6.0 (1.8) 37.0 (6.0)			<u>0.46</u> 0.32 0.78	<u>0.10</u> 0.04 0.25	<u>0.04</u> 0.04 0.05

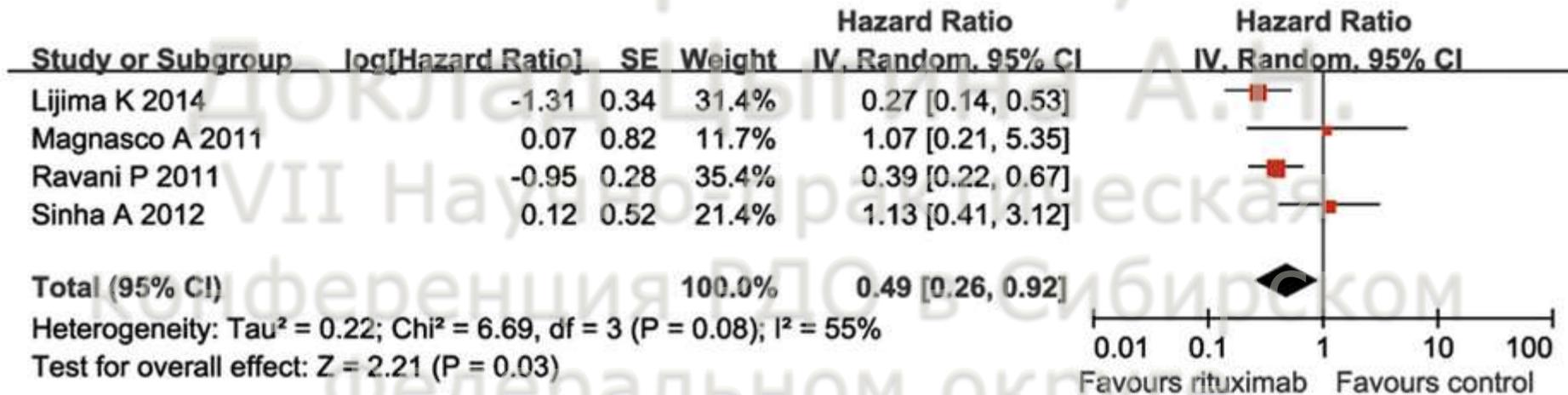
Эффективность и безопасность ритуксимаба у детей с рефрактерным НС (метаанализ)

VII Научно-практическая

конференция РДО в Сибирском

Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск



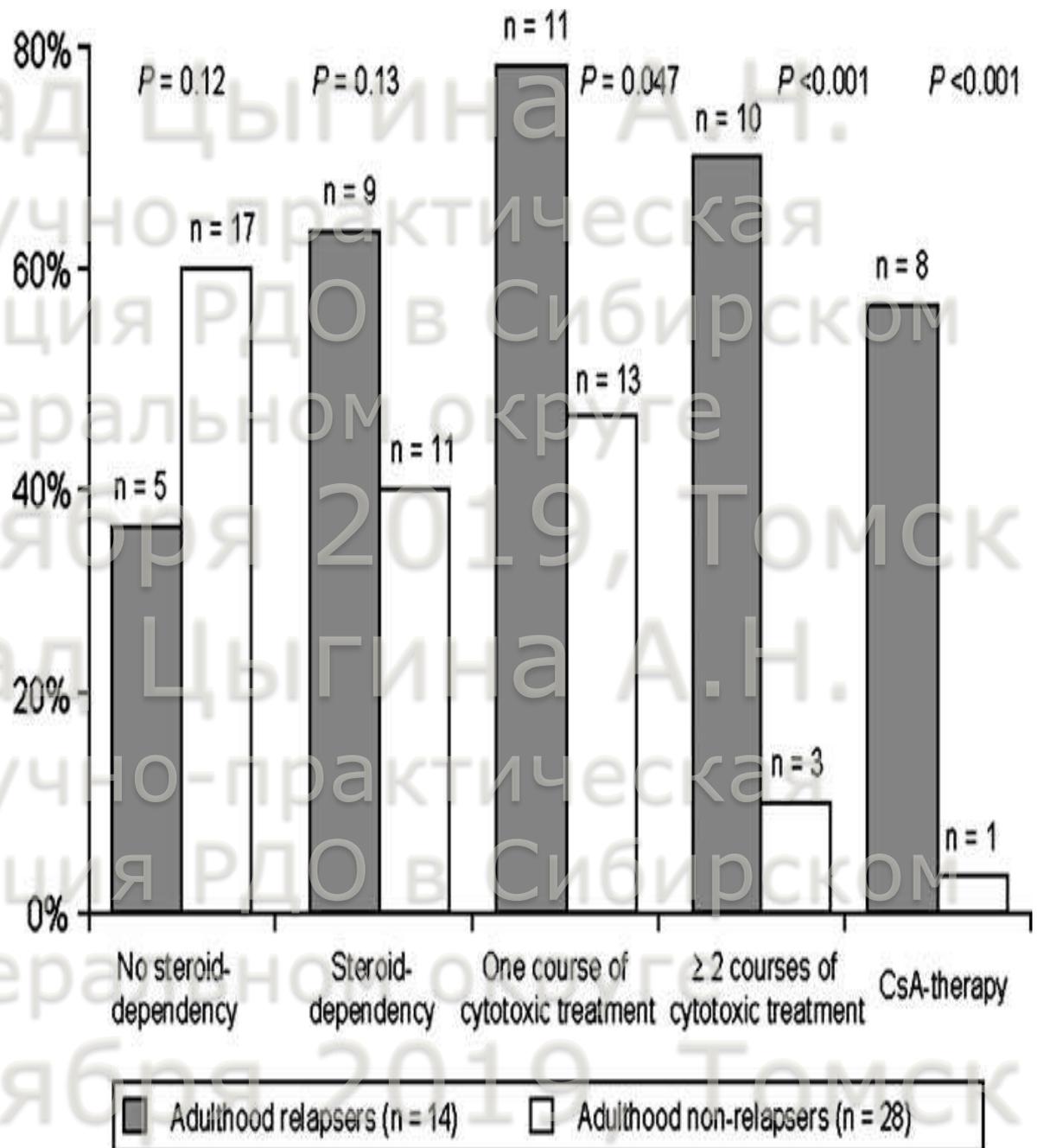
6-7 сентября 2019, Томск

SSNS— Long term

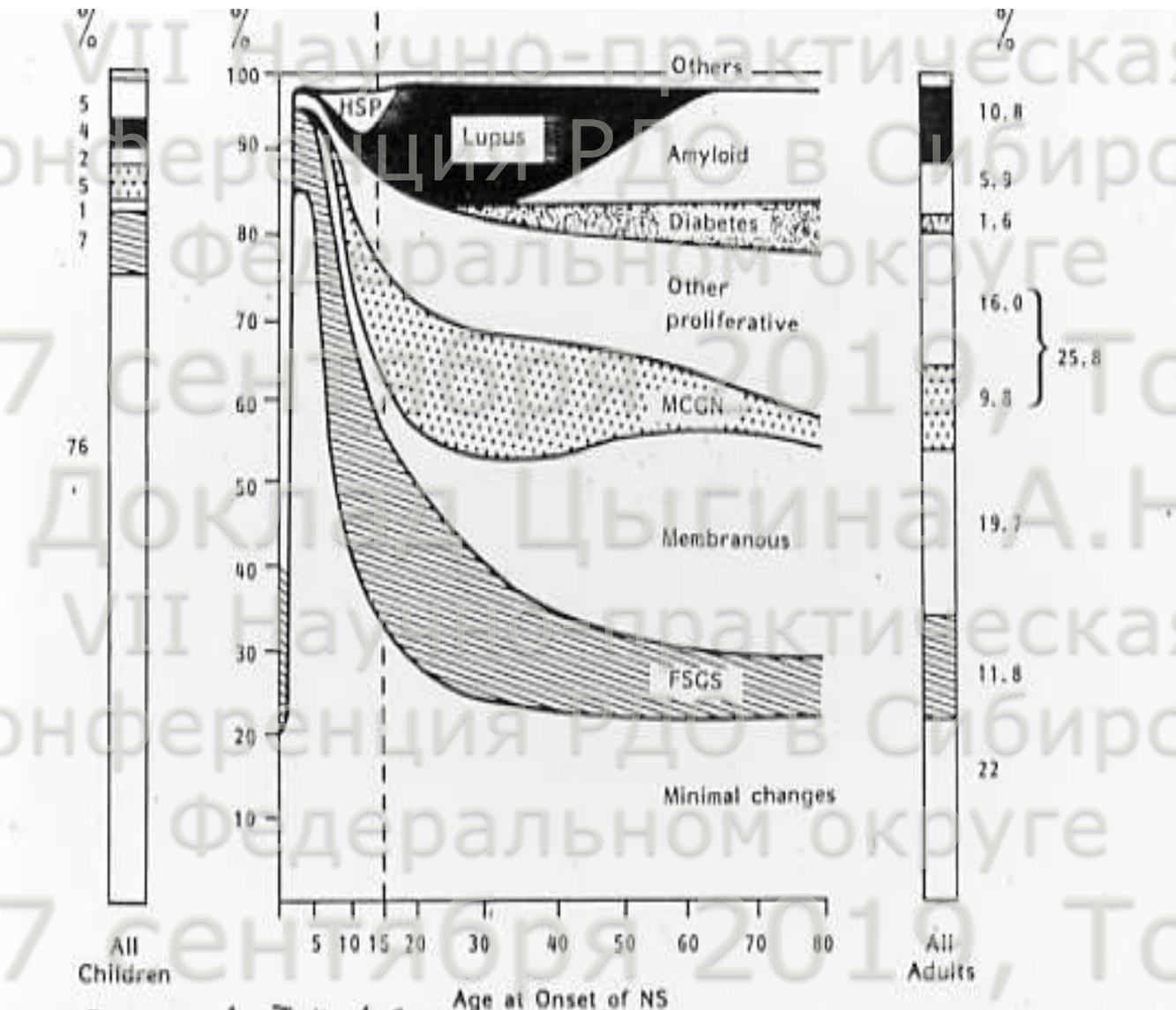
Median 22 y
f/u

More
relapses=more
likely adult
relapse

No ESRD



Nephrotic Syndrome--Etiology vs. Age



Основные генетические варианты при ФСГС

Аутосомно-рецессивный НС:

- Несиндромальный

Врожденный НС Финского типа : *NPHS1* > нефрин

Стероид-резистентный НС : *NPHS 2* > подоцин

Изолированный диффузный мезангиальный склероз : *NPHS3* > *PLCE-1*

- Синдромальный

Иммуно-костная дисплазия Schimke : *SMARCAL*

Миоклоническая эпилепсия с НС: *SCARB2/LIMP-2*

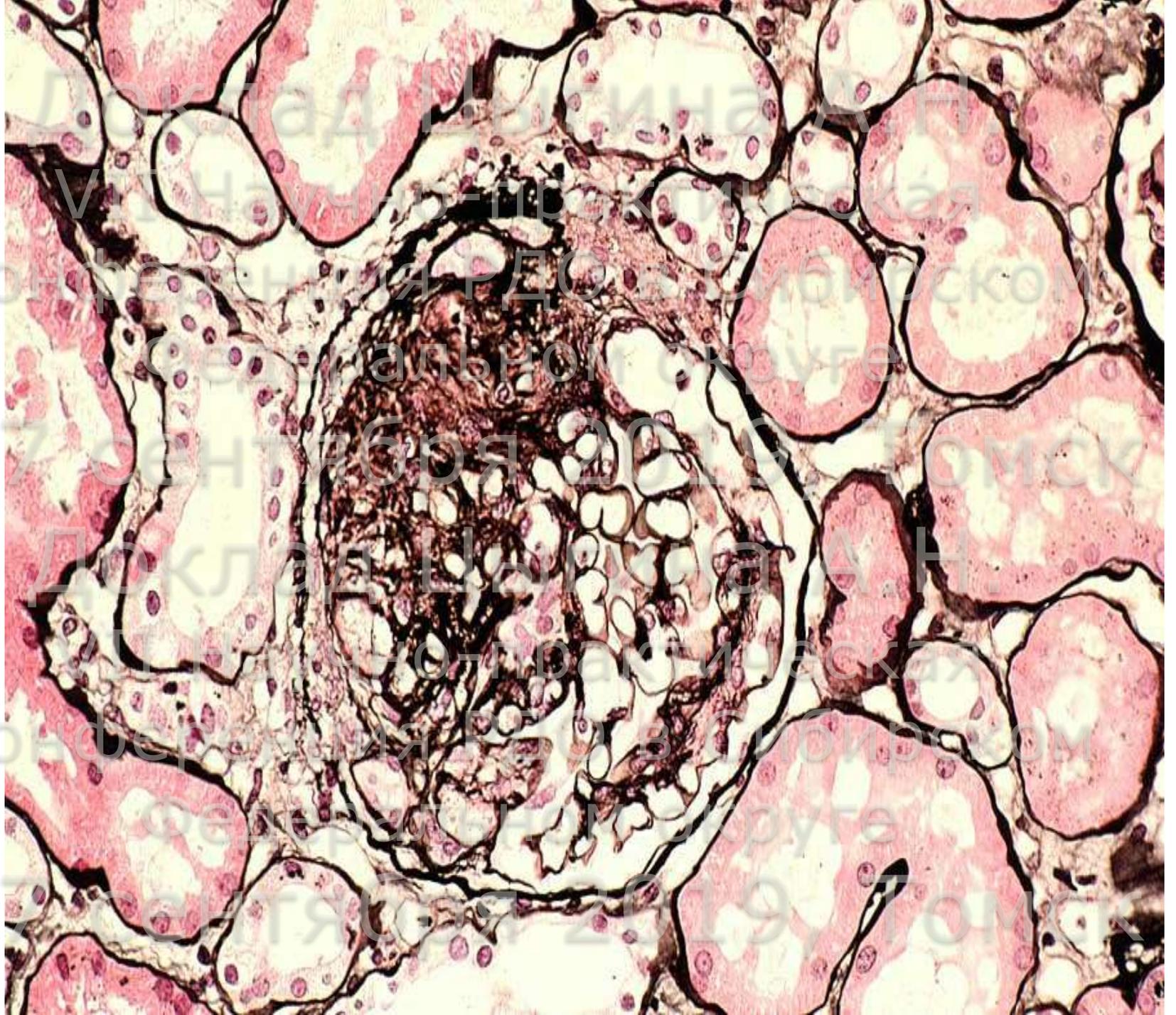
Синдром Galloway-Mowat : *WDR73*

НС с тугоухостью : *CD151* > тетраспанин

НС с тугоухостью : 14q24.2: ?

COQ2 нефропатия (с неврологическими симптомами) *COQ2*

Синдром Pierson : *LAMB2*



Циклофосфамид при ФСГС

- Tarshish P et al: Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol* 1996;10:590-3
- 60 детей
- Преднизон, 40 mg/m² через день 12 месяцев (контрольная группа)
- То же плюс 90 дней циклофосфамида, 2.5 mg/kg в одну утреннюю дозу (экспериментальная группа)
- В обеих группах примерно у четверти детей протеинурия ликвидировалась
- Соотношение детей с повышением, уменьшением и неизменной протеинурией в обеих группах к концу исследования было одинаковым.

Лечение ФСГС у детей пульс-терапией МП, циклофосфамидом и преднизоном

- 32 ребенка со стероидрезистентным НС и ФСГС
- Пульс МП (Метипред) 20-30 мг/кг 2 недели через день с последующим урежением введения
- Преднизон 40 мг/кв.м через день
- Циклофосфамид 2 мг/кг с 11-й недели - 8 недель
- Ремиссия протеинурии при нормальной СКФ у 21 ребенка (66%)
- при других вариантах лечения -25-35%

Tune BM, Mendoza SA, JASN 1997; 824-832

Побочные эффекты иммуносупрессии

• Кортикостероиды

Гипертензия

Остеопороз

Язвы ЖКТ

Катаракта

Ожирение (с-м Кушинга)

Задержка роста

Гипертрихоз

Психозы

• Цитостатики

Инфекции

Депрессии

нарушения

Бесплодие

Неоплазии

Циститы

(циклофосфамид)

Гепатотоксичность

(азатиоприн)

Легочная токсичность

(клорамбуцил)

Алопеция

Клинические исследования ЦсА при ФГС

Авторы	Экспериментальная	Контрольная	Результат
Lieberman KV, Tejani A 1996 (n=24;12/12)	группа ЦсА 6 месяцев	группа Плацебо	12/12 снижение протеинурии vs. 2/12 в
Ponticelli C et al. 1993 (n=41;22/19)	ЦсА (5 mg/kg/ взрослым, 6 mg/kg детям) 6 месяцев + снижение ЦсА с низкой дозой преднизона	Плацебо	группе плацебо ремиссий в группе ЦсА vs. 3/19 в контр.
Cattran DC et al. 1999 (n=49;26/23)	26 недель + снижение ЦсА с низкой дозой преднизона	Плацебо + преднизон	группе ЦсА 17/26 полных ремиссий, 15/26 частичн. ремиссий; Плацебо: 1/23 частичн.ремиссий

Побочные эффекты ЦсА

- Гипертрихоз (+КС-терпия)
 - Гиперлипидемия (+за счет НС)
 - Усиление артериальной гипертензии
 - Гипомагнеземия
 - Гиперурикемия
 - Нефротоксичность ЦсА
 - Гиперплазия десен
- Все побочные эффекты зависят от концентрации ЦсА.
Наиболее выражены при $C_0 > 400$ нг/мл или $C_2 > 1200$ нг/мл

Циклоспорин А + преднизолон *per os*

- Средняя доза 4-5 мг/кг-

Сандиммун-Неорал®

(7 мг/кг-2 больных, 10 мг/кг- 1
больной)

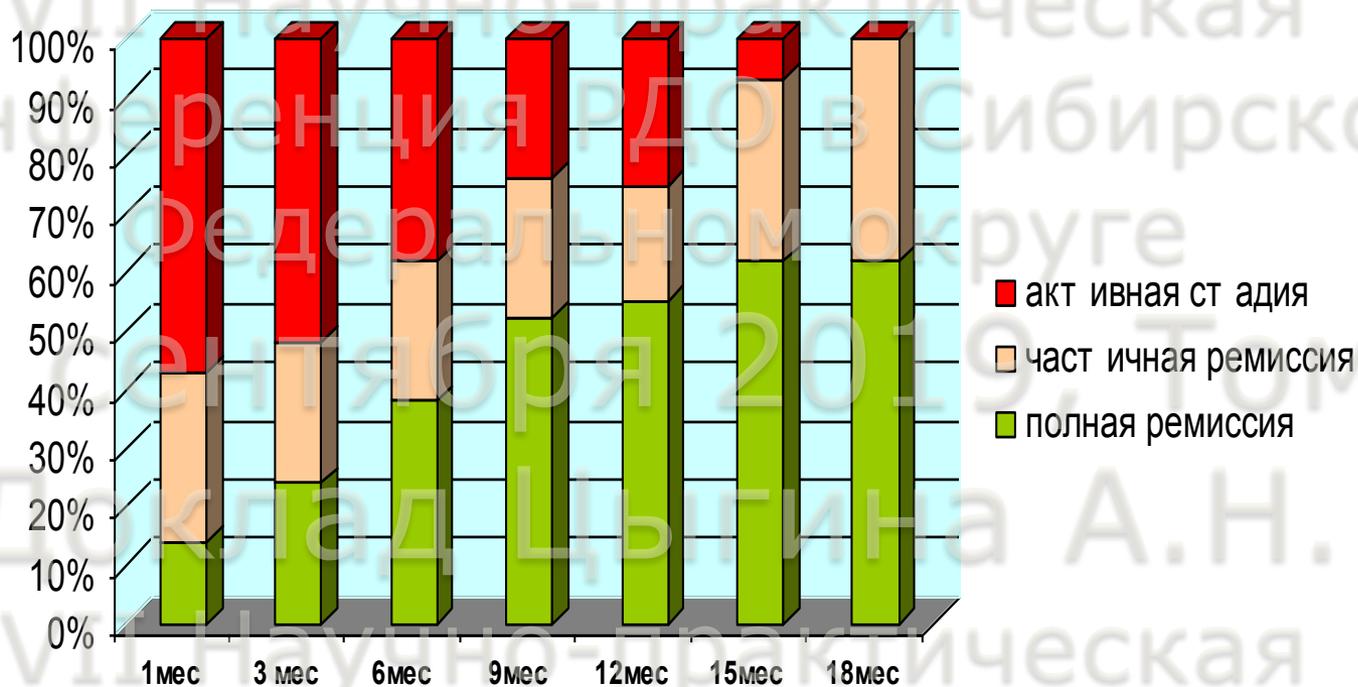
Достижение терапевтической
концентрации ЦсА в сыворотке

C-0 118 нг/мл (100-120 нг/мл)

C-2 1088 нг/мл (1000-1200 нг/мл)

- Преднизолон 1-1,5 мг/кг через
день с постепенной отменой к 6-
12 месяцу лечения

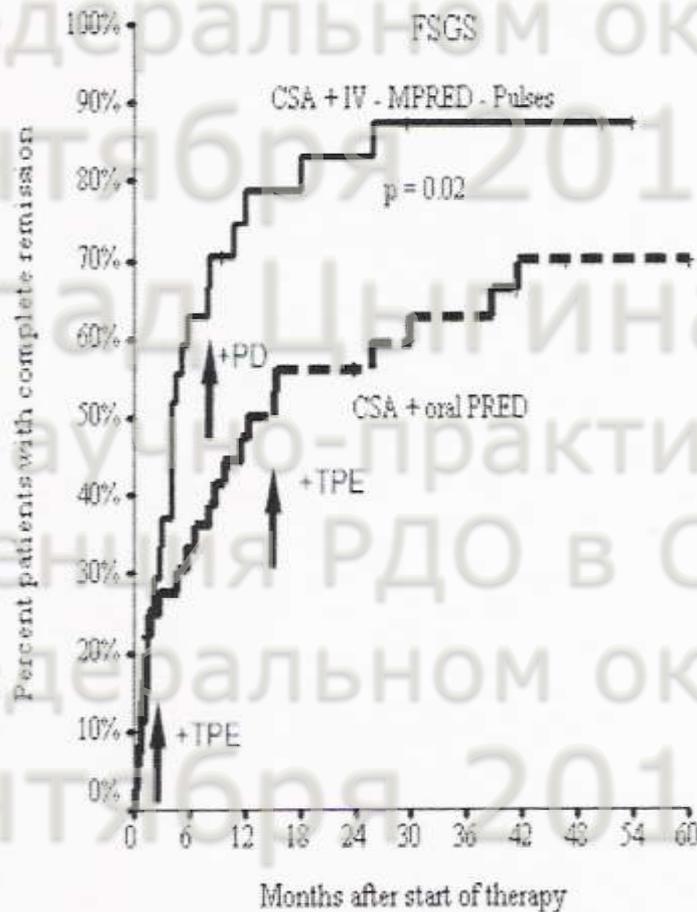
Эффективность терапии ЦСА у детей с ФСГС



Комарова О.В. И соавт,
2011

Терапия СРНС у детей с применением МП, ЦсА и преднизолона (*Ehrich et al, 2007, NDT 22: 2183-2193*)

Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis

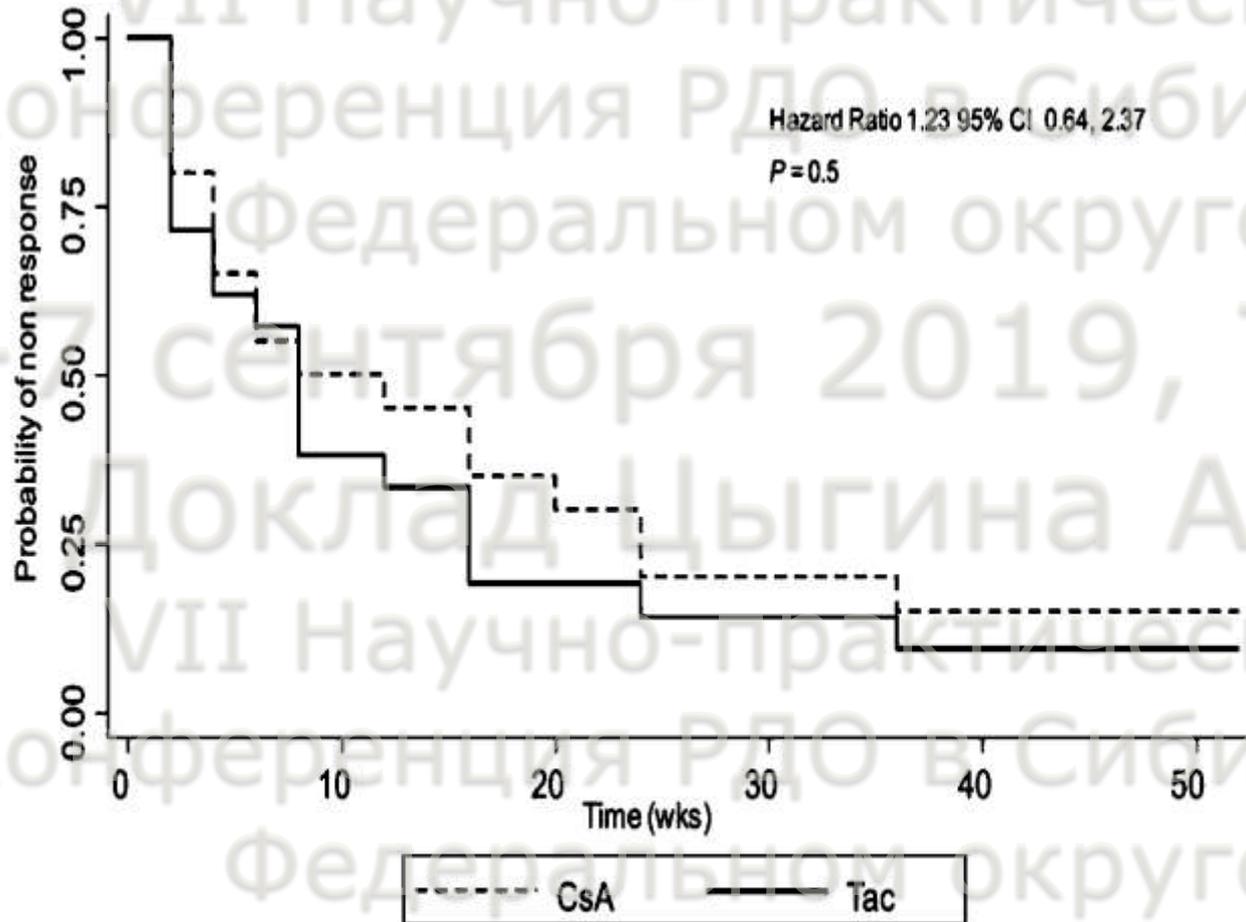


Эффективность циклоспорина А и почечная выживаемость у детей со стероидрезистентным нефротическим синдромом

Figure 3. Renal survival in children with steroid resistant idiopathic nephrotic syndrome according to Cyclosporine A response. CsA-S: Cyclosporine A sensitive; CsA-R: Cyclosporine A resistant; CsA-S: Solid line; CsA-R: Dotted line.



Сравнение циклоспорина и такролимуса при ФСГС



Number at risk

(wks)	0	4	8	12	16	24	36	52
Tac	21	15	12	8	7	4	3	2
CsA	20	16	11	10	9	6	4	3

Такролимус при стероид-резистентном ФСГС

- Возможность получения ремиссии при отсутствии ответа на ЦсА
 - Менее половины пациентов
 - Время до ремиссии 112 ± 25 дней
 - Обратимая нефротоксичность у 60% больных

- » Segarra A, Vila j, Pou I, Majo J, ArbosA QuilesT Piera LL. Combined
- » therapy of tacrolimus and corticosteroids in cyclosporine resistant
- » or dependent idiopathic focal glomerulosclerosis: a preliminary
- » uncontrolled study with prospective follow up. Nephrol Dial
- » Transplant 2002; 17: 655-662.

Ритуксимаб при СРНС у детей

- 33 ребенка с СРНС (24 первично резистентных)
- Отсутствие эффекта от ЦФ и ингибиторов кальцинейрина
- Четыре инфузии ритуксимаба плюс преднизолон 1,5 мг/кг с постепенным снижением
- Через 6 месяцев:
- **27% полных и 21% частичных ремиссий, 52% без эффекта**

Gulati A, Sinha A, Jordan SC, Hari P, Dinda AK, Sharma S, Srivastava RN, Moudgil A, Bagga A. Clin J Am Soc Nephrol. 2010 Dec; 5(12):2207-12. Epub 2010 Aug 26.

Ритуксимаб с последующей иммуносупрессивной терапией при СРНС

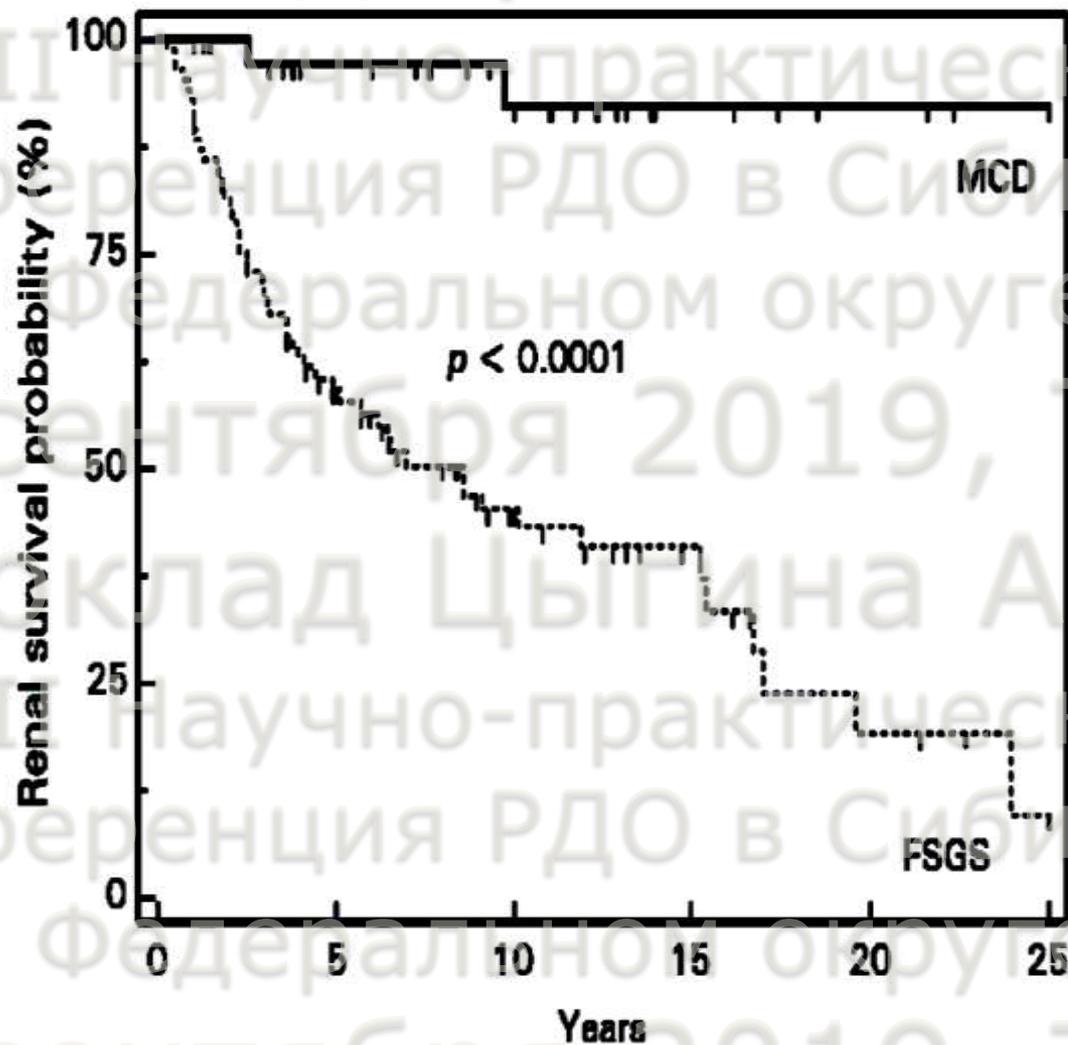
- 10 детей с мультирезистентным СРНС
- Индукция ритуксимабом 1-4 инфузии по 375 мг/кв.м
- Пульсы МП 30 мг/кг х3, каждые 2-4 недели до ремиссии протеинурии
- Сочетание с ММФ или ЦсА
 - Результаты:
- Полная ремиссия у 7/10, частичная ремиссия у 1/10, отсутствие эффекта у 2/10

Kamei K, Okada M, Sato M, Fujimaru T, Ogura M, Nakayama M, Kaito H, Iijima K, Ito S.

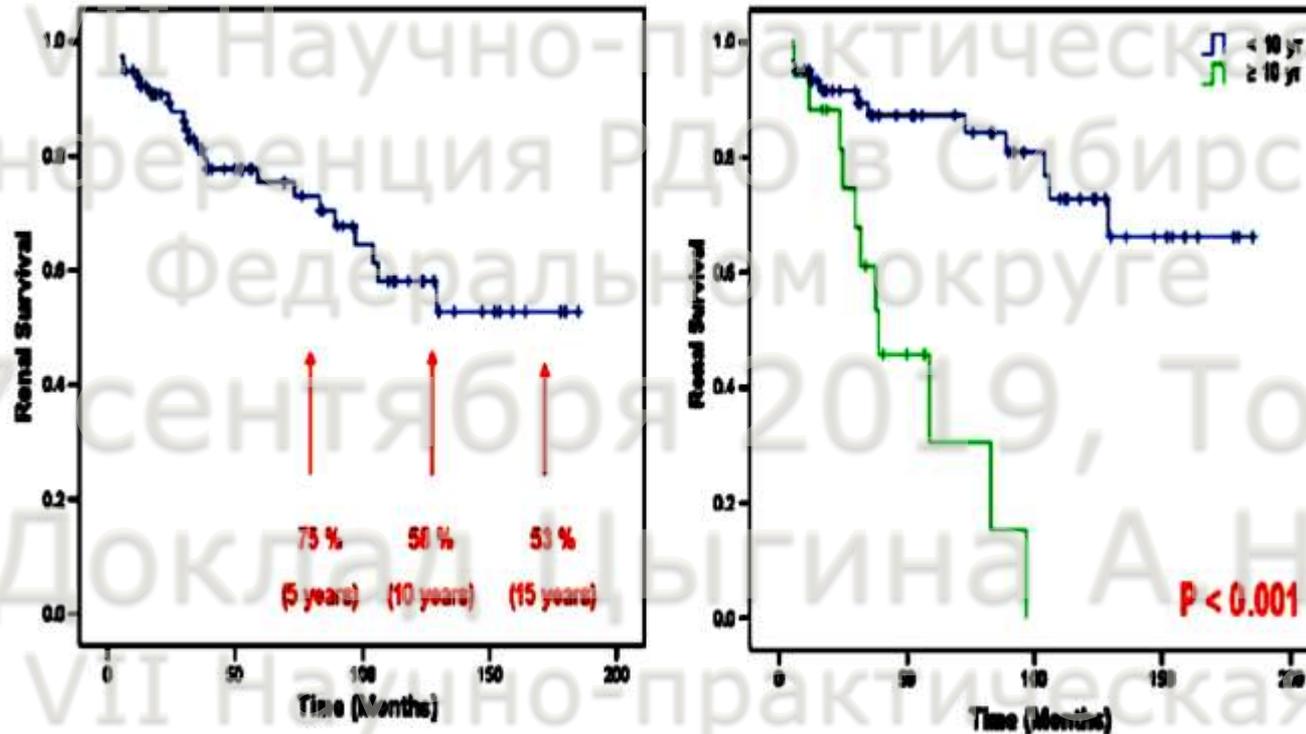
Pediatr Nephrol. 2014 Jul; 29(7):1181-7. Epub

2014 Feb 6

Почечная выживаемость в зависимости от гистологии СРНС

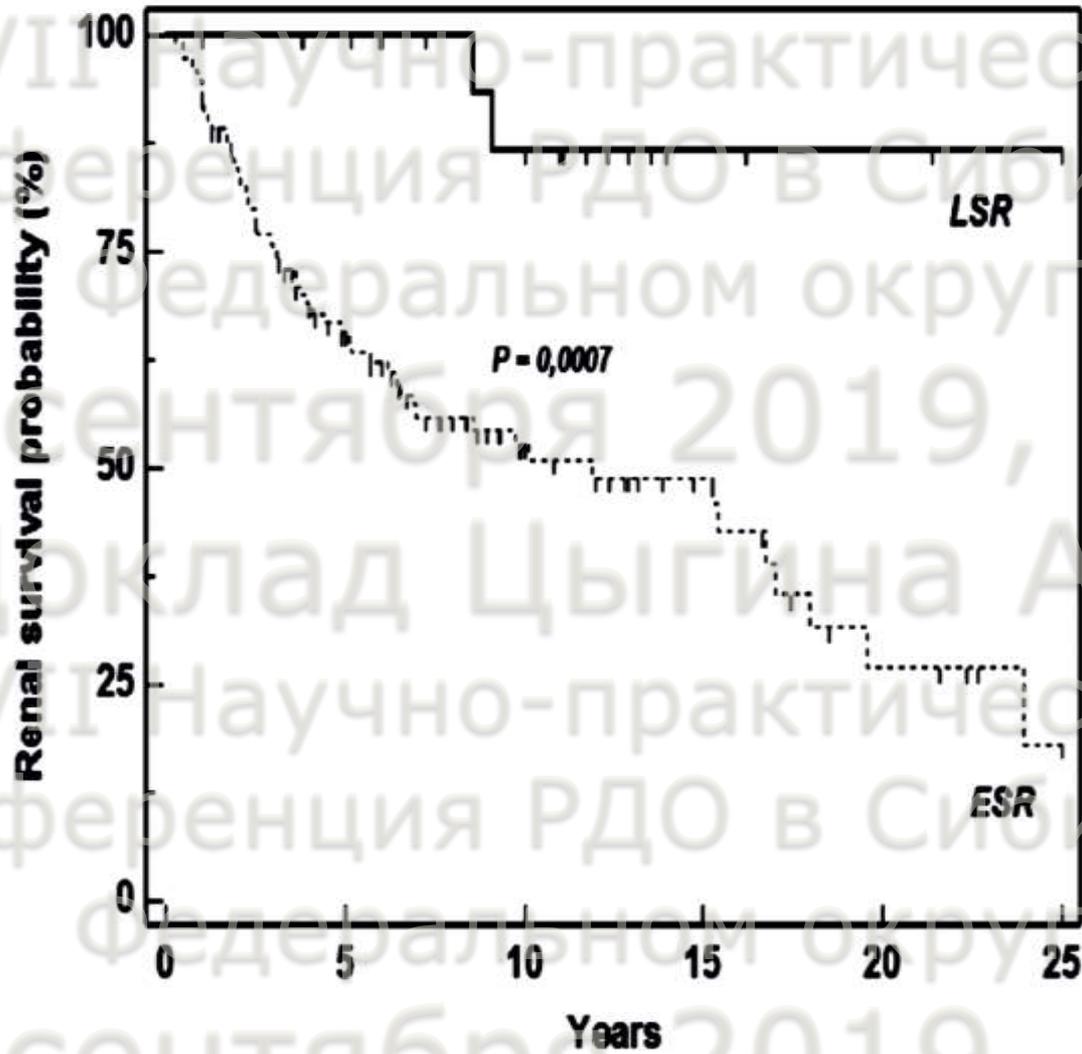


Почечная выживаемость у детей с СРНС (78 пациентов)
Ремиссия на ЦсА – 45%

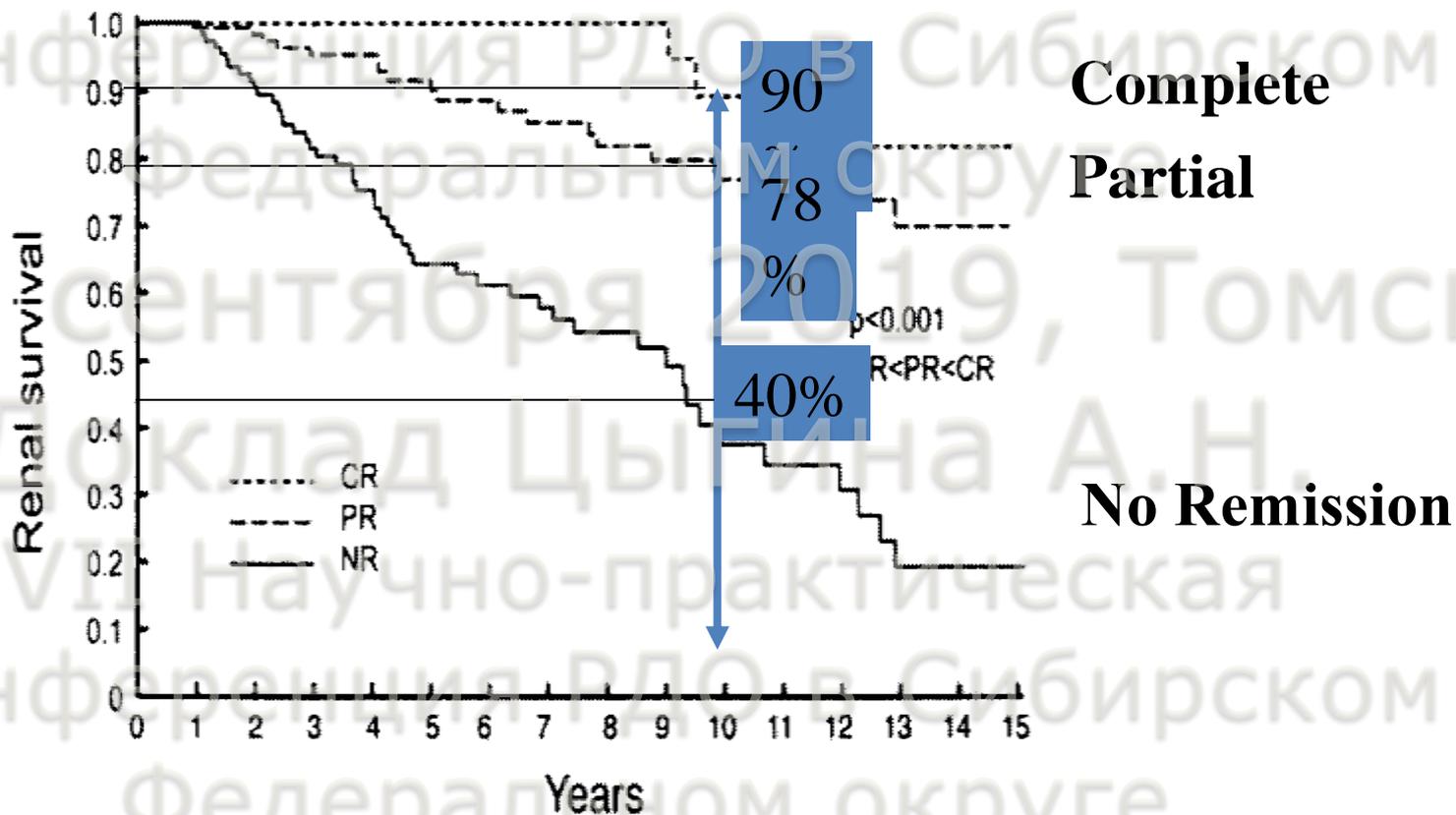


Mekhali, 2009

Почечная выживаемость в зависимости от ранней или поздней стероидрезистентности



Выживаемость при ФСГС в зависимости от достижения ремиссии



CR	55	40	16	8
PR	117	62	27	11
NR	108	43	13	5

REIN Study

