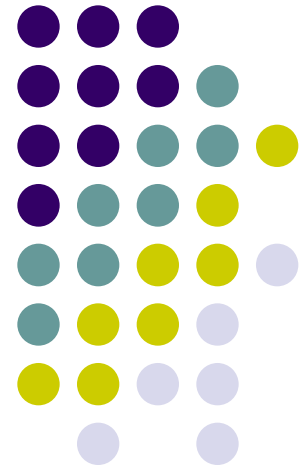


# Лечение нефротического синдрома

Мырзабекова А.К





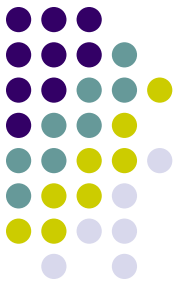
## ***Анықтамасы***

Нефротикалық синдром (НС) –

- анасаркаға дейін ісіну (асцит, полисерозиттер)
- протеинурия 3.5 г/тәу-тен жоғары - ересектерде, >40 мг/м<sup>2</sup>/сағ және 1 г/м<sup>2</sup>/тәу - балаларда
- гипопроотеинемия <50 г/л
- гипоальбуминемия <25 г/л
- гипер- $\alpha$ 2-глобулинемия
- Гиперхолестеринемия
- гипертриглицеридемия

## ***Оған қоса:***

- ЭТЖ жоғары
- АҚҚ қалыпты немесе төмен
- Гематурия тән емес



# НС патогенезі:



шумақ капиллярлары қабынады →

подоциттер кішкене аяқшаларын ериді

массивті протеинурия

гипопротениемия, гипоальбуминемия

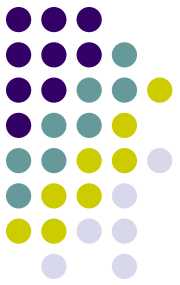
қанда онкотикалық қысым ↓

ісіну

( +РААЖ ↑ )

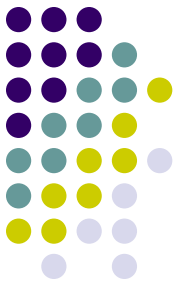
су, туз одан өрі жиналуы

# НС



- Біріншілік (идиопатиялық) – бүйрек шумақтарының тікелей біріншілік зақымдалуы - негізінен балаларға тән
- Екіншілік – әр түрлі аурулар фоннда немесе сол аурудың асқынуы ретінде дамиды -неғұрлым ересектерге тән
- Туа пайда болған НС – подоцит белоктарының немесе ГБМ генетикалық бұзылыстары нәтижесінде дамидын НС

## Кортикостероидты емге жауабына байланысты НС ағымының варианттары

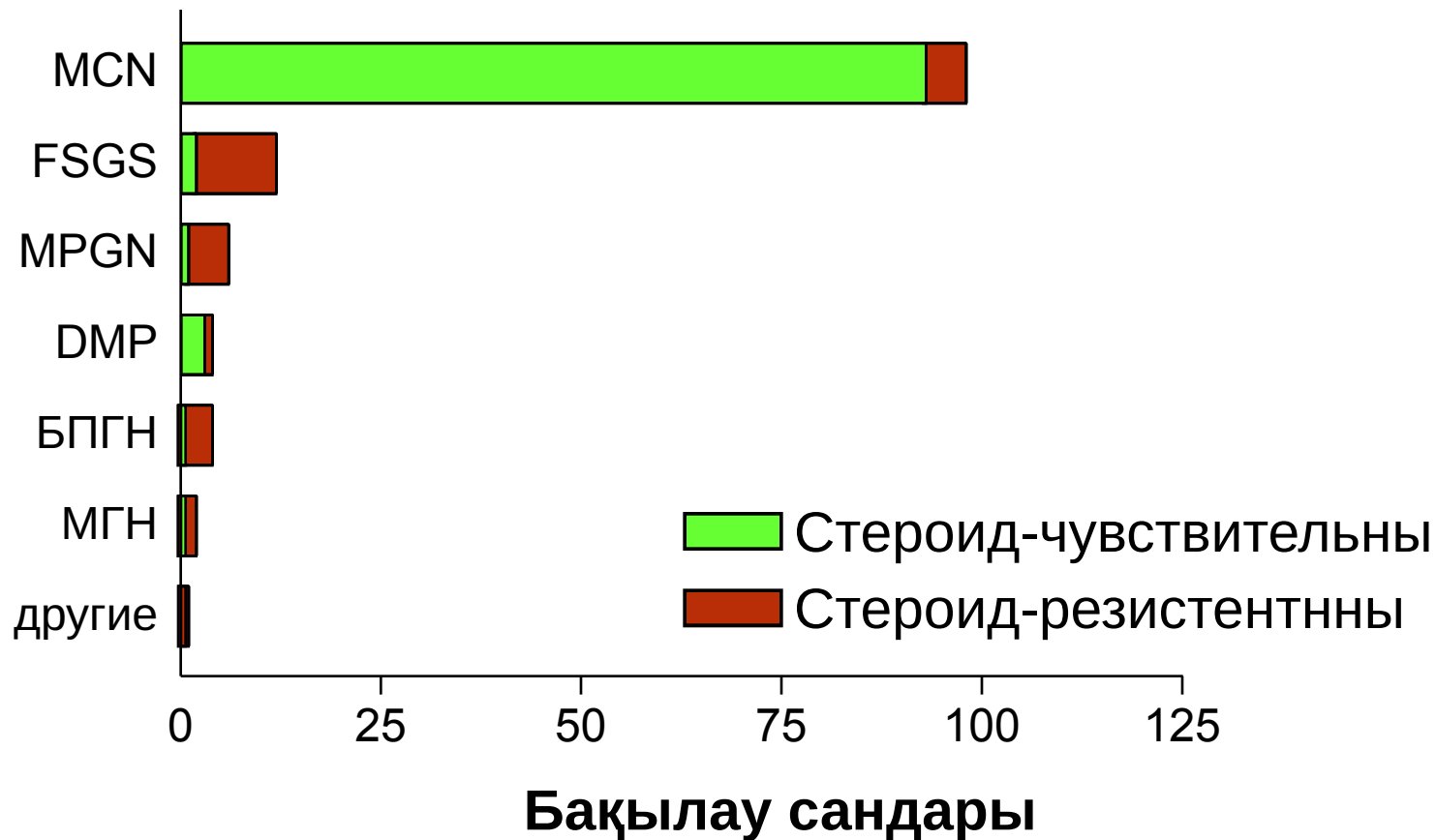


**Стероидсезімтал-преднизон/преднизолон** 2 мг/кг немесе 60 мг/м<sup>2</sup> 4-апталық курста – ремиссия

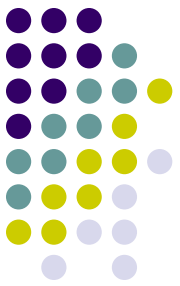
***Стероидтәуелді*** – преднизолон мөлшерін азайту немесе алып тастағанына 2 апта толмай тұрған кезінде НС қайта өршуі

***Стероидрезистентті НС*** - преднизолон/преднизон 2 мг/кг немесе 60 мг/м<sup>2</sup> дозасында 6 апталық курста протеинурия ремиссиясының жоқ болуы

# НС морфологиялық негіздері



# Минималды өзгерістер ауруы



- Балалардағы ССНС-тың морфологиялық негізі 90%-дан артық жағдайда минималды өзгерістер болады
- Ересектерде кез- келген НС кезінде аурудың ең басында міндетті түрде бүйрек биопсиясы.
- НС бар балаларда *бүйрек биопсиясы* **стероидқа резистенттілігі** анықталғанда, яғни НС басталғаннан 6 аптадан кейін ғана өткізіледі.



# Минималды өзгерістер ауруы



*НС басталуына ықпал ететін жағдайлар:*

- жедел респираторлы аурулар немесе басқа да инфекциялар
- аллергиялық реакциялар
- егулер
- препараттармен ұзақ уақыт емделу
- көбінесе себебі белгісіз

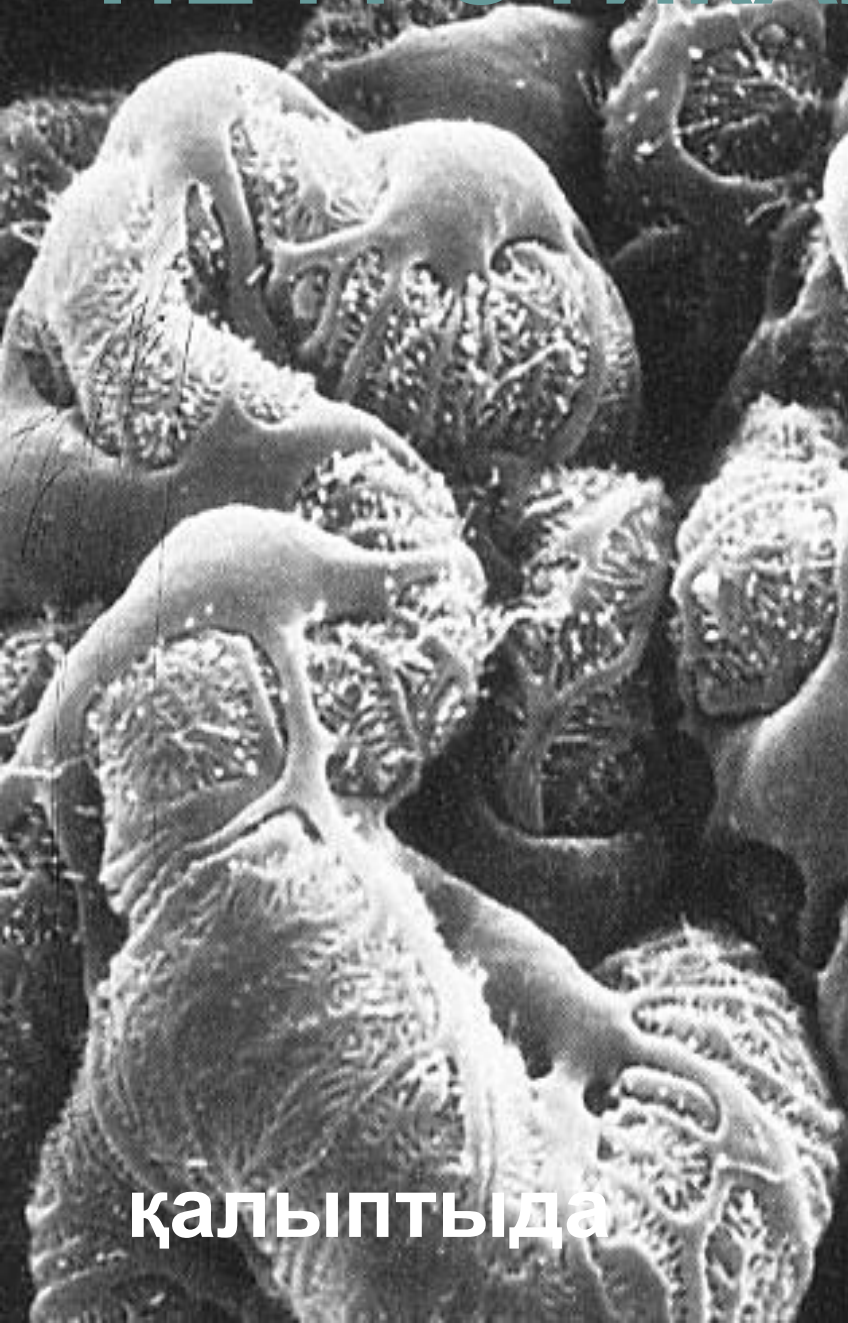
# Минималды өзгерістер ауруы



## *Патогенезі.*

- **Т-лимфоциттердің дисфункциясы.** Лимфоциттер подоциттер аяқшаларының арасындағы саңылаулы диафрагманың зақымдалуын шақыратын айналымдағы өткізгіштік факторын өндіреді → подоцит аяқшалары тегістеліп, саңылаулы диафрагма бұзылады → подоциттер өзінің қалыпты қызметін тоқтатады, ал олардың арасындағы альбумин несепке еркін түседі (*протеинурия*).

# НЕФРОТИКАЛЫҚ СИНДРОМ

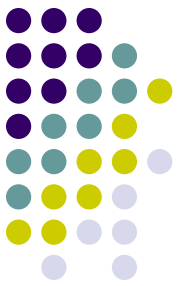


қалыптыда

...подоциттер  
тарының толық езілуі  
(жайылуы)



# Минималды өзгерістер ауруы



## *Морфологиясы*

- Сәулелі микроскопта шумақтар, қан тамырлар және өзекшелер, тіндер өзгеріссіз болады
- Электронды микроскопта: *подоцит аяқшаларының диффузды және глобальды түрде тегістелуі* көрінеді. Шумақ құрылымы (БМ және мезангий) өзгермейді.
- ИГХ зерттеуде шумақтар негізінен боялмайды.

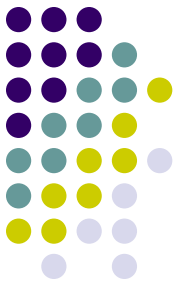
# Минималды өзгерістер ауруы



## ***Емі:***

- *Төсектік режимнен* аулақ болған дұрыс, өйткені ол тромб түзілу қаупін жоғарылатады
- *Емдәм* натрийді шектеуден тұрады. гипоальбуминемия кезінде ісіну үдемес үшін кейде сұйықтықты қабылдау шамалы шектеледі
- *Симптоматикалық ем.* Ілмектік диуретиктер- фуросемид, кейде спиронолактон немесе тиазидпен бірге қолданылады. Алайда диуретикалық емді таңдау кезінде волемиялық жағдайды білу қажет.

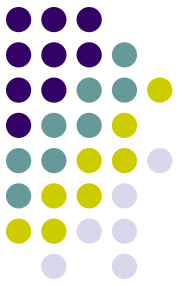
# Минималды өзгерістер ауруы



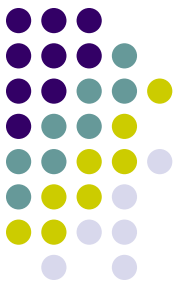
*Патогенетикалық ем.* НС алғашқы эпизодының емі келесі стандарт бойынша глюкокортикостероидтармен емдеуден басталады:

- Преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup>/тәу, ең жоғарғы доза 60 мг/тәу, 6 апта бойы(индукциялық ем) → Преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup>күн ара 6 апта бойы (қолдаушы ем)
- ПЗ барлық тәуліктік мөлшерін тәулігіне бір рет таңертең қабылдау қажет.

# Минималды өзгерістер ауруы



- 40 мг/м<sup>2</sup>/48 сағ. мөлшердегі 6 апталық қолдаушы (альтернирлеуші) курстан кейін үнемі преднизолон мөлшерін аптасына 10 мг/м<sup>2</sup>-ға кейде одан да баяуырақ төмендетіліп отырады да толығымен тоқтатқанға дейін жүргізіледі (4-5 ай).



## ПЗ индукциялық еміне жауап беруіне және кейінгі ағымына байланысты НС түрлері

- *Алғашқы сезімталдылық*, ГКС бір реттік курсынан кейін толық ұзақ ремиссия беретін, рецидив бермейтін түрі
- *Сезімтал, сирек рецидив беретін*: ГКС алғашқы курсынан кейін болатын ремиссиядан соң рецидивтер сирек, 6 айда 1-2 рет
- *Сезімтал, жиі рецидив беретін (ЖРНС)*: ремиссияға жеткеннен кейін 6 айда 2 реттен аз емес рецидив байқалады;
- *Сезімтал, стероид-тәуелді (СТНС)*: ГКС мөлшерін төмендеткенде немесе оларды тоқтатқаннан кейін 2 апта ішінде рецидив дамиды;
- *Екіншілік резистентті*: ГКС-ға алғашқы жауабынан кейін, келесі дамыған рецидивтерде оған деген сезімталдық жоғалады;
- *Кеш-сезімталдылық*: ремиссия ГКС емді бастағаннан кейін кеш 8 аптадан асқасын дамиды; ремиссия;
- *Біріншілік резистентті*: басынан бүкіл ауру кезеңінде толық ремиссияның болмауы;



# Минималды өзгерістер ауруы



- **ЖРНС** және **СТНС** кезінде *стероидтан сақтаушы*, яғни ГКС мөлшерін төмендетуге және оны алып тастауға көмектесетін, алкилдеуші агенттер - **циклофосфамид** немесе **хлорамбуцил** қолданылады.
- Алкилдеуші препараттармен емдеу курсынан кейін, ремиссия ұзақ болмаған кезде, кальциневрин тежегіші - Циклоспорин А (ЦсА)-ны қолданады, ол Т-лимфоциттердің патологиялық белсенділігін басады

## Фокалды-сегментарлы гломерулосклероз (ФСГС)



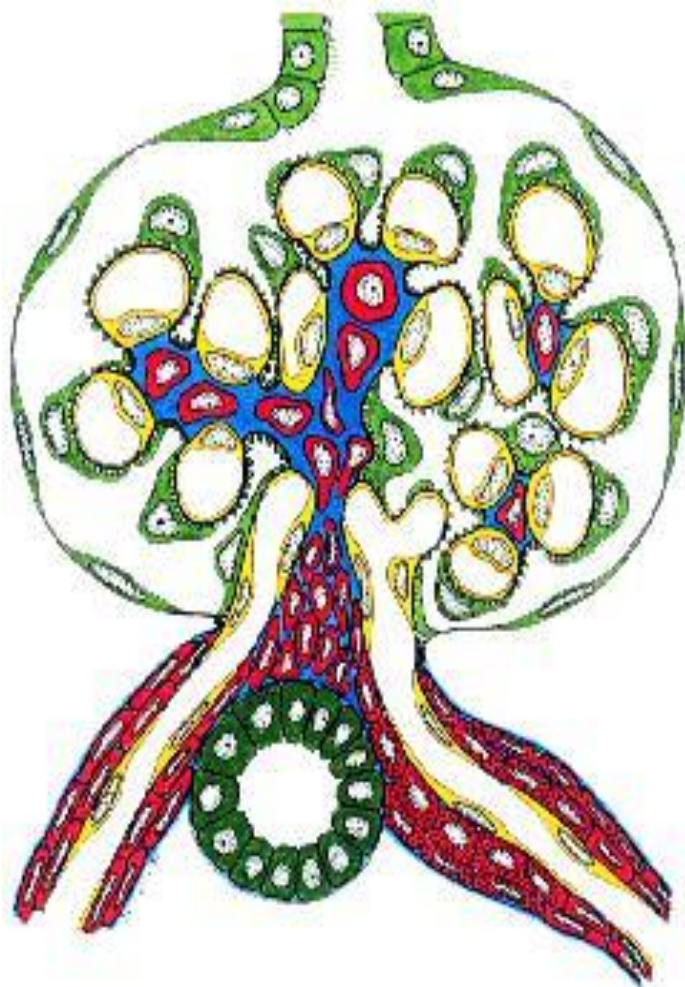
- Стероид-резистентті НС ПЗ-мен 6 апта (максимум 8 апта) индукциялық курспен емдегеннен кейін, оған қоса метилпреднизолонды инфузиялағанда ремиссия болмаса, анықталатын жағдай

# Фокалды-сегментарлы гломерулосклероз (ФСГС)

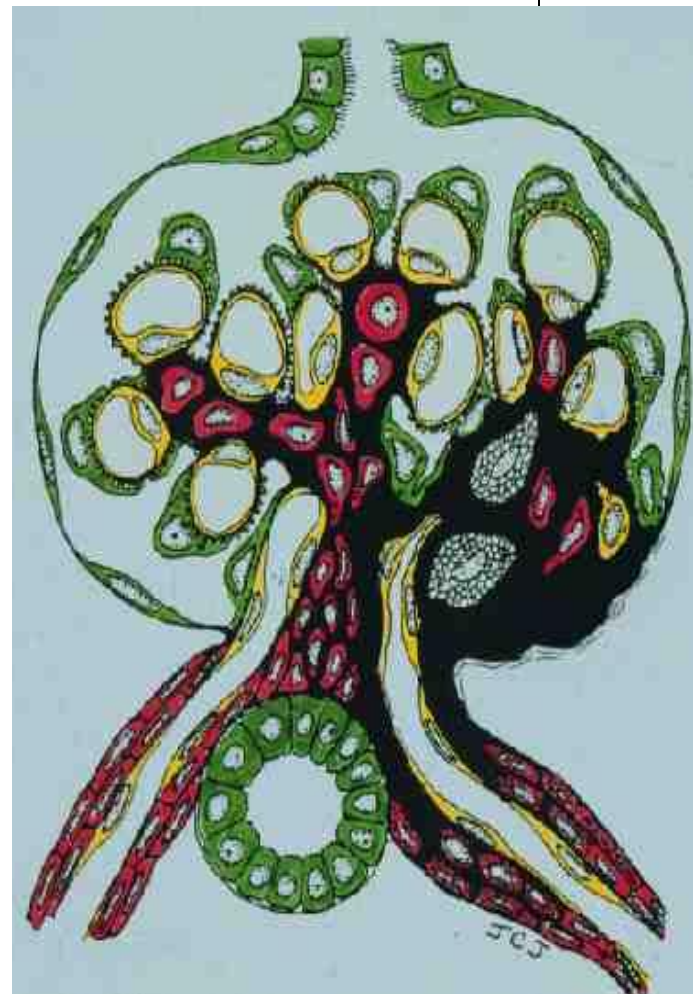


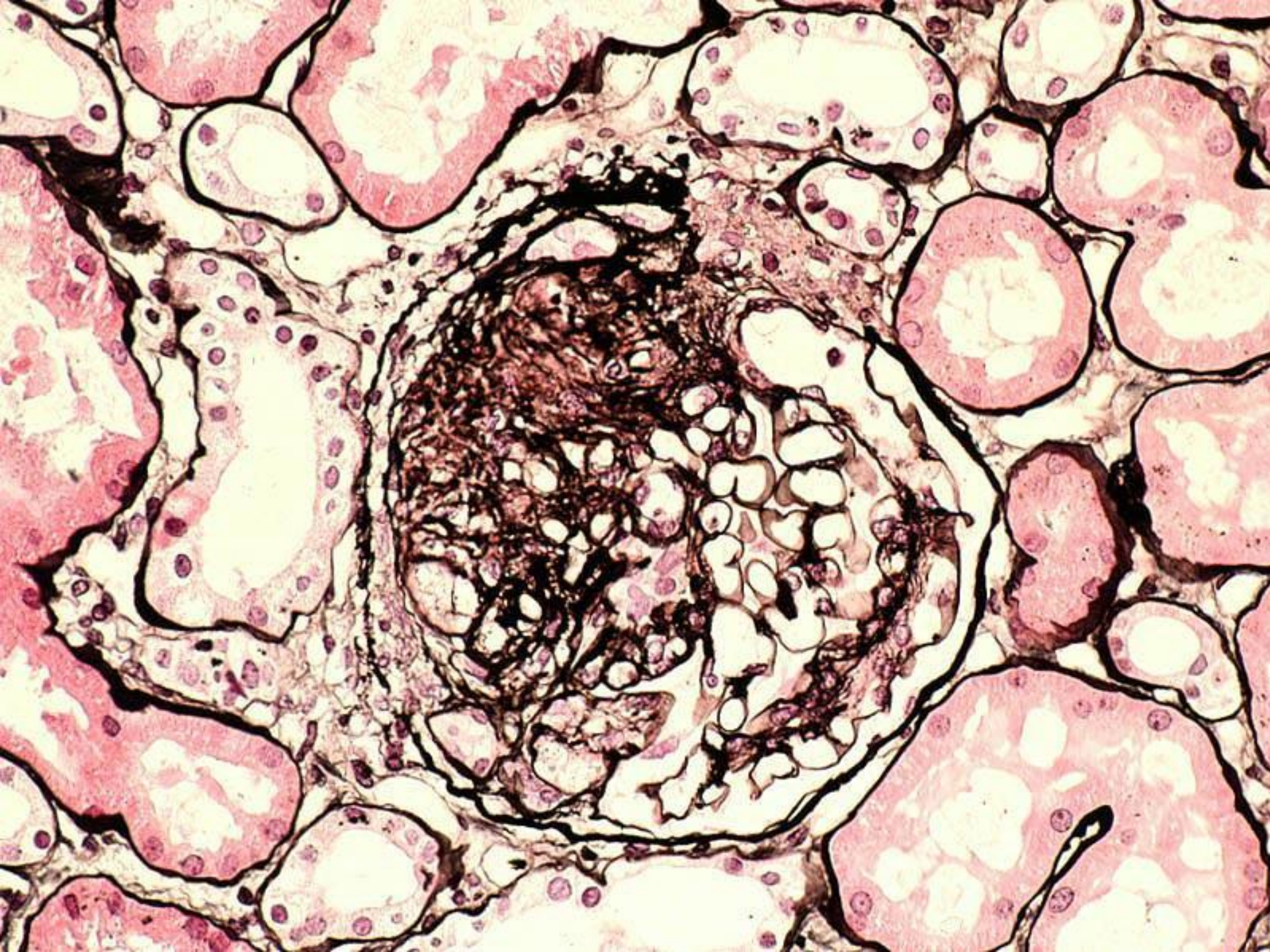
- *Морфологиясы.* Кейбір шумақтардың бөлек капилляр ілмектерінде **склероздың** (гиалиноздың), синехия болуы тән.
- ЭМ– да склерозсыз шумақтарда, подоциттер аяқшаларының фокалды тегістелуі анықталады, ал склерозданған аймақтарда ГБМ– да подоциттер болмауы мүмкін
- ИГХ кезінде склерозданған аймақтарда IgM және C3 шөгуі байқалады.
- Ұзақ ағымды ФСГС кезінде немесе оның ауыр түрлерінде өзекшелердің атрофиясы, интерстициалды фиброз, лимфогистиоцитарлы инфилтраттар, өзекшелерде және интерстицийде көпіршікті жасушалар, артериолалардың гиалинозы анықталады.

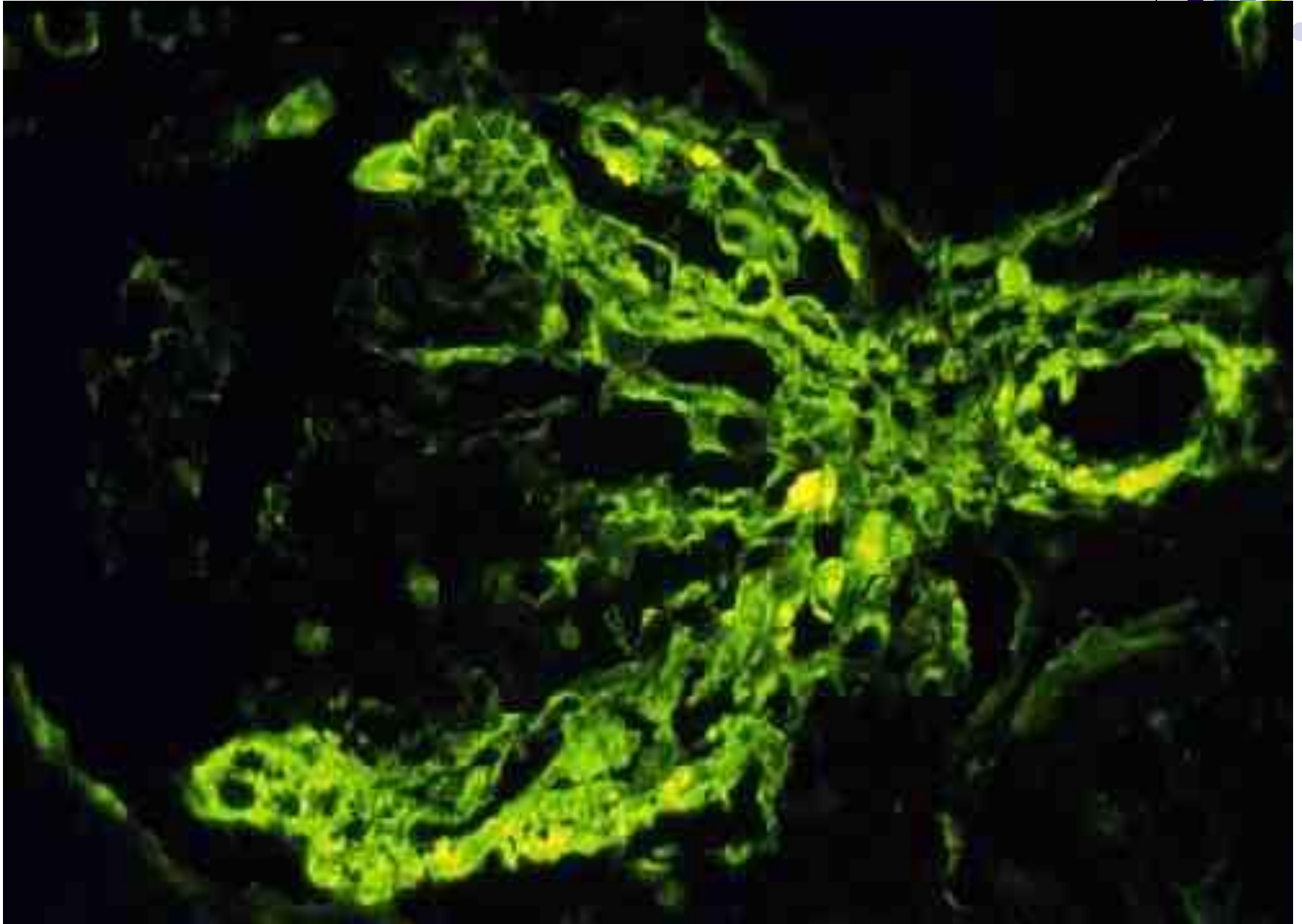
Қалыптыда



ФСГС





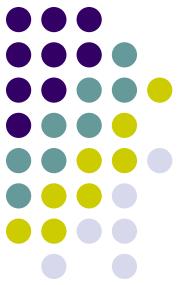


# ФСГС

- Идиопатиялық
- Екіншілік
- Генетикалық



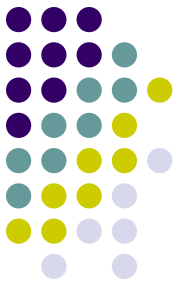
# ФСГС



- Идиопатиялық түрінің негізінде МӨА-ғы Т-жасушалық иммунитеттің бұзылысымен жүретін патогенетикалық механизм жатыр.
- Біріншілік ФСГС МӨА-ң жалғасы деп есептеледі. Айқын тұрақты протеинурия шумақта **гиперфилтрация** тудырып, капиллярлардың зақымдалуына, олардың коллапс пен склерозына алып келеді.
- Подоциттер жоғалған аймақтарда белоктар көптеп шығып, капсуласымен синехиялар дамиды.
- Бұл ФСГС-ке тән белгі және склероз бен капиллярлардың түсіп кету себептерінің бірі болып табылады.

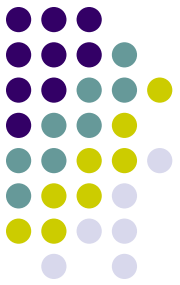


# ФСГС



- Екіншілік ФСГС инфекциялар, жүйелі қабыну, аутоиммунды, лимфопрولیферативті аурулар, ұзақ мерзімді артериялық гипертензия дамуы мүмкін.
- Екіншілік ФСГС-қа гломеруломегалия тән, бірақ подоциттер аяқшаларының тегістелуі аздау болады.
- Екіншілік ФСГС кез-келген гломерулопатияның үдемелі сатысы болуы мүмкін, бірақ идиопатиялық ФСГС-қа қарағанда біріншілік аурудың гистопатологиялық белгілері байқалуы тиіс.

# ФСГС



## *Клиникалық көрінісі.*

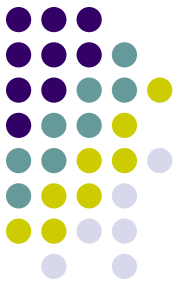
- әртүрлі дәрежедегі протеинурия немесе айқын **НС.**
- Науқастардың 40-50%-да микрогематурия, ал біршама науқастарда (5%-ға дейін) макрогематурия көріністерімен көрінуі мүмкін.
- АГ балаларға қарағанда ересектерде біршама жиі анықталады.
- ШСЖ-ның төмендеуі анықталуы мүмкін.

# ФСГС



- **Глюкокортикостероидтар (ГКС)** ФСГС-тың көптеген жағдайларында көмектеспейді. ФСГС-тың идиопатиялық түрінде 15-20%-да ересектерге қарағанда, балаларда толық немесе толық емес ремиссия туғызады.
- **Алкилдеуші агенттер.** ФСГС кезінде циклофосфамид пен хлорамбуцилді қолданудың эффективтілігі жоғары емес.
- **Циклоспорин А** - ФСГС-ты емдеуде ең бірінші таңдаулы препарат болып табылады. Циклоспорин А (ЦсА), кальциневрин антагонисі болып табылады, оның әсер ету механизмінің қорытындысы мынада: ЦсА NF- $\kappa$ B тежейді, ол өз кезегінде IL-2 секрециясын, T-лимфоциттердің моноклоналды пролиферациясын және олардың цитокин синтездеуін тежейді.
- Одан басқа шумақтың әкелуші артериоласын қысады, сол арқылы ГБМ-ның өткізгіштігін төмендетеді.
- ЦсА-мен емдеу 3-5 мг/кг/тәул, 4-6 ай ұзақтықта жүргізіледі. Ремиссияға қол жеткізген сәттен бастап, ЦсА-ны 12 айдан кем емес уақыт аралығында мөлшерін төмендете отырып жалғастырады
- ФСГС кезінде ЦсА-ны қолдану, препараттың нефротоксикалық әсерін ескеру қажет

# Мембранозды нефропатия



- ересектердегі НС-тың ең жиі себебі.  
Балаларда сирек кездеседі және НС-пен науқастардың 1-2%-ын ғана құрайды.

МН-ның екі түрін ажыратады:

- *Идиопатиялық, біріншілік*
- *Екіншілік*

# Мембранозды нефропатия



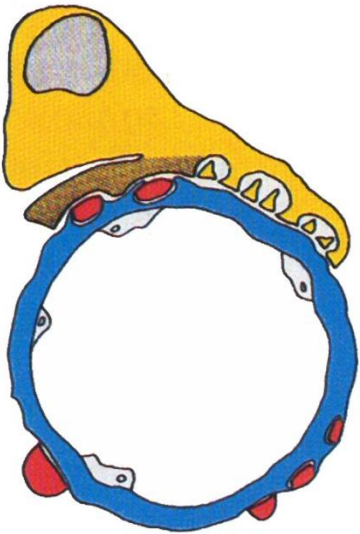
- *Патоморфологиясы.* МН кезіндегі субэпителиалды иммундық кешендер ГБМ мен подоциттердің арасында орналасқан. Субэпителиалды (эпимембраноздық) иммундық депозиттер қабыну тудырмайды, олар негізінен подоциттердің зақымдалуына және нефротикалық синдромның пайда болуына әкеледі. МН кезінде жасушалардың пролиферациясы болмайды, ГБМ қалыңдайды.
- МН-ның дамуы төрт сатыдан тұрады:
  - I саты – ұсақ субэпителиалды депозиттер (ашық-сұр)
  - II саты – тікенектер
  - III саты – депозиттердің айналасындағы жаңа түзілген ГБМ
  - IV саты – ГБМ-ның біртекті емес қалыңдауы және депозиттердің еруі

# МЕМБРАНОЗДЫ ГН сатылары (MGN)



## Stage I

Subepithelial deposits,  
normal GBM



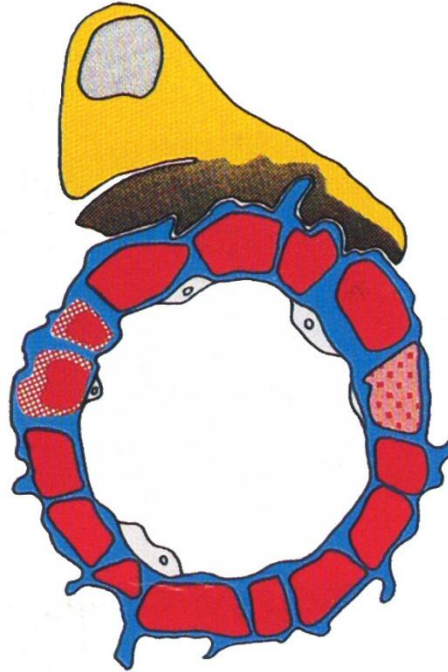
## Stage II

GBM spikes  
between deposits



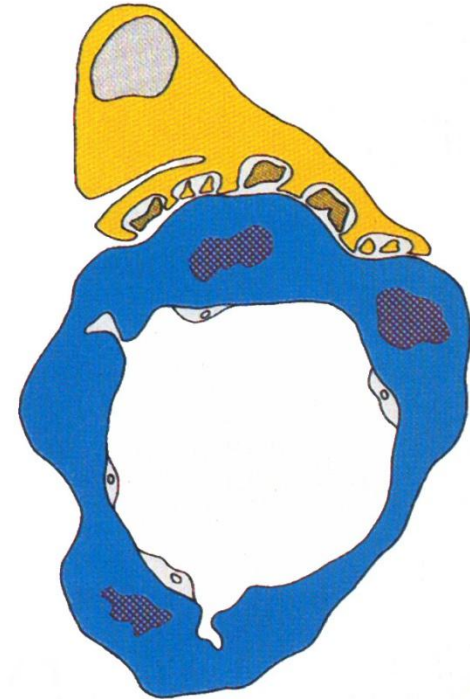
## Stage III

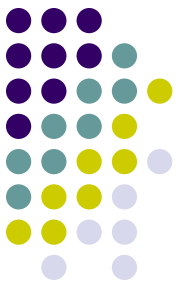
Deposits "incorporated"  
into GBM



## Stage IV

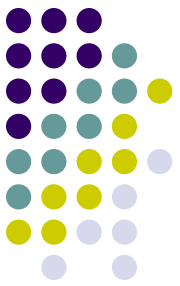
GBM thickening,  
resolution of deposits





# Мембранозды нефропатия

- *Патогенезі:* идиопатиялық МН кезінде антиген рөлін подоциттердің трансмембраналық гликопротеині – А2 фосфолипазаның рецепторы (PLA2R) атқарады. Трансмембраналық PLA2R гликопротеинге қарсы антиденелер (анти-PLA2R) өндіріледі де подоцит аяқшаларының дәл астында субэпителиалды депозиттер түзіледі. Бұл механизм идиопатиялық МН-ға тән.



# Мембранозды нефропатия

- **Екіншілік МН-ның себептері :**
- Инфекциялар
  - ВВГ, СВГ, паразиттік аурулар, мерез
- Қатерлі ісіктер (60 жастан асқан науқастардың 20%-да, жасы 60-қа жетпеген науқастардың 4%-да)
- Көлемді ісіктер (өкпе, сүт безі, тоқ ішек, қуықасты безі)
- Дәнекер тінінің аутоиммундық аурулары
- ЖҚЖ, тиреоидит, диабет, бүйрек аллотрансплантаттары
- Препараттар/токсиндер
- ҚҚСЕП, алтын, пеницилламин, каптоприл, сынап, литий, формальдегид.

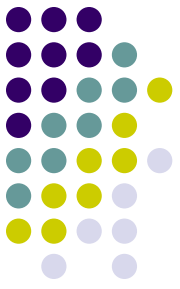




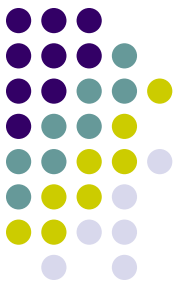
# Мембранозды нефропатия

- ИК субэпителиалды кеңістікте экзогенді антигеннің антиденемен реакциясы арқылы түзілуі мүмкін.
- Комплекменттің белсенуі подоциттердің мембранасының ішіне енетін C5b-9-ң түзілуіне әкеледі.

## *МН кезіндегі бүйрек қызметінің бұзылысының үдеуі.*



- МН кезіндегі айқын протеинурия негізінен подоциттер мен ГБМ-ның зақымдалуына байланысты. Протеинурия өзекшелік-интерстицилік фиброздың дамуына әкеледі.
- МН кезіндегі бүйрек қызметінің төмендеу жылдамдығы протеинурия дәрежесімен өзара байланысты және шумақтардың айқын зақымдалуының көрсеткіші
- протеинурияның өзі өзекшелік эпителиалдық жасушаларға зиянды әсер етеді



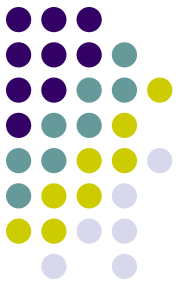
# ***МН-ның клиникасы***

- Ауру басталғанда 60-70% - **НС**,
- Үдемелі протеинурия → 1-2 жыл ішінде НС.
- Науқастардың 30-40%-да микрогематурия.
- Макрогематурия өте сирек кездеседі
- МН-ның бастапқы кезеңінде АҚҚ қалыпты болады.
- Ауру барысындағы гипертензия тек 10-20% жағдайда байқалады.

# Идиопатиялық МН-ның емі.



- Идиопатиялық МН-ның жеңіл ағымында иммуносупрессивті ем жүргізілмейді.
- 4 г/тәул. артық протеинурия, 6 ай бойы протеинурияға және гипертензияға қарсы жүргізілген емге қарамастан протеинурияның жойылмауы, НС-ң ауыр және өмірге қауіп төндіретін симптомдарының болуы ИСЕ жүргізуге көрсеткіш болып табылады.
- Қан креатинині жоғарылаған науқастарға ем ертерек басталады.
- Ауру басталғаннан бастап 6 ай ішінде науқастар тек сүйемелдеуші емді алуы тиіс, себебі осы уақыт ішінде олардың көпшілігінде **спонтанды ремиссия** дамуы мүмкін.
- Аурудың себебін анықтап, оны жою → толық ремиссия.
- *Симптоматикалық ем:*
  - диуретиктер
  - антипротеинуриялық (ААФи, АРБ)
  - антигипертензивті
  - антигиперлипидемиялық ем
  - антикоагуляциялық ем.



# Екіншілік МН-ның емі

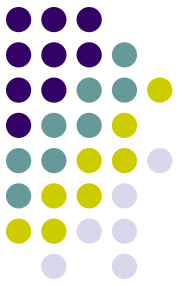
- Негізгі ауруды дер кезінде анықтап, оны емдеуге тікелей байланысты.
- МН-ның екіншілік себептерінің барлығында ем негізінен басты себептерге (инфекциялар, ісіктер және т.б.) бағытталған.

# Идиопатиялық МН-ның иммуносупрессивті емі



- Понтичелли әдісі.* ГКС мен алкилдеуші препараттарды кезектестіріп 6 ай бойы ем жүргізіледі. ГКС 1-ші, 3-ші және 5-ші айларда қолданылады, бұл кезде әрбір айдың басында метилпреднизолон 3 күн бойы 1000 мг мөлшерінде венаішілік пульспен, ал айдың қалған күндерінде ПЗ 0,5 мг/кг/тәул. мөлшерінде ауыз арқылы беріледі;
- Циклофосфамид 2 мг/кг/тәул. немесе хлорамбуцил 0,1-0,2 мг/кг/тәул. 2-ші, 4-ші және 6-шы айларда беріледі. Осылайша, екі айлық цикл 3 рет қайталанады.

# Идиопатиялық МН-ның иммуносупрессивті емі



- Циклоспорин мен такролимус Понтичелли әдісі бойынша емнен бас тартқанда немесе оны жүргізуге қарсы көрсеткіштер болғанда қолданады.
- Кейбір авторлар НС-ң жеңіл ағымында мофетил микофенолатын тағайындауды ұсынады.