

ЛЕЧЕЊЕ ИДИОПАТСКОГ НЕФРОТСКОГ СИНДРОМА КОД ДЕЦЕ

Амира ПЕЦО-АНТИЋ

Универзитетска дечја клиника, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Лечење идиопатског нефротског синдрома (ИНС) код деце обухвата имunosупресивну и симптоматску терапију. Основу имunosупресивне терапије чине кортикостероидни лекови, којима се увек почиње лечење ИНС. Одговор на примену кортикостероидних лекова је најбољи прогностички знак болести. Већина деце са ИНС (око 85%) је стероид-сензитивна, што значи да се у току четири недеље лечења стероидним лековима постиже потпуна ремисија. Код највећег броја стероид-сензитивних болесника (94%) јављају се врло мале хистолошке промене, а код највећег броја стероид-резистентних болесника (80,5-94,4%) јављају се фокусна сегментна гломерулоза или мезангиопролиферациони гломерулонефритис. Савремене препоруке за лечење прве епизоде ИНС су: пронизон у дози од 60 mg/m² телесне површине у току 24 часа (највише 80 mg дневно) континуирано у току четири недеље, затим пронизон од 40 mg/m² у току 48 сати четири недеље, а потом се доза пронизона смањује по 25% месечно у току наредна четири месеца. Лечење почетка ИНС траје шест месеци, чиме се смањује ризик од рецидива болести. Код око 30% болесника са ИНС јавља се само један атак болести, тако да су излечени после почетне терапије, а код 10-20% болесника јављају се три-четири тзв. стероид-сензитивне епизоде пре потпуног излечења. Код осталих 40-50% болесника рецидиви болести су чести (четири и више рецидива годишње) или су болесници у ремисији само док добијају стероиде (тзв. стероид-зависни болесници). Имуносупресивна терапија првог и ретких рецидива састоји се од пронизона у дози од 60 mg/m² на 24 часа (највише 80 mg дневно) док се ниво протеинурије не нормализује у трајању од најмање три дана, а затим следи примена пронизона у дози од 40 mg/m² на 48 сати у току четири недеље. Код честих рецидива болести примењују се дуготрајна (шест месеци) алтернативна терапија стероидним лековима у дози која је изнад тзв. стероидног прага (0,1-0,5 mg/kg на 48 сати), левамисол или алкилирајући лекови (циклофосфамид или хлорамбуцил), односно циклоспорин. Најлошију прогнозу имају болесници који су резистентни на стероидне лекове, код којих је неопходно учинити биопсију бубрега. Код ових болесника лечење се покушава са: а) циклоспорином, б) интравенским, пулсним дозама метилпреднизолона, који се даје сам или у комбинацији са алкилирајућим лековима (циклофосфамид или хлорамбуцил), в) плазмаферезом, и г) инхибиторима ангиотензин-конвертирајућег ензима (ACE). Симптоматска терапија ИНС обухвата: а) хигијенско-дијететске мере, попут неслане хране с нормалним садржајем беланчевина, б) соли калцијума и витамин D уз стероидну терапију, в) примену диуретика код хиперволемичних, односно инфузије хуманих албумина код хиповодемичних едематозних болесника, г) лечење хипертензије, и д) борбу против инфекције и тромбозе код болесника с ризиком за настанак обољења.

Кључне речи: идиопатски нефротски синдром, стероидна сензитивност, стероид-резистентни нефротски синдром, деца

УВОД

Према етиопатогенези, нефротски синдром код деце може бити примарни и секундарни (Табела 1). Просечна годишња инциденција примарног нефротског синдрома код деце је 2-7, а преваленција око 16 (на 100.000 деце млађе од 16 година) [1-5]. Према подацима Интернационалне студије бубрежних болести код деце (ISKDC), 84,5% болесника с примарним нефротским синдромом има мале гломерулске промене (MCNS), 9,5% болесника болује од фокусне сегментне гломерулосклерозе (ФСГС), а 2,5% од мезангиопролиферационог гломерулонефритиса (МзПГН) [3]. Ова три поменута обољења чине идиопатски нефротски синдром (ИНС). С обзиром на то да 96,5% болесника који болују од примарног нефротског синдрома припада групи болесника са ИНС, то се често болесници са ПНС поистовећују са болесницима с ИНС.

Лечење ИНС је сложено и састоји се од специфичне, имуномодулационе и симптоматске терапије. Основу имуномодулационе терапије ИНС чине кортикостероидни лекови (стероиди). Клиничко искуство је показало да одговор на примену стероидних лекова има већи прогностички значај од хистолошког налаза биопсије бубрега учињене на почетку болести [4]. Према томе, зависно од одговора на терапију стероидним лековима, разликују се два подтипа ИНС: „стероид-сензитивни” и „стероид-резистентни”.

Код већине деце са ИНС (око 85%) јавља се стероид-сензитивни облик, али код великог процента њих (40-50%) ће се у даљем току болести испољити чести рецидиви (та деца се зову „чести рецидиваши”) или ће постати „стероид-зависни”. Код ових болесника ризик од развоја терминалне инсуфицијенције бубрега је мали, а главни проблем су нежељени ефекти лечења стероидним лековима, због чега се прибегава другим имуномодулационим лековима, као што су циклофосфамид, хлорамбуцил, циклоспорин и левамисол, чији потенцијални, акутни и хронични токсични ефекти одређују интензитет и дужину њихове примене. Болесници са ИНС који су резистентни на стероидне лекове имају лошију прогнозу јер после десет година код половине њих јавља се терминална инсуфицијенција бубрега.

Циљ овог рада је био да на основу података из савремене литературе да препоруке за лечење идиопатског нефротског синдрома код деце.

ИМУНОМОДУЛАЦИОНА ТЕРАПИЈА ЗА СТЕРОИД-СЕНЗИТИВНИ ИДИОПАТСКИ НЕФРОТСКИ СИНДРОМ

Најчешћи облик стероид-сензитивног идиопатског нефротског синдрома (СНС) је MCNS, који се јавља код око 90% болесника млађих од седам го-

ТАБЕЛА 1. Хистопатолошке одлике нефротског синдрома код деце.

TABLE 1. Histopathology of nephrotic syndrome in children.

Примарни нефротски синдром Primary nephrotic syndrome	
Минималне гломерулске промене (MCNS) Minimal change of nephrotic syndrome	
Мезангијумски пролиферациони гломерулонефритис (МзПГН) Mesangial proliferative glomerulonephritis	
Фокусна сегментна гломерулосклероза (ФСГС) Focal segmental glomerulosclerosis	
Гломерулонефритис с имунским комплексима Immune-complex glomerulonephritis	Мембранопролиферациони гломерулонефритис (МПГН) I-II-III Membranoproliferative glomerulonephritis I-II-III
Конгенитална нефроза Congenital nephrosis	Мембранозна нефропатија (МГН) Membranous nephropathy
Секундарни нефротски синдром Secondary nephrotic syndrome	
Бактеријске инфекције Bacterial infections	Акутни постстрептококни гломерулонефритис Acute poststreptococcal nephritis "Шант" нефритис Shunt nephritis Бактеријски ендокардитис Bacterial endocarditis Сифилис Syphilis Туберкулоза Tuberculosis
Вирусне инфекције Viral infections	Цитомегаловирус Cytomegalovirus Хепатитис В и С Hepatitis B and C
Инфекције протозоама Protozoal infections	Маларија Malaria Токсоплазма Toxoplasmosis
Кардиоваскуларне болести Cardiac and vascular disorders	Конгестивна инсуфицијенција рада срца Congestive heart failure Констриктивни перикардитис Constrictive pericarditis Тромбоза реналне вене Renal vein thrombosis
Системске болести Systemic diseases	Амилоидоза Amyloidosis Анафилактоидна пурпура Anaphylactoid purpura Дијабетес мелитус Diabetes mellitus Фанконијев синдром Fanconi syndrome Системски лупусни еритематодес Systemic lupus erythematoses Полиартеритис нодоса Polyarteritis nodosa
Наследне болести Hereditary disorders	Алпортов синдром Alport syndrome Нокат-патела синдром Nail-patella syndrome
Лекови Drugs	Нефротоксини Nephrotoxins Тешки метали Heavy metal
Алергени Allergens	Убод пчеле Bee sting Ујед змије Snake venom
Неоплазме и леукемије Neoplasms and leukemia	

дина и код више од половине старије деце, односно код 20-30% адолесцената са ИНС. Скоро две трећине броја оболелих су дечади, код којих болест почиње, у просеку, у узрасту од две и по године. Само један атак болести јавља се код 30% оболелих, код 10-20% болесника јављају се три-четири стероид-сензитивна рецидива болести, а код 40-50% оболелих рецидиви се јављају често или су болесници у ремисији само док се примењују стероидни лекови (тзв. стероид-зависни болесници) [5]. Код већине болесника болест престаје до пубертета, а код само 7% јављају се рецидиви болести у току 10-25 година после њеног почетка [4].

Пре примене антибиотика и кортикостероидних лекова, проценат смртности био је велики – око 40%, а данас је 1-4%. Већином се односи на компликације дуготрајне примене стероидних или других имunosупресивних лекова (2,3-6,7%), а знатно мање на прогресију инсуфицијенције бубрега (0,3-1,1%). Болесници код којих болест прогредира у инсуфицијенцију бубрега најчешће су они код којих су понављане биопсије бубрега показале да је у питању ФСГС или МзПГН.

ЛЕЧЕЊЕ ПОЧЕТКА СТЕРОИД-СЕНЗИТИВНОГ НЕФРОТСКОГ СИНДРОМА

Почетно лечење ИНС се базира на примени стероидних лекова. Већ су неконтролисани студије из 1950. године показале да примена пронизона доводи до ремисије болести код 90% деце са ИНС, што је потврђено даљим испитивањима, којима је такође јасно показано да је одговор на терапију кортикостероидним лековима главни клинички параметар за препознавање *MCNS*. С обзиром на то да код већине деце са *CCNS* није проблематичан инцијални одговор на примену кортикостероидних лекова него даљи ток болести, пре свега учесталост рецидива, контролисаним студијама се тежило да се пронађе протокол почетног лечења који обезбеђује трајнију ремисију. Пионирске студије *ISKDC* [6] су се базирале на примени пронизона у дози од 60 mg/m^2 у току 24 часа (највише 80 mg на 24 часа) континуирано у току четири недеље, после којих је следила интермитентна пронизонска терапија (пронизон у дози од 40 mg/m^2 на 24 часа узастопно у току три дана у недељи) укупно четири недеље.

Европска колаборациона група *Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie (APN)* [7, 8] је показала да се број рецидива смањује на половину ако се уместо интермитентне терапије примењује алтернативна терапија, у којој се пронизон примењује сваки други дан. Даља испитивања су потврдила да је трајање лечења почетка ИНС обрнуто пропорционално броју насталих рецидива болести [9-13].

Недавно је објављена анализа пет рандомизираних контролисаних студија у којима је упоређиван ефекат краће терапије стероидним лековима (два месеца) са дужом терапијом стероидима (три и више месеци) прве епизоде ИНС [13]. Она је јасно показала да дуже лечење смањује ризик од рецидива болести у току првих 12 месеци до 24 месеца, као и ри-

зик од настанка стероид-зависног облика болести. Закључак ове метаанализе је био да се прва епизода нефротског синдрома мора лечити најмање три месеца, а да се ефекат лечења повећава с трајањем терапије до седам месеци [13].

Мада је количина пронизона која се примењивала у инцијалном дужем лечењу била већа од оне која се примењивала у краћем лечењу, кумулативна доза пронизона после једне године примене није се битно разликовала, као ни општа инцидентација нежељених ефеката терапије стероидним лековима [9, 13]. Корист од дуготрајне терапије долази до изражаја код деце код којих постоји велики ризик за настанак рецидива болести. Код болесника код којих долази до честих рецидива болести, дефлазокорт је показао бољи ефекат од пронизона, уз мање нежељених последица током лечења [13].

Ретроспективна анализа која је обухватила око 400 деце са ИНС показала је да болесници који у току првих осам недеља терапије пронизоним одговоре потпуном дуготрајном ремисијом (у трајању од најмање шест месеци) имају одличну дугорочну прогнозу, са врло ретким рецидивима болести или без рецидива [14]. Насупрот томе, код око 21% оболелих код којих се не постигне ремисија у току осам недеља континуираног лечења пронизоним болест прогредира у хроничну инсуфицијенцију бубрега. Појава рецидива болести у првих шест месеци само је указала на даље рецидиве у наредне три године [14].

На основу горенаведених података може се закључити да интензитет иницијалног лечења утиче на даљу активност болести, а нереаговање или успорен одговор на почетно лечење је показатељ агресивности болести. Захваљујући овим сазнањима, формиране су следеће препоруке за лечење прве епизоде ИНС код деце: уколико су почетни знаци болести врло благи, са применом стероидних лекова се може сачекати, јер се код 5% болесника може спонтано постићи ремисија болести; код осталих болесника, чим се на основу клиничко-лабораторијских података постави дијагноза болести, треба почети с применом стероидних лекова; пронизон се примењује у дози од 60 mg/m^2 телесне површине на дан (највише до 80 mg на дан) у току четири недеље, а затим 40 mg/m^2 сваки други дан у току четири недеље, после чега следи постепено смањење дозе пронизона по 25% месечно у току наредна четири месеца; укупна терапија почетка ИНС траје шест месеци.

ЛЕЧЕЊЕ РЕЦИДИВА СТЕРОИД-СЕНЗИТИВНОГ НЕФРОТСКОГ СИНДРОМА

Код већине деце са ИНС јавља се један рецидив болести или више рецидива. Рецидив се дефинише појавом протеинурије, чије су вредности веће од 40 mg/m^2 у току једног сата, или налазом $\geq 2+$ на траци (*Albustix*) протеина у урину у току најмање три узастопна дана. Интензитет терапије стероидним лековима у рецидиву ИНС нема утицаја на учесталост каснијих рецидива [15, 16]. Интензивнија терапија, у смислу наставка лечења пронизоним и после нормализације уринског налаза још четири недеље, доводи

до дуже ремисије болести (3,27 месеци) у односу на краће континуирано лечење до губитка протеинурије, када је трајање ремисије краће (1,48 месеци). Међутим, број рецидива у наредних шест месеци је био сличан у обе групе болесника, а цена интензивнијег лечења је била двоструко већа [15]. Примена пронизона сваки други дан је била ефикаснија него када је примењиван три узастопна дана у недељи [8].

На основу ових сазнања, препорука је да се први рецидив (као и ретки рецидиви) ССНС лечи на следећи начин: пронизон се примењује у дози од 60 mg/m^2 у току 24 часа (највише 80 mg на 24 часа) док се вредности протеинурије не нормализују у току најмање три дана; после тога пронизон се примењује у дози од 40 mg/m^2 током 48 сата у току четири недеље. Краткотрајна протеинурија у току интеркурентних инфекција не захтева лечење стероидним лековима ако је дете без едема и доброг општег стања.

ЛЕЧЕЊЕ ЧЕСТИХ РЕЦИДИВА И СТЕРОИД-ЗАВИСНОГ ОБЛИКА ИДИОПАТСКОГ НЕФРОТСКОГ СИНДРОМА

Скоро код половине болесника са ССНС јавља се два или више рецидива у току првих шест месеци болести, односно најмање четири рецидива болести годишње. Ове болеснике називамо „чести рецидиваши” (ЧРНС), а када се два узастопна рецидива, односно два рецидива у току шест месеци појаве у фази смањења дозе стероидних лекова која се примењује, или после 14 дана од престанка примене лекова, онда је у питању тзв. стероид-зависни нефротски синдром (СЗНС). У оба случаја дуготрајна примена стероидних лекова често доводи до нежељених појава као што су изглед код Кушинговог синдрома, артеријска хипертензија, застој у расту, остеопороза, катаракта и психолошки поремећаји. Да би се умањили или избегли нежељени ефекти стероидне терапије, примењују се стероидни лекови у мањим дозама како би „чували” постигнуту ремисију (терапија одржавања на стероидима) или други лекови, као што су левамисол, алкилирајући агенси и циклоспорин.

Терапија одржавања

Терапија одржавања подразумева дуготрајну (од шест до 12 месеци) примену најмањих доза пронизона које су довољне да одрже ремисију. Обично су то дозе од $0,1$ до $0,5 \text{ mg/kg}$ телесне тежине у току 48 сати. Доказано је да су овим начином лечења – где је размак између примењених појединачних доза стероидних лекова најмање 36 сати, а најбоље да буде 48 сати – токсични ефекти стероидних лекова мањи него када се примењују континуирано [17]. Уколико код детета нема толеранције на ову терапију или се током примене пронизона у дози већој од $0,5 \text{ mg/kg}$ на 48 сати појаве рецидиви болести, примењује се други начин лечења који се састоји од левамисола (код болесника са блажим обликом обољења), односно цикло-

фосфамида, или циклоспорина (код болесника са тежим обликом обољења).

Левамисол

Прве клиничке студије о имуномодулационим особинама левамисола, који је првобитно синтетисан као антихелминтик, датирају из седамдесетих година прошлог века. У терапијским дозама код имуносупримираних јединки левамисол доводи до нормализације бројних функција Т-лимфоцита и фагоцита и индукује матурацију незрелих Т-ћелија. У дози од $2,5 \text{ mg/kg}$ у току 48 часова (до највише 150 mg) доводи до ремисије која обично траје док се лек примењује [18]. Нежељена дејства левамисола су релативно блага – неутропенија, раш и хепатична дисфункција.

Алкилирајући агенси

Раних педесетих година прошлог века показано је да болесници са ЧРНС повољно реагују на примену нитроген-мустарда, али се због акутне токсичности овај лек није дуже примењивао. Двадесетак година после тога почела је примена другог алкилирајућег агенса – циклофосфамида (СУС), који је првобитно служио као антиканцерозни лек. Први ниво ISKDC о СУС је потврдио јасну супериорност СУС који се комбинује са пронизонем (48% рецидива за, просечно, 22 месеца) у односу на сам пронизон (88% рецидива за, просечно, 22 месеца) [19].

У главној немачкој студији која је процењивала ефикасност СУС код СЗНС [20] инциденција ремисије болести за две године била је 67% код болесника који су лечени 12 недеља, а само 22% код оних код којих се СУС примењивао осам недеља. Каснија студија Уеде (*Ueda*) и сарадника [21], међутим, није потврдила да постоје разлике у ефикасности између дуже (12 недеља) и краће (осам недеља) примене СУС.

Ретроспективна анализа 106 болесника са МЦНС који су лечени применом СУС у укупној дози од $165,1 \pm 32,0 \text{ mg/kg}$ ($4,8 \pm 1,2 \text{ mg/m}^2$) показала је: да је проценат болесника у потпуној ремисији био 44%, 34% и 24% после једне године, две године и десет година лечења; да се више од 90% свих рецидива јавило у току прве две године лечења; да се ни код једног болесника није јавио рецидив болести после пет година ремисије; и да је ефекат лечења био лошији код деце предшколског узраста код којих је, изгледа, потребно кориговати дозу лека која се примењује у односу на телесну површину, а не на телесну масу [22]. Одговор на СУС је бољи код ЧРНС него код СЗНС (54%:17% у ремисији после пет година).

Други алкилирајући лек – хлорамбуцил (*CHL*) – показао је чак бољи ефекат од СУС у постизању ремисије, али са дозама које повећавају ризик од нежељених дејстава [23]. Као и код СУС, ефекат *CHL* је бољи код ЧРНС него код СЗНС.

Нежељени ефекти алкилирајућих агенса су бројни [23]. Најважнији рани нежељени ефекти су: супресија костне сржи, алопеција, инфекције, гастро-

интестиналне тегобе и хеморагични циститис. Удаљене последице су: стерилитет и малигне болести.

Гонадотоксични ефекат СУС је више изражен код дечака и зависи од укупне дозе лека која је примењена [24]. Она за СУС не треба да буде већа од 150-170 mg/kg, а код СНЛ 8-10 mg/kg [23]. Примена СНЛ у терапијским дозама је опаснија од примене СУС, јер код већег броја болесника може изазвати компликације као што су конвулзије, тешка инфекција, малигна болест, па и смрт [23].

Циклоспорин

Од краја осамдесетих година прошлог века циклоспорин А (СуА) се користи за лечење ИНС. У досадашњим студијама је показано да он одржава ремисију болести, односно знатно смањује учесталост рецидива код око 90% болесника са ССНС. Међутим, нема доказа да је број рецидива болести после прекида лечења мањи [25].

С обзиром на пролазну ефикасност и потенцијалну нефротоксичност, која се поуздано може утврдити само хистолошким прегледом, индикације за примену СуА код болесника са ССНС су сужене на болеснике са ЧРНС и СЗНС, код којих су испољени тежи нежељени ефекти лечења стероидним лековима, а није постигнута стабилна ремисија ни после примене СУС. Код дечака који су у пубертету СуА има предност у односу на СУС с обзиром на то да је познато штетно дејство СУС на гонаде. Почетна дневна доза СуА је од 4 до 5 mg/kg (подељена у две једнаке дозе) која се подешава тако да најнижи ниво лека у крви (тзв. нулти ниво) буде око 150 ng/ml. Током даљег лечења покушава се пронаћи најнижа доза СуА којом се болесник одржава у ремисији, а нулти ниво лека одржава на око 70 ng/ml [11].

На основу претходних сазнања начињене су препоруке за лечење ЧРНС и СЗНС: прво треба покушати с алтернативном дуготрајном применом стероидних лекова у малим дозама; уколико нема ефекта, треба применити левамисол, а код болесника који не реагују на левамисол, већ се код њих испољава стероидна токсичност, примењују се алкилирајући лекови; СуА се примењује код оних болесника код којих је настао да се јавља рецидив болести и после примене алкилирајућих лекова, односно код болесника који су одбили њихову примену. Успешни примери лечења са микофенолат-мофетилом пружају наду [26], али препоруке за примену овог лека чекају резултате рандомизираних, контролираних студија код деце.

ЛЕЧЕЊЕ СТРОИД-РЕЗИСТЕНТНОГ ИДИОПАТСКОГ НЕФРОТСКОГ СИНДРОМА

Ако протеинурија траје и после четири недеље иницијалне континуиране терапије стероидним лековима, она се продужава на шест недеља или се после четири недеље континуиране терапије примене три дозе метилпреднизолона интравенским путем у дози од 500 mg/m² на 48 сати. Изостанак одговора на ову

терапију у току седам дана потврђује резистенцију на стероидне лекове. Биопсија бубрега је индикована код свих болесника са СРНС. Код највећег броја деце са СРНС јавља се ФСГС. Неретко се дешава да прва биопсија покаже МСНС, МзГН, односно нефропатију удружену са IgM комплексима, а да се на каснијој биопсији бубрега докаже ФСГС.

Лечење СРНС је веома тешко јер: 1) болесници пате од последица активног нефротског синдрома и нежељених ефеката агресивне имunosупресивне терапије, због чега се код њих често јављају едеми, артеријска хипертензија, тешка инфекција, малнутриција, заостајање у расту и тромбоза; 2) ризик за прогресију болести у терминалну инсуфицијенцију бубрега је висок (30-60%); 3) недостају велике, рандомизирани, контролисане студије и дуготрајно надгледање болесника са јасно дефинисаним хистолошким и клиничким одликама СРНС.

С етиопатогенетског и терапијског аспекта, СРНС би могли поделити на СРНС који настаје као последица циркулишућих фактора које луче имунске ћелије, повећавајући пропустљивост гломерулске базне мембране, и на аутозомно-рецесивно наследан СРНС, у којем дефекти на генима изазивају поремећај структуре и функције гломерулске базне мембране [27]. У првом случају примењују се имunosупресивни лекови, а у другом случају, с обзиром на то да је терапија имunosупресивним лековима безуспешна, препоручује се да се код свих болесника са СРНС уради генска анализа.

Савремена имunosупресивна терапија СРНС обухвата: стероидне лекове, алкилирајуће лекове, инхибиторе калцинеурина и велике дозе метилпреднизолона (најчешће у комбинацији с алкилирајућим агенсом). Неконтролисане студије су показале да се код око 30% деце која су лечена применом СуА [28] и до 60% деце која су лечена применом комбинације интравенског метилпреднизолона и циклофофамиди или хлорамбуцила постиже потпуна ремисија болести [29]. Недавно публикована метаанализа девет рандомизираних контролираних студија, која је обухватила 205 болесника са СРНС лечених према шест врста терапијских протокола, дала је досад најбољи увид у ефекте најчешће примењиваних лекова за лечење СРНС [30]. Она је показала: да се применом СуА, у поређењу са плацебо и нелеченим болесницима, значајно повећава број деце код које се постиже потпуна ремисија болести; да нема значајне разлике у броју деце код које се постиже потпуна ремисија када се лече оралном применом СУС и стероидним лековима или само стероидним лековима; да нема разлике у успеху лечења између оралне и интравенске примене СУС; и да нема разлике када се примењује азотиоприм са стероидним лековима или када се примењују само стероиди. СуА се примењује у дневној дози од 3-6 mg/kg (150 mg/m² на дан), а затим се доза подешава тако да најнижи ниво СуА у крви буде између 100 и 150 ng/ml. Бољи ефекат СуА остварује када се примењује са стероидним лековима, него када се примењује сам. Према истраживању француских аутора [29], СуА се у првом месецу лечења комбинује са пронизоном и примењује у дози од 30 mg/m² на дан, а у наредних пет месеци примењује се

с алтернативним пронизом (30 mg/m² на 48 сати). Због познатог нефротоксичног дејства, СуА се мора примењивати с великом пажњом код болесника са СРНС код којих су се пре лечења јавиле тубулоинтерстицијумске лезије. Уколико нема одговора на терпију, после шест месеци се прекида лечење са СуА да би се избегла нефротоксичност. Уколико је постигнута ремисија болести, после најдуже две године континуиране терапије са СуА неопходно је урадити контролну биопсију бубрега.

Уколико примена СуА нема ефекта, интравенским путем се примењују велике дозе метилпреднизолонa (500-1000 mg/m² на 48 сати), најчешће у комбинацији с алкилирајућим лековима (СУС – 2 mg/kg или СНЛ – 0,2 mg/kg у току 8-12 недеља) [29-31]. АСЕ инхибитори су корисни код СРНС јер смањују протеинурију и делују ренопротективно, а њихов ефекат је бољи код примене већих доза [32]. Неке студије су показале да и други начини лечења СРНС, попут такролимуса [33], плазмаферезе или имуноадсорпције [34] и ритуксимаба [35], имају успеха, али су потребне рандомизирани, контролисани студије са дуготрајним надгледањем болесника да би се одредило њихово стварно место у лечењу СРНС код деце.

НЕСПЕЦИФИЧНО ЛЕЧЕЊЕ ИДИОПАТСКОГ НЕФРОТСКОГ СИНДРОМА

Неспецифично лечење ИНС обухвата: спровођење симптоматских мера за смањење нивоа протеинурије, спровођење одговарајућих хигијенско-дијететских мера, борбу против едема, мере за нормализацију крвног притиска, спречавање настанка хиперлипидемије, превенцију тромбоза и рано откривање и лечење инфекција. Лечење болесника са ИНС захтева много пажње, вештине и искуства, јер је у већини случајева, у питању дуготрајна болест. Неопходна је добра сарадња лекара са дететом и његовим родитељима, а по потреби и са наставницима, социјалним радником и психологом.

Физичка активност болесника се не ограничава. Напротив, активност коју дете у датој ситуацији добро подноси спречава развој атрофије мишића, коју може изазвати дуготрајна примена стероидних лекова.

Када је у питању исхрана, унос протеина путем хране је нормалан. Унос соли се ограничава (без сољења хране) у фази едема и у току лечења кортикостероидним лековима. Контрола нивоа калијума и његове корекције су нарочито драгоцене у току олигуријске фазе и диуретске терапије. Конзумирање течности се ограничава када постоји умерена или тешка хипонатријемичка (серумски ниво натријума <125 mmol/l).

Инфузије албумина и диуретици су потребни само у појединим фазама болести.

Према савременом схватању патогенезе едема код нефротског синдрома [36], основни поремећај је ретенција соли на нивоу бубрега која, зависно од брзине и јачине протеинурије, тј. капиларног осмотског притиска и капиларне пермеабилности, може, али и не мора, бити удружена с хиповолемијом и секун-

дарном активацијом вазокативних хормона (систем ренин–ангиотензин–алдостерон, катехоламини, вазопресин). То, практично, значи да едематозни болесник може бити хиповолемичан, али и хиперволемичан. Клинички није могуће донети јасну процену о волуменском статусу болесника, нити су за то поуздани показатељи ниво протеина и албумина у плазми. Поузданија испитивања, као што су одређивање нивоа вазоактивних хормона у циркулацији, клиренса литијума и слично, нису погодни за клиничку праксу, где се препоручује брза оријентација на основу фракционе екскреције натријума (*FENa*) и односа уринске екскреције калијума и натријума – $U_K/(U_K+U_{Na})$ [36]. Ако се код јако едематозног болесника (тежак асцитес, плеурална ефузија, респирациони дистрес) са малим концентрацијама албумина у плазми утврди однос $U_K/(U_K+U_{Na})$ већи од 60% и *FENa* која је врло мала, то значи да се код болесника у стању хиповолемије активирао систем ренин–ангиотензин, па је индикована инфузија албумина. Примењује се у виду инфузија хиперонкотских албумина (20%) осиромашених сољу у дози од 0,5 до 1,0 g/kg у току два сата, после чега обично следи примена фуросемида у дози 1-2 mg/kg интравенским путем. Овај поступак се може поновити два-три пута у току дана. У принципу, требало би што је могуће више избегавати примене инфузије албумина јер је њихов ефекат краткотрајан, појачавају хиперфилтрацију у бубрегу, могуће су алергијске реакције, поскупљују лечење и захтевају болничко лечење.

Ако су *FENa* и урински индекси екскреције калијума и натријума нормални, а болесник едематозан, у питању је хиперволемија, када је индикована примена диуретика. Лек избора је фуросемид, који се примењује сам или, код рефракционих болесника, у комбинацији с тиазидима, односно диуретичима који штеде калијум. С друге стране, непожељно је нагло ослобађање од едема јер то може довести до хиповолемије, хемоконцентрације и тромбоемболијских компликација. У случају смањене функције бубрега и тешке хиперволемије рефрактерне на диуретике, примењује се ултрафилтрација плазме.

Превенција тромбоемболијских компликација се спроводи применом ацетилсалицилне киселине у дози од 2 mg/kg у току 48 сати, односно дипиридамола у дози 5-10 mg/kg током 24 часа (у три дозе), и то код болесника који имају протеинурију већу од 10 g на 24 часа, велике концентрације фибриногена и низак ниво антитромбина III (мање од 75% од нормалног), као и код болесника код којих су се раније јавиле тромбоемболијске компликације [27].

Дуготрајна хиперлипидемија се лечи применом инхибитора хидроксиметилглутарил коензима А (*HMG-CoA*) редуктазе, али су искуства код деце скромна [2].

У фази активне болести, лечења кортикостероидним лековима или друге имunosупресивне терапије контраиндикована је имунизација применом живих вирусних, али не и инактивисаних бактеријских вакцина. Већина педијатара нефролога одлаже рутинску имунизацију док болесник није у непрекидној ремисији од три месеца до шест месеци. Вакцинација са пнеумококном полисахаридном вакцином је

препоручљива за све болеснике са нефротским синдромом [1, 2].

Профилактична антибиотска терапија је потребна у току тешких рецидива, као и брза дијагностика и лечење бактеријских инфекција [1, 2, 4, 31].

Витамин *D* и соли калцијума се примењују због тога што повећана гломерулска пермеабилност доводи до екскреције протеина који везује витамин *D* и комплекса витамина *D* путем урина, чиме се смањује концентрација 25-хидроксивитамина *D*, 24,25-дихидроксивитамина *D* и посебно 1,25-дихидроксивитамина *D*. Да би се спречиле компликације секундарног хиперпаратиреоидизма и остеомаластија, болесницима с активним ИНС и болесницима код којих се примењују велике дозе кортикостероидних лекова дају се соли калцијума и витамин *D* [27].

ЗАКЉУЧАК

Стероид-сензитивни нефротски синдром је најчешћи облик гломерулопатије код деце, те је његово лечење најбоље и проучено и дефинисано.

Почетак нефротског синдрома се лечи применом стероидних лекова у трајању до шест месеци, а први и ретки рецидиви болести се лече применом стероидних лекова два месеца. Продужење ремисије код болесника код којих се рецидив болести често јавља или су стероид-зависни постиже се стероидном терапијом одржавања или применом левамисола, а кад то није успешно, примењује се циклофосфамид. У случају наставка рецидива болести, примењује се циклоспорин *A*.

Лечење стероид-резистентног нефротског синдрома још није добро дефинисано. Најбољи успех се постиже применом циклоспорина *A*, а када то нема ефекта, покушава се са интравенским пулсним дозама метилпреднизолона, које се најчешће примењују у комбинацији са алкилирајућим лековима. Инхибитори *ACE* значајно смањују ниво протеинурије и имају ренопротективни ефекат.

Напредак у молекулској генетици ће вероватно допринети бољем дефинисању етиопатогенезе стероид-резистентног нефротског синдрома, а мултицентричне, рандомизирани, контролисане студије са дужим надгледањем болесника побољшаће лечење ове тешке болести.

ЛИТЕРАТУРА

- Salcedo JR, Thabet MA, Latta K, Chan JC. Nephrosis in childhood. *Nephron* 1995; 71:373-85.
- Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003; 362:362-9.
- Abramovich M, Barnett HL, Edelmann CM, Jr Greifer I, Kobayashi O, Arneil GC, et al. Controlled trial of azothioprine in children with nephrotic syndrome. A report for the International Study of Kidney Disease in Children. *Lancet* 1970; 1:950-61.
- Popović-Rolović M, Peco-Antić A, Marsenić O. Primarne glomerulske bolesti. U: Popović-Rolović M, Peco-Antić A, Marsenić O, urednici. *Lekarski priručnik iz dečje nefrologije*. Beograd: Nauka; 2001. p. 95-121.
- Niaudet P, Kenda R. Management of steroid responsive idiopathic nephrotic syndrome. *Practical nephrology and clinical conferences handbook of the 36th European Society Pediatric Nephrology* (ESPN) Congress; 2002. p. 255-8.

- International Study of Kidney Disease in Children. Primary nephrotic syndrome in children: Clinical significance of pathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. *Kidney Int* 1981; 20:765-71.
- Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Alternate-day versus intermittent prednisone in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Lancet* 1979; 1:401-3.
- Brodehl J, Krohn HP, Ehrlich JHH. The treatment of minimal change nephrotic syndrome (lipoidnephrosis): Cooperative studies of the arbeitsgemeinschaft für pädiatrische nephrologie (APN). *Klin Padiatr* 1982; 194:162-5.
- Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Short versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet* 1988; 1:380-3.
- Ehrlich JHH, Brodehl J. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1988; 112:122-6.
- Haycock G. The child with idiopathic nephritic syndrome. In: Postlethwaite RJ, Webb NJA, editors. *Clinical paediatric nephrology*. 3rd edition. New York: Oxford; 2003. p. 341-66.
- Ksiazek J, Wyszynska T. Short versus long initial prednisone treatment in steroid-sensitive nephritic syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Dis Child* 2000; 83:45-51.
- Hodson EM, Knight JF, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy in nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Dis Child* 2000; 83:45-51.
- Tarishish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann C. Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: Report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:769-76.
- International Study of Kidney Disease in Children. Nephrotic syndrome in children: A randomised trial comparing two prednisone regimens in steroid-responsive patients who relapse early. *J Pediatr* 1979; 95:239-43.
- Brodehl J. The treatment of minimal change nephrotic syndrome: Lessons learned from multicentre cooperative studies. *Eur J Pediatr* 1991; 150:380-7.
- Clark AG, Barratt TM. Steroid-responsive nephritic syndrome. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE, editors. *Pediatric nephrology*. 4th edition. Baltimore: Lippincott Williams&Wilkins; 1999. p. 731-47.
- British Association for Paediatric Nephrology. Levamisole for corticosteroid-dependent nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 1991; 337:1555-7.
- International Study of Kidney Disease in Children. Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with the nephrotic syndrome. *Lancet* 1974; 2:423-7.
- Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Cyclophosphamide treatment of steroid-dependent nephrotic syndrome: Comparison of eight week with twelve week course. *Arch Dis Child* 1987; 62:1102-6.
- Ueda N, Kuno K, Ito S. Eight and 12 weeks courses of cyclophosphamide in nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1990; 65:1147-50.
- Vester U, Kranz B, Zimmermann S, Hoyer PF. Cyclophosphamide in steroid/sensitive nephrotic syndrome: outcome and outlook. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:661-4.
- Latta K, Von Schnakenburg C, Ehrlich JHH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16:271-82.
- Bogdanović R, Baničević M, Čvorić A. Testicular function following cyclophosphamide treatment for childhood nephrotic syndrome: long-term follow-up study. *Pediatr Nephrol* 1990; 4:451-4.
- Niaudet P, Habib R. Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrosis. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5:1049-56.
- Barletta GM, Smoyer WE, Bunchman TE, Flynn JT, Kershaw DB. Use of mycophenolate mofetil in steroid-dependent and -resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:833-7.
- Niaudet P. Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE, editors. *Pediatric nephrology*. 4th edition. Baltimore: Lippincott Williams&Wilkins; 1999. p. 749-63.
- Niaudet P and French Society of Pediatric Nephrology. Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. *J Pediatr* 1994; 125:981-6.
- Tune BM, Kirpekar R, Sibley RK, Reznik VM, Griswold WR, Mendoza SA. Intravenous methylprednisolone and oral alkylating agent

- therapy of prednisone resistant pediatric focal segmental glomerulosclerosis: a long-term follow-up. *Clin Nephrol* 1995; 43:84-8.
30. Habashy D, Hodson EM, Craig JC. Intervention for steroid-resistant nephrotic syndrome: a systemic review. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 906-12.
 31. Mendoza SA, Reznik VM, Griswold WR, Krensky AM, Yorgin PD, Tune BM. Treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents. *Pediatr Nephrol* 1990; 4:303-7.
 32. Bagga A, Mudigoudar BD, Hari P, Vasudev V. Enalapril dosage in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000; 19:45-50.
 33. Loeffler K, Gowrishankar M, Ziu V. Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:281-7.
 34. Franke D, Zimmering M, Wolfish N, Ehrich JHH, Filler G. Treatment of FSGS with plasma exchange and immunoabsorption. *Pediatr Nephrol* 2000; 14:965-???
 35. Benz K, Dötsch, Rascher W, Stachel D. Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:794-7.
 36. Vande Walle JGJ, Donckerwolcke RA. Pathogenesis of edema formation in the nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001; 16:283-93.
 37. Popović-Rolović M. Nefrotski sindrom sa histološki minimalnim promenama. U Popović-Rolović M, Tošić Lj, editors. *Glomerulonefritis*. Beograd: Bodex; 1998. p. 236-63.

MANAGEMENT OF IDIOPATHIC NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDHOOD

Amira PECO-ANTIĆ

University Children's Hospital, Belgrade

ABSTRACT

The management of idiopathic nephrotic syndrome (INS) in children includes immunosuppressive and symptomatic treatment. The response to corticosteroid therapy is the best prognostic marker of the disease. The majority of children with INS (about 85%) are steroid-sensitive as they normalize proteinuria within 4 weeks of daily, oral prednisone administration. The most of steroid-sensitive patients (94%) has minimal change of nephrotic syndrome, while the majority (80.5%-94.4%) of those who are steroid-resistant has focal segmental glomerulosclerosis or mesangioproliferative glomerulonephritis. Initial therapy of INS consists of 60 mg/m²/day prednisone daily for 4 weeks followed by 40 mg/m² on alternate days for 4 weeks, thereafter decreasing alternate day therapy every month by 25% over the next 4 months. Thus, the overall duration of the initial corticosteroids course is 6 months that may be significantly protective against the future development of frequent relapses. Approximately 30% of patients experience only one attack and are cured after the first course of therapy; 10-20% have only 3 or 4 steroid-responsive episodes before permanent cure; the remaining 40-50% of patients are frequent relapsers, or steroid-dependent. Standard relapse therapy consists of 60 mg/m²/day prednisone until urine is protein free for at least 3 days, followed by 40 mg/m² on alternate days for 4 weeks. The treatment of frequent-relapses and steroid-dependent INS includes several different regimens: maintenance (6 months) alternate

steroid therapy just above steroid threshold (0.1-0.5 mg/kg/48h), levamisole, alkylating agents (cyclophosphamide or chlorambucil) or cyclosporine. The worse prognosis is expected in steroid-resistant patients who are the most difficult to treat. Renal biopsy should be performed in them. At present, there is no consensus on therapeutic regimen for steroid-resistant patients. The following immunosuppressive drugs have been used with varying success: cyclosporine, intravenous methyl prednisone pulses alone or combined with or followed by alkylating agents, plasma-exchange, and angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors. Symptomatic treatment includes: 1) dietary regimen with normal protein intake and salt restriction, 2) calcium and vitamin D are prescribed with steroids, 3) diuretics should be used in case of severe edema, 4) infusion of albumin in case of severe hypovolemia, 5) treatment of hypertension, 6) anticoagulant therapy, and 7) prophylactic antibiotics in high-risk patients.

Key words: idiopathic nephrotic syndrome, steroid-sensitivity, steroid-resistant nephrotic syndrome, children

Amira PECO-ANTIĆ
Univerzitetaska dečja klinika
Tiršova 10, 11000 Beograd
Tel/faks: 011 3612 858
E-mail amipecob@eunet.yu