الجمهورية العربية السورية
كلية الصيدلة
الجامعة السورية الخاصة

المتلازمة النفروزية: مراجعة شاملة في الآليات المرضية، المؤشرات الحيوية الحديثة، والاستراتيجيات العلاجية المتطورة

Nephrotic syndrome: A comprehensive review of pathophysiological mechanisms, current biomarkers, and advanced treatment strategies

مشروع أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية

إعداد الطالبات

ملاك مالك شداد **هناء غسان عثمان**

إشراف الدكتور

أنس رجب

2025-2026 م

فهرس المواضيع:

العنوان	رقم الصفحة
1. المقدمة:	5
2. الفيزيولوجيا المرضية:	6
1.2. فرضية نقص الامتلاء:	7
2.2. فرضية فرط الامتلاء:	12
3. أسباب المتلازمة النفروزية:	13
4. التظاهرات السريرية للمتلازمة النفروزية:	15
5. الإنذارات Prognosis:	18
1.5. النتائج الاستقلابية للبيلة البروتينية:	21
6. تشخيص المتلازمة النفروزية Diagnosis:	24
1.6. الدراسات البولية:	24
2.6. خزعة الكلى Kidney Biopsy:	26
3.6. الدراسات المخبرية Laboratory Studies:	28
4.6. الموجات فوق الصوتية Ultrasonography:	29
5.6. الرنا الميكروي (miRNAs) في المتلازمة النفروزية:	30
7. تدبير وعلاج المتلازمة النفروزية:	32
1.7. المدرات البولية:	32
2.7. علاج المتلازمة الكلوية عند الأطفال:	36
3.7. علاج المتلازمة الكلوية عند البالغين:	39
4.7. استخدام الخلايا الجذعية الوسيطة (MSCs) لعلاج المتلازمة النفروزية:	40
8. دور النظام الغذائي في علاج المتلازمة الكلوية:	43
استبيان حول المتلازمة النفروزية	51
الحالة السريرية	56
المراجع	59

جدول الاختصارات والمصطلحات:

باللغة العربية	الاختصار	باللغة الانكليزية
مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين	ACEI	Angiotensin-Converting Enzyme inhibitors
الهرمون المضاد لإدرار البول	ADH	Antidiuretic Hormone
أذية الكلية الحادة	AKI	Acute Kidney Injury
الأجسام المضادة للنواة	ANA	Antinuclear Antibodies
الببتيد الأذيني المدر للصوديوم	ANP	Atrial Natriuretic Peptide
الأجسام المضادة للحمض النووي المزدوج	anti-dsDNA	anti-double stranded DNA
متلازمة ألبورت	AS	Alport Syndrome
جهاز القناة الجامعة القشرية	CCD	Cortical Collecting Duct
القصور الكلوي المزمن	CKD	Chronic Kidney Disease
اعتلال الكلية السكري	DN	Diabetic Nephropathy
قياس امتصاص الأشعة السينية مزدوج الطاقة	DXA	Dual-energy X-ray absorptiometry
قناة الصوديوم الظهارية	ENaC	Epithelial Sodium Channel
الداء الكلوي في المرحلة النهائية	ESRD	End-Stage Renal Disease
الجمعية الأوروبية لأمراض كلى الأطفال	ESPN	European Society for Paediatric Nephrology
الأحماض الدهنية	FA	Fatty Acids
تصلب الكُبَيْبات القطاعي البؤري	FSGS	Focal Segmental Glomerulosclerosis
الغشاء القاعدي الكُبَيْبي	GBM	Glomerular Basement Membrane
المتلازمة النفروزية مجهولة السبب	INS	Idiopathic Nephrotic Syndrome
داء العظم الاستقلابي	MBD	Metabolic Bone Disease
داء التبدلات الصغرى	MCD	Minimal Change Disease
المتلازمة النفروزية قليلة التبدلات	MCNS	Minimal Change Nephrotic Syndrome
اعتلال الكلية الغشائي	MGN	Membranous Glomerulonephropathy
ميكوفينولات موفيتيل	MMF	Mycophenolate Mofetil
الخلايا الجذعية الوسيطة	MSCs	Mesenchymal Stem Cells
المتلازمة النفروزية	NS	Nephrotic Syndrome
إنزيم فوسفودايستراز	PDE	Phosphodiesterase

جدول الاختصارات والمصطلحات:

باللغة العربية	الاختصار	باللغة الانكليزية
مستقبلات الفوسفوليباز A2	PLA2R	Phospholipase A2 Receptor
تفاعل البوليميراز المتسلسل الكمي	qPCR	quantitative Polymerase Chain Reaction
نظام الرينين–أنجيوتنسين–الألدوستيرون	RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosterone System
الجهاز العصبي الودي	SNS	Sympathetic Nervous System
المتلازمة الكلوية المقاومة للستيروئيدات	SNRS	Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome
ثلاثي الغليسيريد	TG	Triglycerides
عامل نمو بطانة الأوعية الدموية	VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
الجلطات الدموية الوريدية	VTE	Venous Thromboembolism

فهرس الأشكال:

الشكل:	رقم الصفحة
الشكل (1): صورة توضيحية للمتلازمة النفروزية.	6
الشكل (2): الآلية الإمراضية للمتلازمة النفروزية.	13
الشكل (3): التظاهرات السريرية للمتلازمة النفروزية.	18
الشكل (4): خزعة الكلى لتشخيص المتلازمة النفروزية.	27
الشكل (5): جزيئات الرنا الميكروي.	32
الشكل (6): أنواع مدرات البول وآلية عملها في مواقع مختلفة في الأنابيب الكلوية.	33
الشكل (7): العوامل المؤثرة في وظائف الخلايا الجذعية الوسيطة (MSCs).	43

1. المقدمة:

المتلازمة النفروزية هي اضطراب يتميز بوجود مزيج من البيلة البروتينية الكلوية مع انخفاض مستوى الألبومين في الدم والوذمة. البيلة البروتينية الكلوية هي فقدان 3 غرام أو أكثر يوميًا من البروتين في البول، وجود 2 غرام من البروتين لكل غرام من الكرياتينين في البول.

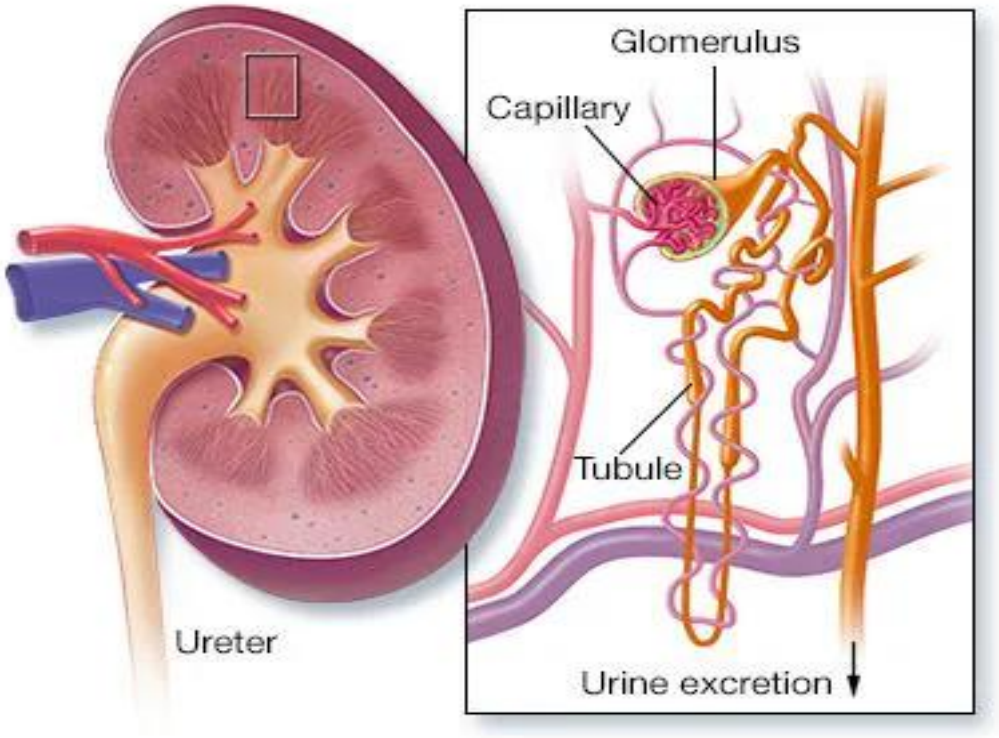
يُعَدُّ وجود كميات متزايدة من البروتين في البول، وهو ما يُعرَف بالبِيلَة البروتينية، ونقص ألبومين الدم، والوَذَمَة، السمات الرئيسية للمتلازمة النفروزية (NS). يُعد كل من داء التبدلات الصغرى (MCD) وتصلب الكُبَيْبات القطاعي البؤري (FSGS)، أسباب أولية، واعتلال الكلية السكري (DN) والأمراض المناعية، أسباب ثانوية، وهب مجرد أمثلة قليلة من الأسباب المعروفة والموصوفة للمتلازمة النفروزية [2,1]. ومع ذلك، وبالإضافة إلى هذه الأسباب، توجد أيضاً بعض الأسباب النادرة للمتلازمة النفروزية، والتي يُعد فهمها بالغ الأهمية ليس فقط لوضع تشخيص دقيق، بل أيضاً لتطبيق علاج أكثر فعالية.

عندما نتحدث عن الأسباب الوراثية لحدوث المتلازمة النفروزية، هناك أهمية لإبراز دور الاستعداد الوراثي في تطورها. لقد أشارت دراسات عديدة إلى أمراض وراثية تُسبب تطور المتلازمة النفروزية عن طريق إحداث ضرر في الغشاء القاعدي الكُبَيْبي (GBM) أو من خلال التأثير على بروتينات متنوعة بالغة الأهمية لوظيفة أجزاء مختلفة من النفرون [3].

تُعد متلازمة ألبورت (AS) أحد أمثلة هذه الأمراض. متلازمة ألبورت هي اضطراب وراثي يتميز بوجود طفرات في الجينات المسؤولة عن اصطناع (تخليق) الكولاجين من النمط الرابع، والذي يُعتبر جزءاً لا يتجزأ من الأغشية القاعدية. وإذا ما وضعنا هذا في الحسبان، فمن الواضح أن ضرراً سيحدث في الغشاء القاعدي الكُبَيْبي في الكلية، مما سيؤدي لاحقاً إلى التهاب الكلية الوراثي، والذي يتجلى سريرياً بالبِيلَة البروتينية (علامة على المتلازمة النفروزية)، والبِيلَة الدموية المجهرية (وجود دم في البول)، ومن ثم التطور لاحقاً إلى قصور كلوي مزمن (HBI) [4].

بشكل عام، تُعد المتلازمات النفروزية نادرة. يبلغ معدل الحدوث السنوي للمتلازمة النفروزية حوالي 3 حالات لكل 100,000 شخص بالغ. ونظراً لاحتمالية حدوث مضاعفات خطيرة، ينبغي دوماً تقييم أي مريض يُعاني من وَذَمَة جديدة مجهولة السبب بحثاً عن المتلازمة النفروزية كجزء روتيني من عملية التشخيص التفريقي. تُعتبر خزعة الكلية جزءاً أساسياً من العملية التشخيصية.

وقد يحتاج هذا التقييم إلى التكيُّف مستقبلاً مع تطور أضداد جديدة وخيارات تشخيصية أخرى غير باضعة (مثل أضداد مستقبلات الفوسفوليباز A2 [PLA2R-ab] وأضداد النفرين [Nephrin-Ab]). تشمل التدابير العلاجية العامة تقصي المرض الكامن، وتحديد المضاعفات، وتدبير أعراض المرض.



الشكل (1): صورة توضيحية للمتلازمة النفروزية.

2. الفيزيولوجيا المرضية:

طُرِحت فرضيتان رئيسيتان لتفسير تطور الوذمة لدى الأفراد المصابين بالمتلازمة النفروزية: فرضية نقص الامتلاء وفرضية فرط الامتلاء. إن هاتين الفرضيتين ليستا منفصلتين تماماً، بل تتفاعلان في الواقع مع بعضهما البعض، مع كون إحداهما أكثر وضوحاً في مرضى محددين. يُعد تحديد ما إذا كانت الوذمة ناجمة عن نقص الامتلاء أو فرط الامتلاء الخطوة الأكثر أهمية في علاج الوذمة النفروزية، لأن الهدف النهائي من العلاج، في نهاية المطاف، هو التخلص من الماء الزائد بأقل قدر ممكن من المضاعفات [5].

1.2. فرضية نقص الامتلاء:

تُفسَّر الآلية الأساسية لفرضية نقص الامتلاء بحدوث البِيلَة البروتينية التي تؤدي إلى نقص ألبومين الدم، مما يُسفر عن انخفاض الضغط الحُلوليّ البلازمي، والذي بدوره يحفز تسرب السوائل إلى الحيز الخلالي مُسبباً بذلك الوَذَمَة. تؤدي حركة السوائل خارج الحيز الوعائي إلى نقص حجم الدم داخل الأوعية، مما يُنشط آليات عصبية هرمونية تعويضية مثل نظام الرينين–أنجيوتنسين–الألدوستيرون (RAAS) وزيادة إفراز الفازوبرسين مع احتباس الملح والماء، مما يُفاقم الوَذَمَة [6].

لا يزال التقييم السريري الدقيق لحالة الحجم إشكالياً بسبب التباين وعدم التجانس في فرط الحجم. في دراسة شملت 43 طفلاً تعرضوا لنكس المتلازمة النفروزية، وُجِد أن تطور الوَذَمَة هو عملية ديناميكية تشمل ثلاث مراحل: المرحلة الأولى: بِيلَة بروتينية أولية بدون وَذَمَة ولكن مع ارتفاع مستويات الألدوستيرون، وزيادة الجريان الكلوي، واحتباس الصوديوم؛ المرحلة الثانية: نقص حجم الدم مع وَذَمَة وارتفاع مستمر في مستويات الألدوستيرون واحتباس الصوديوم؛ وأخيراً، المرحلة الثالثة: وَذَمَة بدون نقص حجم الدم أو احتباس الصوديوم مع عودة ألدوستيرون البلازما إلى مستواه الطبيعي [7].

في البداية، تكون الوَذَمَة غائبة بسبب وجود عوامل تعويضية مثل زيادة الجريان اللمفي وزيادة الضغط الخلالي الناتج عن حركة السوائل من الحيز الوعائي. وتعمل هذه العوامل في الوقت نفسه كدرع واقٍ ضد دخول المزيد من السوائل، كما يُساهم انخفاض الضغط الحُلوليّ الخلالي في إنقاص مدروج الضغط عبر الشعيرات الدموية إلى أدنى حد ممكن [8].

1.1.2. نقص ألبومين الدم:

كما ذكرنا سابقاً، يؤدي انخفاض تركيز ألبومين المصل إلى خفض الضغط الحُلوليّ الشعيري، مما يُؤدي إلى نقص حجم الدم. في الأحوال الطبيعية، من المتوقع أن يُساعد تصحيح نقص ألبومين الدم في التغلب على احتباس الماء. وعلى النقيض من ذلك، لا يبدو أن المرضى المصابين بانعدام ألبومين الدم الخلقي يُعانون من احتباس الملح أو الماء مع حدوث وَذَمَة لاحقة [9]. بالإضافة لذلك، لدى المرضى الذين يتلقون العلاج بالستيروئيدات، يميل الحجم إلى التصحيح الذاتي الجيد قبل عودة الألبومين إلى مستواه الطبيعي بفترة واضحة [10].

بالنظر إلى كيفية ارتباط الفوروسيميد بالألبومين للوصول إلى النبيب الكلوي القريب، حيث يُفرز في اللمعة النبيبية، فمن المعقول توقع فوائد محتملة من تسريب الألبومين. قام دافي وزملاؤه بفحص العديد من التجارب المضبوطة المعشاة (RCTs) والدراسات المتقاطعة، لكن النتائج كانت متضاربة؛ فقد كانت إما إيجابية أو سلبية، مع تأثير ضئيل على حالة الحجم. وبالتالي لم يتسنَّ إثبات ما إذا كان الألبومين مفيداً لدى المرضى الذين يعانون من مقاومة المدرات البولية. لذلك، فإن وضع تعريف واضح لمقاومة المدرات هو أمر بالغ الأهمية، وينبغي أن تركز الدراسات المستقبلية على هذا الموضوع [11]. كما وجدت مراجعة كوكرين حديثة تجربة مضبوطة معشاة صغيرة واحدة ذات صلة فقط، والتي لم يتسنَّ من خلالها تحديد دور الألبومين مقارنة بعدم تلقي أي علاج، أو الرعاية الداعمة الأخرى، أو الألبومين المرافق للمدرات البولية [12].

تشمل الآليات المُحتملة التي افترضها الباحثون لزيادة إدرار البول وإفراغ الصوديوم (الإدرار الطبيعي) التي أبرزتها دراسات متنوعة: زيادة الجريان البلازمي الكلوي و/أو التأثيرات النبيبية المباشرة للمدرات البولية، وخاصة الفوروسيميد، عند استخدامها بالمشاركة مع الألبومين.

ويبدو أن هذه الفوائد تحدث بعد وقت قصير من تسريب الألبومين، أي بين 6 و24 ساعة. وتشمل التفسيرات المُحتملة للتباين الواسع في النتائج: مسببات المتلازمة النفروزية، والعمر، والاختلافات في حالة فرط حجم الدم، ومستويات ألبومين المصل وكرياتينين المصل، وكمية الملح المُتناولة، والمقاربات العلاجية المختلفة [13]. ومع ذلك، لم يتم تحديد ما إذا كان تسريب الألبومين مفيداً في علاج الوَذَمَة النفروزية حتى الآن.

2.1.2. نقص حجم الدم:

يؤدي نقص حجم الدم الناجم عن نقص ألبومين الدم إلى احتباس الملح والماء من خلال نظام الرينين–أنجيوتنسين–الألدوستيرون (RAAS) والفازوبرسين، مما يُسفر عن الوَذَمَة. وقد أظهرت الدراسات التي استخدمت الألبومين المُشع لدى مرضى المتلازمة النفروزية وجود حجم بلازما طبيعي أو مرتفع، مما يعني ضمناً أن نقص حجم الدم ليس سوى سبب ثانوي لاحتباس الملح؛ وبالتالي، قد تكون هناك آليات أخرى محتملة تشارك في احتباس الملح والماء [14].

3.1.2. نظام الرينين–أنجيوتنسين–الألدوستيرون:

أظهرت الدراسات أن مرضى المتلازمة النفروزية قد يكون لديهم مستويات رينين مرتفعة، أو منخفضة، أو حتى طبيعية، ويعود ذلك بشكل رئيسي إلى كون الوَذَمَة عملية ديناميكية. كما يتأثر نظام الرينين–أنجيوتنسين–الألدوستيرون (RAAS) بالعلاج بالمدرات البولية وبمسببات المرض. ويُعد داء السكري مرضاً معروفاً يمكن أن يؤدي إلى تثبيط نظام الرينين–أنجيوتنسين–الألدوستيرون [15].

أظهر تحليل لمجموعة غير معالجة ظهرت لديها الوَذَمَة بشكل سريع أن إعادة امتصاص الصوديوم في النبيبات الدانية والقاصية، وسعة الترشيح الكُبَيْبي، والتسرب الشعيري المنتشر هي عوامل مهمة تعمل بشكل مختلف لدى المرضى ذوي مستويات الرينين المنخفضة مقارنة بذوي المستويات المرتفعة. وقد يرتبط سبب المتلازمة النفروزية بعوامل مختلفة.

على سبيل المثال، يُعاني المرضى ذوو مستويات الرينين المرتفعة من خلل وظيفي نُبَيبي يؤدي إلى احتباس الصوديوم وزيادة في التسرب الشعيري تمنع توسع الحجم، وهي تغيرات تُشاهد بشكل أشيع في داء التبدلات الصغرى (MCD). أما المرضى ذوو مستويات الرينين المنخفضة فيُعانون من نقص إفراغ الصوديوم بسبب ضعف الترشيح الكُبَيْبي، مما يؤدي إلى توسع الحجم، كما هو الحال في معظم التهابات كُبَيْبات الكلى [16].

من المفهوم أن تثبيط أي مكون من مكونات نظام الرينين–أنجيوتنسين–الألدوستيرون (RAAS) من شأنه أن يُصحح حالة فرط حجم الدم.

- ❖ لا توجد تجارب عشوائية كبيرة حول تثبيط الرينين باستخدام المثبطات المباشرة أو حاصرات بيتا. وقد أظهر ميلتزر وزملاؤه عدم وجود زيادة في إدرار البول أو إفراغ الصوديوم بعد العلاج بالبروبرانولول.
- ❖ لا يزال دور الأنجيوتنسين II في الامتصاص النبيبي للصوديوم عبر مستقبل الأنجيوتنسين II من النوع الأول (AT1) في المتلازمة النفروزية مثاراً للجدل. وبدلاً من ذلك، يزيد الأنجيوتنسين II من إعادة امتصاص الصوديوم في جهاز القناة الجامعة القشرية (CCD) من خلال تنبيه قناة الصوديوم الظهارية (ENaC) بشكل مستقل عن الألدوستيرون [17]. ومع ذلك، فقد فشلت مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE–inhibitors)، وخاصة الكابتوبريل، في زيادة إفراغ الصوديوم والماء، على الرغم من ملاحظة إدرار ملحوظ لدى الأفراد الأصحاء [18].

❖ ثبت أن مضادات الألدوستيرون لا تُحدث سوى تحسن طفيف أو معدوم في التأثير المُدرّ للصوديوم لدى مرضى المتلازمة النفروزية [19]. أظهر شابيرو وزملاؤه أن سبيرونولاكتون تسبب في زيادة ذات دلالة إحصائية في إفراغ الصوديوم لدى مرضى المتلازمة النفروزية مقارنة بالدواء الوهمي (الغُفْل).

4.1.2. الفازوبرسين:

يتم إنتاج الفازوبرسين [AVP؛ أو الهرمون المضاد لإدرار البول (ADH)] في تحت المهاد ويُختَزَن في الفص الخلفي للغدة النخامية. الوظيفة الأساسية للفازوبرسين هي تنظيم توازن الماء عبر مستقبل الفازوبرسين من النوع 2 (V2R) الموجود في القنوات الجامعة القشرية.

يعمل الفازوبرسين على مستقبلات نوعية: مستقبلات الفازوبرسين V1a (V1A) و V1b (V1B) ومستقبلات V2. تقع مستقبلات V1A في العضلات الملساء الوعائية وتُسبب تضيقاً وعائياً. وتقع مستقبلات V1B في الفص الأمامي للنخامى وتُسبب إفراز الهرمون الموجه لقشر الكظر، بينما تقع مستقبلات V2 في القنوات الجامعة القشرية وتُسبب امتصاص الماء الحُر [20].

تُحفز زيادة الأسمولالية المصلية أو نقص حجم الدم الشرياني إفراز الفازوبرسين ، كما قد يكون الحال في الوَذَمَة النفروزية [21]. ومع ذلك، توجد دراسات وتقارير حالات تُشير إلى ارتفاع واضح في الهرمون المضاد لإدرار البول لدى مرضى "فرط الامتلاء"، مما يُوحي بوجود زيادة مرضية مُحتملة في الهرمون المضاد لإدرار البول لدى مرضى المتلازمة النفروزية.

يُعد مضاد مستقبلات الفازوبرسين عاملاً مؤثراً على مستقبل الفازوبرسين ويُحفز إدرار الماء ، وذلك على عكس جميع المدرات البولية الأخرى التي تزيد من إفراغ الصوديوم. في حين أن هذه الأدوية مُعتمدة لحالات وَذَمية أخرى (مثل قصور القلب والكبد)، إلا أن الأدلة الخاصة بالوَذَمَة النفروزية محدودة، ولا توجد تجارب معشاة كبيرة [22].

أظهر مينا وزملاؤه أنه لدى عشرة أطفال مصابين بمتلازمة نفروزية مقاومة للستيرويدات ووَذَمَة شديدة مقاومة، أدى الجمع بين الفوروسيميد الوريدي والتولفابتان الفموي إلى زيادة النتاج البولي مع انخفاض وزن الجسم خلال 48 ساعة. لم تتراجع الوظيفة الكلوية، لكن ثلاثة مرضى أصيبوا بفرط صوديوم الدم، مع تركيز صوديوم مصلي > 145 ملي مكافئ/لتر. ترتبط مضادات مستقبلات الفازوبرسين بالعديد من الآثار الجانبية الأخرى (مثل القصور الكبدي، وخطر النزف الهضمي، وأذية الكلية الحادة (AKI)، والعطش، واختلال توازن الشوارد)، ولا يُوصى بها كخط علاجي أول أو للاستخدام الروتيني [23].

5.1.2. الجهاز العصبي الودي (SNS):

تشمل الاستجابات الفيزيولوجية لنقص حجم الدم زيادة نشاط الجهاز العصبي الودي، مما يؤدي بدوره إلى زيادة إفراز الرينين، وزيادة إعادة امتصاص الصوديوم في النبيبات، ونقص الجريان الدموي الكلوي. وجميع هذه التغيرات التكيفية تُحافظ على حالة فرط حجم الدم [24].

أظهرت الدراسات التي أُجريت على نماذج حيوانية متنوعة ذات نشاط ودي منخفض انخفاضاً في إعادة امتصاص الصوديوم والماء، حتى في غياب تغيرات في ديناميكيات الدم [25]. وبالمثل، أدى استئصال التعصيب الكلوي إلى تحسن حالة المتلازمة النفروزية. أشارت هذه النتيجة إلى وجود آلية أخرى كامنة وراء النشاط الودي المتزايد الموجود في المتلازمة النفروزية بالإضافة إلى نقص حجم الدم، ألا وهي التأثير التثبيطي لمنعكس الضغط القلبي الرئوي على الجهاز العصبي الودي. أظهرت الدراسة نقصاً في المنعكس القلبي الرئوي في المتلازمة النفروزية، مع تخفيف في تثبيط النشاط الودي الكلوي، ربما بسبب زيادة نشاط نظام الرينين–أنجيوتنسين–الألدوستيرون (RAAS) [26].

6.1.2. الببتيد الأذيني المدر للصوديوم (ANP):

يُسبب توسع الحجم تمدد جدار الأذينة، واستجابةً لذلك، تنتج خلايا العضلة القلبية في أذينتي القلب الببتيد الأذيني المدر للصوديوم (ANP). إن الببتيد الأذيني المدر للصوديوم هو هرمون تتمثل وظيفته الأساسية في إنقاص مدخول السائل خارج الخلوي من خلال تنبيه إفراغ الصوديوم في القناة الجامعة. أظهرت الأبحاث على البشر والحيوانات أن الوَذَمَة النفروزية تمتلك مقاومة نوعية للببتيد الأذيني المدر للصوديوم [27].

يوجد حالياً ثلاثة تفسيرات محتملة لهذه الظاهرة:

- ❖ أحد التفسيرات هو التحلل السريع للببتيد الأذيني المدر للصوديوم عبر غوانوزين أحادي الفوسفات الحلقي (cGMP) نتيجة فقدان البلازمين، مما يُنشط إنزيم فوسفودايستراز (PDE) [28].
- ❖ تفسير آخر محتمل هو زيادة مستويات البروتين الشبيه بالسيكلوفيلين، والذي يُنقص إفراغ الصوديوم. وتُسبب المتلازمة النفروزية والمستويات المرتفعة من الببتيد الأذيني المدر للصوديوم زيادة في التعبير عن هذا البروتين [29].
- ❖ النظرية الأخيرة تتعلق بـ الكورين، وهو بروتياز يقوم بقص الطليعة الأولية للببتيد الأذيني المدر للصوديوم وتحويلها إلى الببتيد الأذيني المدر للصوديوم الفعّال. ولفترة طويلة، كان يُعتقد أن الخلايا العضلية القلبية الأذينية فقط هي التي تفرز الكورين. لكن دراسات لاحقة كشفت أن كلاً من الببتيد الأذيني المدر للصوديوم والكورين موجودان في الكلية [30].

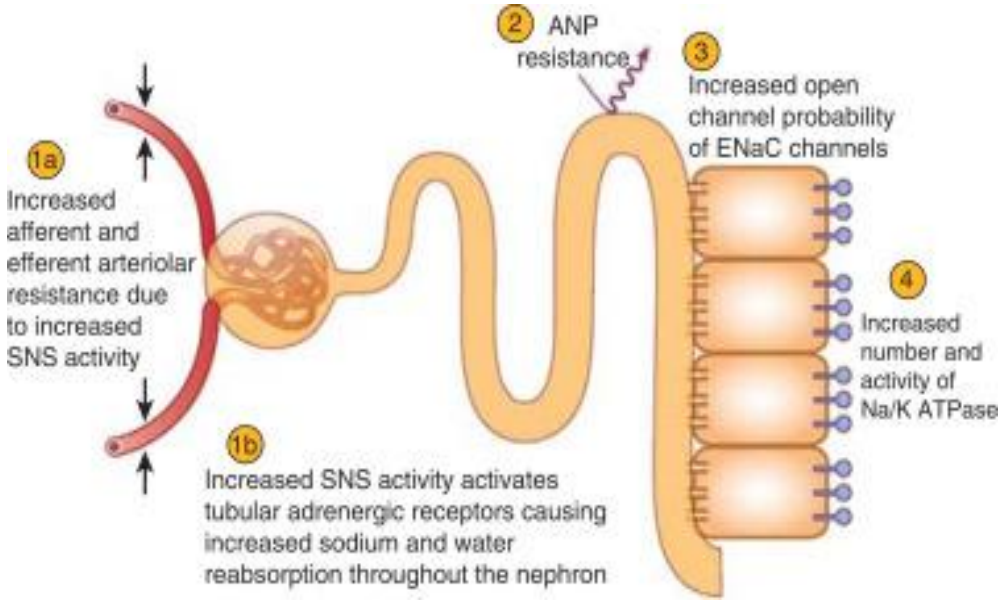
قدم بولتزين وزملاؤه دليلاً على انخفاض مستويات الكورين والببتيد الأذيني المدر للصوديوم في الكلية المصابة بالمتلازمة النفروزية. بالإضافة لذلك، ارتبط ارتفاع نشاط قناة الصوديوم الظهارية (ENaC) بانخفاض مستويات الكورين. وتشير جميع هذه التغيرات إلى أهمية الكورين والببتيد الأذيني المدر للصوديوم في علاج الوَذَمَة النفروزية [31].

2.2. فرضية فرط الامتلاء:

الفرضية البديلة هي وجود خلل جوهري في الأنابيب الكلوية يسبب انخفاضًا في إفراز الصوديوم. يمكن أن يحدث هذا الأمر إذا كان البروتين داخل اللمعة الذي تمت تصفيته يحفز بشكل مباشر إعادة امتصاص الصوديوم الظهاري الكلوي [32].

هناك حقيقتان تدعمان هذه الفرضية: (1) لوحظ احتباس الصوديوم حتى قبل أن يبدأ مستوى ألبومين المصل في الانخفاض، و(2) يكون الحجم داخل الأوعية طبيعيًا أو حتى متزايدًا في معظم المرضى الذين يعانون من المتلازمة الكلوية.

الآلية الثالثة المحتملة هي تعزيز نفاذية الشعيرات الدموية الطرفية بواسطة الألبومين، وهذا الأمر تم توضيحه من خلال تقنية النظائر المشعة في الدراسات البشرية التي أجريت على 60 مريضًا يعانون من المتلازمة الكلوية [33]. وهذا من شأنه أن يؤدي بعد ذلك إلى زيادة الضغط الحلولي للأنسجة واحتباس السوائل في الأنسجة المحيطية.



الشكل (2): الآلية الإمراضية للمتلازمة النفروزية.

3. أسباب المتلازمة النفروزية:

تشمل الأسباب الرئيسية الشائعة لحدوث المتلازمة الكلوية أمراض الكلى مثل اعتلال الكلية البسيط، واعتلال الكلية الغشائي، وتصلب الكبيبات البؤري. تشمل الأسباب الثانوية الأمراض الجهازية مثل داء السكري والذئبة الحمامية والداء النشواني. قد ينجم تصلب الكبيبات البؤري الخلقي والوراثي عن طفرات الجينات التي ترمز لبروتينات الخلايا القدمية، بما في ذلك النيفرين أو البودوسين أو بروتين القناة الكاتيونية 6 [34]. يمكن أن تنجم المتلازمة الكلوية عن تعاطي المخدرات، مثل الهيروين.

الآليات المقترحة لاعتلال الكلية الغشائي هي كما يلي:

- ترسب المعقد المناعي من الدورة الدموية
- تكوين المعقدات المناعية في الموقع من خلال تفاعل الأجسام المضادة الذاتية المنتشرة مع مستضدات داخلية
- التكوين الموضعي للمعقدات المناعية مع مستضدات خارجي مرتبطة بالخلايا القدمية أو الغشاء القاعدي الكبيبي

يمكن للآلية الأولى أن تفسر اعتلال الكلية الغشائي الثانوي للذئبة الحمامية الجهازية.

ويبدو أن الآلية الثانية تفسر 70% من اعتلال الكلية الغشائي مجهول السبب. تم العثور على الأجسام المضادة لمستقبلات الفسفوليباز A2 من النوع (PLA2R) في حوالي 70٪ من المرضى الذين يعانون من اعتلال الكلية الكبيبي الغشائي مجهول السبب [35]. تم العثور على الأجسام المضادة IgG المنتشرة في البلازما ولوحظ ترسبها على الأغشية القاعدية الكبيبية.

قد تفسر الآلية الثالثة حدوث المتلازمة الكلوية النادرة في الأشخاص الذين تم علاجهم بالعلاج ببدائل الإنزيمات لأمراض نقص الإنزيم الوراثي مثل مرض بومبي أو فابري [36، 37] وقد ينتج النوع الثالث عن الأجسام المضادة للإنزيم التي تترسب على الغشاء القاعدي الكبيبي، ويترتب على ذلك اعتلال الكلية الغشائي الثانوي.

البيلة البروتينية الكلوية التي تحدث في الثلث الثالث من الحمل هي النتيجة الكلاسيكية للتسمم الحملي. قد يحدث الاضطراب دون أن يكون موجود مسبقاً أي اضطراب كلوي أو قد يتم يحدث مع وجود مرض كلوي مزمن آخر. في الحالة الأخيرة، ستكون المريضة تعاني من بيلة بروتينية موجودة مسبقًا والتي تتفاقم أثناء الحمل.

في المتلازمة الكلوية المقاومة للستيروئيدات (SNRS)، حوالي 30% من الحالات التي تظهر في مرحلة الطفولة و10% إلى 15% من الحالات التي تظهر عند البالغين تكون وراثية، وتنتج عن تغيير في واحد من حوالي 60 جينًا. يمكن أن يحدث SRNS الوراثي من تلقاء نفسه (غير متلازمي) أو كجزء من متلازمة، بالاشتراك مع علامات وأعراض إضافية (على سبيل المثال، متلازمة ألبورت، نقص الإنزيم المساعد الأساسي Q10 [38].

يمكن أن تؤدي بعض الأدوية إلى تطور المتلازمة الكلوية. يتضمن ذلك الحدوث النادر جدًا لاعتلال الكلية البسيط عند استخدام مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs)، وحدوث اعتلال الكلية الغشائي عند استخدام الذهب والبنسيلامين، وهي أدوية قديمة تستخدم للأمراض الروماتيزمية. يمكن أن يحدث تصلب الكبيبات البؤري عند استخدام البيسفسفونات عن طريق الوريد. ارتبط العلاج بالليثيوم والإنترفيرون بتصلب الكبيبات البؤري من النوع التآكلي. يمكن أن تحدث البيلة البروتينية الكلوية عند استخدام العوامل المضادة للسرطان، مثل بيفاسيزوماب، الذي يثبط عامل نمو بطانة الأوعية الدموية [39]. ومع ذلك، فإن الصورة السريرية لهذه المضاعفات هي تطور اعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري وليس المتلازمة الكلوية في حد ذاتها.

يعتبر ارتباط اعتلال الكلية الغشائي بالسرطان مشكلة خطيرة. من المفترض أن هذا الارتباط ناتج عن إصابة مناعية معقدة للكبيبات ناجمة عن مستضدات السرطان. في حين أن حوالي 6000 حالة جديدة من اعتلال الكلية الغشائي تحدث كل عام في الولايات المتحدة، يتم تشخيص 1.5 مليون حالة جديدة من السرطان غير الجلدي. ولذلك، من وجهة نظر أطباء الأورام، فإن مشكلة اعتلال الكلية الغشائي الورمي هي مشكلة أقل خطورة من السرطان نفسه. ومع ذلك، أشار تحليل تم إجراؤه في فرنسا إلى أن معدل الإصابة بالسرطان أعلى بنحو 10 أضعاف لدى الأشخاص الذين يعانون من اعتلال الكلية الغشائي مقارنة بعامة السكان، وخاصة في الأفراد الذين تزيد أعمارهم عن 65 عامًا [40].

في تلك الدراسة، تم تشخيص 50% من حالات اعتلال الكلية الغشائي قبل تشخيص السرطان. وهكذا، في بعض المرضى الذين يعانون من اعتلال الكلية الغشائي ينبغي للمرء أن يأخذ في الاعتبار إمكانية وجود سرطان غير مشخص. تم الإبلاغ عن المتلازمة الكلوية بعد الإصابة بكوفيد-19 وأخذ اللقاح، حيث تطور في غالب الحالات الشكل التآكلي من تصلب الكبيبات البؤري [41].

4. التظاهرات السريرية للمتلازمة النفروزية:

من العلامات المميزة للمتلازمة النفروزية وجود بِيلَة بروتينية هائلة، تُعرّف عادةً بأنها إطراح بروتين بولي يزيد عن 3.5 غرام في اليوم لدى البالغين، أو 40 ملليغرام لكل متر مربع من مساحة سطح الجسم في الساعة لدى الأطفال [42].

تتكون الكُبَيْبَة، وهي جسم ترشيحي يقع داخل الجسيم الكلوي، من طبقة من الخلايا البطانية تتخللها خلايا مُنفذة (مُنَوَّفَة) وغشاء قاعدي، بينما تتكون محفظة بومان من الخلايا الرِّجْلاء (الخلايا القدمية) والخلايا الحرشفية. يوجد بين الخلايا الرجلاء شق ترشيحي، والذي يُعتبر الجزء الأهم في منع عبور البروتينات. وتحديداً، هذه الطبقة هي المسؤولة عن التسرب الانتقائي للبروتينات.

بالإضافة إلى الأسباب المذكورة سابقاً لتضرر الخلايا الرجلاء والمسؤولة عن حدوث البِيلَة البروتينية، وهي إحدى العلامات الرئيسية للمتلازمة النفروزية، فقد ثبت أن زيادة الضغط الهيدروستاتيكي داخل الكُبَيْبَة تُسبب زيادة في النفوذية، مما يزيد من كمية البروتين التي تعبر الحاجز المذكور [43].

يُلاحظ أيضاً لدى مرضى المتلازمة النفروزية وجود نقص ألبومين الدم، أي انخفاض مستوى ألبومين المصل، والذي ينتج عن البِيلَة الألبومينية (الزلال البولي) الناجمة بدورها عن زيادة النفوذية الكُبَيْبية. يؤدي نقص ألبومين الدم إلى انخفاض الضغط الحُلوليّ (الأسموزي الغرواني)، مما يؤدي لاحقاً إلى زيادة ترشيح الماء عبر الشعيرات الدموية في الجسم. وعندما تتجاوز كمية السائل المُرشَّح الحد الأقصى للجريان اللمفي، وهو ما يحدث نتيجة انخفاض الضغط الحُلوليّ داخل الأوعية وارتفاع الضغط الهيدروستاتيكي الشعيري، تتطور الوَذَمَة.

يمكن أن تتظاهر الوَذَمَة بطرق مختلفة. تحديداً، قد تظهر الوَذَمَة كانتفاخ خفيف حول المحجر، أو قد تظهر بشكل معمم في كامل الجسم. وتجدر الإشارة إلى أن ظهور الوَذَمَة غالباً ما يكون العلامة الأولى للمتلازمة النفروزية. وترتبط شدة الوَذَمَة بدرجة البِيلَة البروتينية ونقص ألبومين الدم [44]. وفيما عدا ذلك، فإن التغيرات الموصوفة في المتلازمة النفروزية ستؤدي إلى نقص حجم البلازما، وبشكل ثانوي، إلى زيادة احتباس الصوديوم والماء من قبل الكليتين [45].

تُسبب المتلازمة النفروزية فرط شحميات الدم وتغيرات في استقلاب الشحوم، مما يؤدي إلى ارتفاع مستويات كوليسترول المصل، وثلاثي الغليسيريد، والبروتينات الدهنية، بينما يبقى تركيز البروتين الدهني مرتفع الكثافة (HDL) دون تغيير أو يزداد بشكل طفيف فقط، كما ترتفع نسبة الكوليسترول الكلي إلى كوليسترول HDL. أظهرت الأبحاث أنه في سياق المتلازمة النفروزية، تتبع شدة فرط شحميات الدم شدة البِيلَة البروتينية. يُعتقد أن شذوذات الشحوم ناتجة عن تغيرات في التعبير عن البروتينات ونشاطها، وهي بروتينات تؤدي دوراً هاماً في اصطناع (تخليق) الشحوم والبروتينات الدهنية، ونقلها، وإعادة تشكيلها، وتقويضها (هدمها).

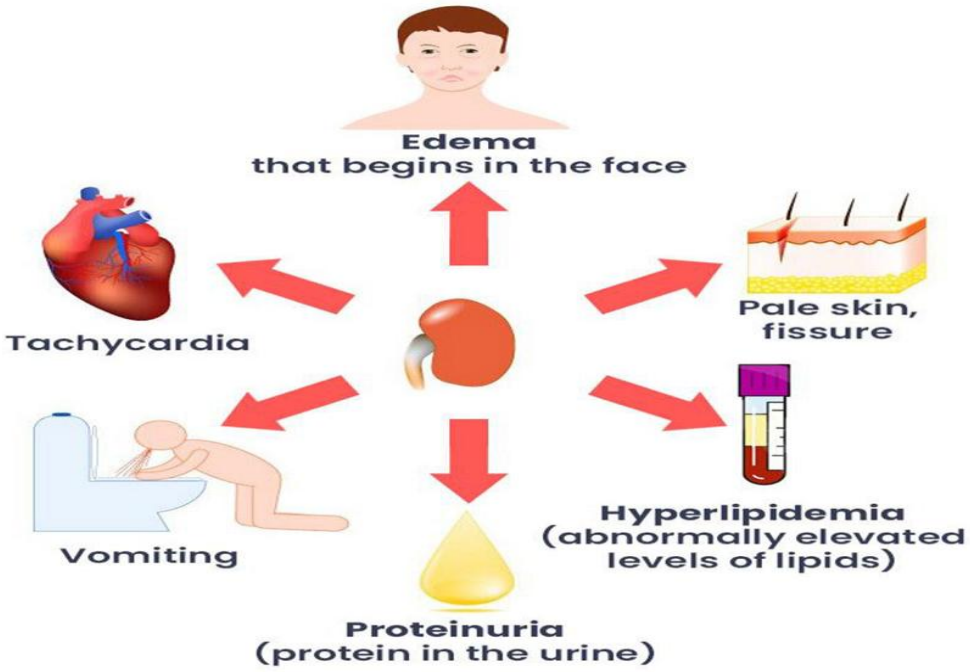
تؤثر المستويات المرتفعة من الشحوم والبروتينات الدهنية في المتلازمة النفروزية تأثيراً كبيراً على تطور وتقدم أمراض الكلية والأمراض القلبية الوعائية [47,46]. يمكن أن تتطور المتلازمة النفروزية إلى القصور الكلوي المزمن أو الداء الكلوي في المرحلة النهائية (ESRD)، حيث يؤدي السبب الكامن دوراً هاماً بلا شك. ويكون تطور المتلازمة النفروزية إلى الداء الكلوي في المرحلة النهائية بارزاً بشكل خاص في المتلازمة النفروزية المقاومة للستيرويدات (SRNS) أو عندما تكون قائمة على تصلب الكُبَيْبات القطاعي البؤري (FSGS).

تزيد عدة عوامل من خطر تطور المتلازمة النفروزية إلى الداء الكلوي في المرحلة النهائية، وهي تشمل، بالإضافة إلى الاستجابة للعلاج: البِيلَة البروتينية المستمرة، ووجود فرط ضغط الدم، والحالات المتزامنة مثل الداء السكري والسمنة. تشير بيانات الأدبيات الطبية إلى أن البِيلَة البروتينية هي عامل الخطر الرئيسي لتطور داء الكلية، وتُوحي بأن مرضى المتلازمة النفروزية الذين لديهم مستويات عالية من البِيلَة البروتينية معرضون لخطر أكبر لتدهور متسارع في الوظيفة الكلوية. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن يؤدي ضبط ضغط الدم والداء السكري بشكل سيء إلى تفاقم ضرر الكلية، مما يشير إلى الحاجة إلى مقاربات علاجية شاملة [49,48].

تُسبب البِيلَة البروتينية ضرراً مباشراً للنبيبات الكلوية أثناء إعادة امتصاصها للبروتين المُرشَّح، مما قد يؤدي لاحقاً إلى التهاب، وتراجع التمايز الخلوي، وتليف في اللحمة الخلالية. يحدث فقدان النفرونات بشكل تدريجي، ونتيجة لذلك تُستثار آليات تعويضية عديدة، بما في ذلك فرط الترشيح، أي زيادة معدل الترشيح. وهذا الأمر، على الرغم من كونه مفيداً في البداية، إلا أنه يُساهم في نهاية المطاف في المزيد من الضرر.

كل هذا يمكن أن يؤدي إلى زيادة الضغط داخل الكُبَيْبات نفسها، مما سيُؤدي إلى إتلاف الشعيرات الدموية الكُبَيْبية الحساسة. كما تتكيف النبيبات مع زيادة الترشيح من خلال زيادة الحمل الواقع عليها، مما يؤدي لاحقاً إلى نقص الأكسجة فيها. بعد ذلك، يمكن للخلايا الظهارية النبيبية المتضررة أن تتحول إلى أرومات ليفية عضلية، والتي تؤدي إلى التليف وتدمير كبير للبنية الكلوية. ومن المهم الإشارة إلى أن الالتهاب، الذي تسببه البِيلَة البروتينية و/أو عوامل أخرى، يُطلق وسائط تزيد من تفاقم التليف[50] .

ومن الجلي تماماً أنه يحدث في النهاية تدهور تدريجي في وظيفة الكلية، أي أنها تفقد القدرة على ترشيح الفضلات وتنظيم توازن السوائل والشوارد، مما يؤدي في المحصلة النهائية إلى تطور القصور الكلوي المزمن أو الداء الكلوي في المرحلة النهائية (ESRD) [51]. تتباين المظاهر السريرية الأخرى اعتماداً على السبب الكامن وشدة المرض.



الشكل (3): التظاهرات السريرية للمتلازمة النفروزية.

5. الإنذارات Prognosis:

كانت العدوى عاملاً رئيسياً في زيادة معدل الوفيات في عصر ما قبل المضادات الحيوية بين المرضى الذين يعانون من المتلازمة الكلوية [52]. أدى التدبير العلاجي للمتلازمة الكلوية ومضاعفاتها إلى تقليل معدلات الإصابة بالمرض والوفيات المرتبطة بالمتلازمة. في الوقت الحالي، يعتمد تشخيص المرضى الذين يعانون من المتلازمة الكلوية الأولية على سببها.

الرضع الذين يعانون من المتلازمة الكلوية الخلقية لديهم إنذار سيء: البقاء على قيد الحياة لأكثر من عدة أشهر ممكن فقط من خلال غسيل الكلى وزرع الكلى. الأطفال الذين يعانون من المتلازمة الكلوية مجهولة السبب لديهم عمومًا إنذار جيد. غالبية هذه الحالات (90٪) حساسة للستيروئيدات وحوالي ربع هؤلاء الأطفال لن يعانوا من تفاقم إضافي في حالتهم بعد إكمال الدورة العلاجية الأولية.

على الرغم من أن الباقي قد يعاني من انتكاس المرض، إلا أن الفشل الكلوي أمر نادر الحدوث [53]. فقط حوالي 20٪ من المرضى الذين يعانون من تصلب الكبيبات البؤري يعانون من البيلة البروتينية. تتحسن نسبة 10% من الحالات ولكنهم يظلون يعانون من البيلة البروتينية. يعاني العديد من المرضى من انتكاسات متكررة، أو يصبحون معتمدين على العلاج بالستيروئيدات، أو قد يصبحون مقاومين للعلاج بالستيروئيدات.

يتطور الفشل الكلوي لمراحله النهائية (ESRD) في 25-30٪ من المرضى الذين يعانون من تصلب الكبيبات البؤري بعمر 5 سنوات وفي 30-40٪ من هؤلاء المرضى بعمر 10 سنوات. يعتبر إنذار المرضى الذين يعانون من اعتلال الكلية البسيط جيد جدًا. يستجيب معظم الأطفال للعلاج بالستيروئيدات. ومع ذلك، يعاني حوالي 50% من الأطفال من انتكاسة واحدة أو اثنتين خلال 5 سنوات، ويستمر حوالي 20% منهم في الانتكاس بعد 10 سنوات من التشخيص.

فقط 30% من الأطفال لا يتعرضون للانتكاس بعد النوبة الأولى. حوالي 3٪ من المرضى الذين يستجيبون في البداية للستيروئيدات يصبحون مقاومين لهذا العلاج. يتعرض البالغون الذين يعانون من اعتلال الكلية البسيط من خطورة الانتكاس بشكل مماثل للخطورة التي يتحملها الأطفال. ومع ذلك، بعتبر الإنذار على المدى الطويل لوظائف الكلى لدى المرضى الذين يعانون من هذا المرض ممتاز، ويوجد خطر ضئيل للإصابة بالفشل الكلوي.

وجد تحليل تلوي ل 441 مريضًا من البالغين والأطفال أجرته شبكة دراسة المتلازمة الكلوية (NEPTUNE) أن الشفاء التام من البيلة البروتينية حدث في 45% من الحالات، بينما تطور 5% من الحالات إلى الداء الكلوي بمراحله الأخيرة. ارتبط ما يلي عكسيا مع الشفاء الكامل من البيلة البروتينية [54]:

- ارتفاع مستويات البيلة البروتينية قبل الخزعة.
- التشخيص المرضي لتصلب الكبيبات البؤري [FSGS]
- استجابة المريض الضعيفة للعلاج بالستيروئيدات قد تتنبأ بنتيجة سيئة.

الأطفال الذين يعانون من بيلة دموية وارتفاع ضغط الدم هم أكثر عرضة لمقاومة العلاج بالستيروئيدات ويكون إنذارهم أسوأ من الأشخاص الذين لا يعانون من بيلة دموية أو ارتفاع ضغط الدم.

في دراسة بأثر رجعي على المرضى الأطفال الذين يعانون من المتلازمة الكلوية المقاومة للستيرويد، حقق 13 من 16 مريضًا الشفاء عند العلاج بمثبطات الكالسينيورين. ومع ذلك، ثلاث حالات تطورت إلى الفشل الكلوي بمراحله الأخيرة [55]. حوالي 30٪ من المرضى الذين يعانون من المتلازمة الكلوية بسبب اعتلال الكلية الغشائي، يعانون من شفاء تلقائي. من بين المصابين بالمتلازمة الكلوية المستمرة، يتطور 40% إلى 50% من الحالات إلى الداء الكلوي بمراحله الأخيرة خلال 10 سنوات [56].

وجد دونياديو وزملاؤه أن 140 مريضًا يعانون من اعتلال الكلية الغشائي مجهول السبب، 89 منهم لم يتلقوا أي علاج بالكورتيكوستيرويدات أو الأدوية المثبطة للمناعة، و51 منهم عولجوا في المقام الأول بدورات قصيرة المدى من بريدنيزون وحده، ووجدوا أن معدلات البقاء على قيد الحياة لدى هؤلاء المرضى كانت مماثلة لمعدلات البقاء على قيد الحياة المتوقعة لعامة السكان [57].

قد يتفاقم الإنذار بسبب (1) زيادة حدوث الفشل الكلوي والمضاعفات الثانوية للمتلازمة الكلوية، بما في ذلك نوبات التخثر والعدوى، أو (2) الحالات المرتبطة بالعلاج، مثل المضاعفات الناتجة عن العلاج بالأدوية المثبطة للمناعة.

في المتلازمات الكلوية الثانوية، ترتبط معدلات المراضة والوفيات بعملية المرض الأولية (مثل مرض السكري، والذئبة، والداء النشواني). ومع ذلك، في اعتلال الكلية السكري، يرتبط حجم البيلة البروتينية نفسها بشكل مباشر بزيادة الوفيات [58].

في اعتلال الكلية السكري المترافق مع المتلازمة الكلوية، عادة ما يكون لدى المرضى استجابة جيدة للعلاج بحاصرات الأنجيوتنسين، مع انخفاض في البيلة البروتينية ويلاحظ تباطؤ في فقدان وظائف الكلى. ومع ذلك، فإن الشفاء التام غير شائع. تزداد معدلات الإصابة بالأمراض والوفيات القلبية الوعائية مع انخفاض وظائف الكلى، وسيحتاج بعض المرضى في النهاية إلى غسيل الكلى أو زرع الكلى. في الداء النشواني الأولي، لا يكون الإنذار جيدًا، حتى مع العلاج الكيميائي المكثف. في الداء النشواني الثانوي، يؤدي علاج السبب الأساسي، مثل التهاب المفاصل الروماتويدي، إلى هجوع الداء النشواني والمتلازمة الكلوية المرتبطة به.

المتلازمة الكلوية لدى الأطفال هي مرض مزمن يتميز بالانتكاسات والهجوع، والتي يمكن أن تمتد طوال فترة الطفولة. يمكن للوالدين مراقبة بول طفلهم وتسجيل النتائج في ملاحظات خاصة. يمكن أيضًا استخدام الملاحظات لتدوين خطة لعلاج الانتكاسات. وينبغي إعطاء كتيبات المعلومات للعائلة.

قد يكون دعم الأطفال وتقديم الاستشارة النفسية مفيدًا. يتطلب تطور المرض إلى الفشل الكلوي التحضير لغسيل الكلى و/أو زرع الكلى.

1.5. النتائج الاستقلابية للبيلة البروتينية:

تشمل العواقب الاستقلابية للمتلازمة الكلوية ما يلي:

- ❖ زيادة الإصابة بالعدوى
- ❖ فرط شحميات الدم وتصلب الشرايين
- ❖ نقص كالسيوم الدم وتشوهات العظام
- ❖ فرط تخثر الدم
- ❖ نقص حجم الدم

قد تشير إصابة الكلى الحادة إلى التهاب الكبيبات الكلوية ولكن في أغلب الأحيان يتم توقع التشخيص بشكل مبكر عند وجود نقص حجم الدم أو الإنتان. كما يلاحظ الوذمة الكلوية التي تسبب انخفاض في معدل الترشيح الكبيبي.

1.1.5. العدوى

العدوى هي مصدر قلق كبير في المتلازمة الكلوية. قد تحدث الإصابة بكل من البكتيريا إيجابية الغرام وسالبة الغرام. تعد عالدوى بجدري الماء شائعة أيضًا. تعتبر المضاعفات الناجمة عن العدوى الأكثر شيوعًا هي الإنتان الجرثومي والتهاب النسيج الخلوي والالتهاب الرئوي والتهاب الصفاق.

تشمل التفسيرات المقترحة والتي تفسر زيادة خطر الإصابة ما يلي:

- ❖ فقدان الغلوبولين المناعي البولي
- ❖ سائل الوذمة يعمل كوسط لنمو الأحياء الدقيقة
- ❖ نقص البروتين

- ❖ انخفاض الفعالية المبيدة الجراثيم الخاصة بالكريات البيض
- ❖ العلاج المثبط للمناعة
- ❖ انخفاض التروية الدموية للطحال بسبب نقص حجم الدم
- ❖ فقدان البول للعامل المكمل (العامل المناسب B) الذي يؤدي إلى تثبيط بعض البكتيريا

2.1.5. فرط شحميات الدم وتصلب الشرايين:

فرط شحميات الدم هو سمة كلاسيكية للمتلازمة الكلوية، وليس فقط من المضاعفات. ويرتبط بنقص بروتينات الدم وانخفاض الضغط الحلولي في المصل، مما يؤدي بعد ذلك إلى زيادة تخليق البروتين الكبدي التفاعلي وزيادة تخليق البروتينات الدهنية [59]. بالإضافة إلى ذلك، انخفاض مستويات الليباز في البلازما يؤدي إلى انخفاض استقلاب الدهون. يتم ترشيح المستويات المرتفعة من البروتينات الدهنية في المصل في الكبيبات، مما يؤدي إلى بيلة شحمية وتلاحظ الرواسب الشحمية في البول.

يبدو أن أمراض الأوعية الدموية مثل تصلب الشرايين تحدث بشكل متكرر لدى الأشخاص المصابين بالمتلازمة الكلوية مقارنة بالأشخاص الأصحاء في نفس العمر. أظهر كاري وروبرتس أن تواتر ومدى تضيق الشريان التاجي كان أكبر في المرضى الذين يعانون من المتلازمة الكلوية مقارنة بالأشخاص في المجموعة الشاهدة غير المصابين بالمتلازمة الكلوية [60].

3.1.5. نقص كالسيوم الدم:

يعد نقص كالسيوم الدم شائعاً في المتلازمة الكلوية، ولكن بدلاً من أن يكون نقص الكالسيوم ناتج عن أسباب مباشرة، فإنه عادةً ما يحدث بسبب انخفاض مستوى الألبومين في الدم. ومع ذلك، تم الإبلاغ عن انخفاض كثافة العظام وأنسجة العظام غير الطبيعية المرتبطة بالمتلازمة الكلوية. يمكن أن يكون سبب ذلك فقدان البروتينات المرتبطة بفيتامين د في البول، مع ما يترتب على ذلك من نقص فيتامين د، ونتيجة لذلك، انخفاض امتصاص الكالسيوم في الأمعاء [61].

أفاد تيسيتور وزملاؤه أنه عندما يكون معدل الترشيح الكبيبي طبيعيًا، فإن الأشخاص المصابين بالمتلازمة الكلوية لم يكن لديهم أي اضطرابات في الكالسيوم أو العظام [62]. ومع ذلك، في نفس الدراسة، عندما انخفض معدل الترشيح الكبيبي، تم العثور على عيوب في تمعدن العظام وتم دراسة الحالة عن طريق أخذ الخزعات.

وجدت دراسة لاحقة وجود تلين في خزعة العظام لدى أكثر من نصف البالغين الذين عانوا من المتلازمة الكلوية لفترة طويلة على الرغم من الحفاظ على معدل الترشيح الكبيبي لديهم ضمن المجال الطبيعي. يمكن ملاحظة انخفاض كتلة العظام عند التناول المتكرر وطويل الأمد للستيروئيدات [63]. ومع ذلك، فإن العلاج المتقطع بالكورتيكوستيروئيدات في حالة المتلازمة الكلوية الحساسة للستيروئيد في مرحلة الطفولة لم يرتبط بنقص المعادن في العظام [64]. من الممكن أن تكون المدة الطويلة للمتلازمة الكلوية أو علاجاتها هي عوامل خطر مهمة للإصابة بأمراض العظام لدى هؤلاء المرضى.

4.1.5. زيادة قابلية تخثر الدم:

يعد التجلط الوريدي والانسداد الرئوي من المضاعفات المعروفة للمتلازمة الكلوية. لوحظ أن فرط تخثر الدم في هذه الحالات ينشأ من فقدان البروتينات المضادة للتخثر في البول، مثل مضاد الثرومبين الثالث والبلازمينوجين، إلى جانب الزيادة المتزامنة في عوامل التخثر، وخاصة العوامل الأول والسابع والثامن والعاشر. أكدت دراسة أجراها محمودي وزملاؤه على حوالي 300 مريض يعانون من المتلازمة الكلوية أن معدل الإصابة السنوي بالجلطات الدموية الوريدية (VTE) كان أعلى بحوالي 10 مرات لدى هؤلاء الأشخاص مقارنة بالأشخاص الأصحاء (1٪ مقابل 0.1 إلى 0.2٪) [65].

علاوة على ذلك، يبدو أن هذا الخطر مرتفع بشكل خاص خلال الأشهر الستة الأولى من المتلازمة الكلوية، حيث يصل إلى 10٪ تقريبًا. قد يبرر هذا المعدل المرتفع الاستخدام الروتيني للعلاج الوقائي المضاد لتخثر الدم خلال الأشهر الستة الأولى من المتلازمة الكلوية المستمرة.

أظهرت دراسة محمودي وزملائه أيضًا زيادة خطر الإصابة بجلطات الشرايين لدى الأشخاص الذين يعانون من المتلازمة الكلوية، بما في ذلك متلازمة الشريان التاجي والجلطات الدماغية الوعائية.

على عكس خطر الإصابة بالجلطات الدموية الوريدية، الذي كان مرتبطًا بالبيلة البروتينية، كان الخطر الشرياني مرتبطًا بعوامل الخطر المعتادة لأمراض الشرايين، مثل ارتفاع ضغط الدم والسكري والتدخين وانخفاض معدل الترشيح الكبيبي.

6. تشخيص المتلازمة النفروزية Diagnosis:

قد تشمل الدراسات التشخيصية للمتلازمة الكلوية ما يلي:

- ❖ تحليل البول
- ❖ فحص رواسب البول
- ❖ قياس البروتين البولي
- ❖ ألبومين المصل
- ❖ الدراسات المصلية للعدوى والتشوهات المناعية
- ❖ تصوير الكلى بالموجات فوق الصوتية
- ❖ خزعة الكلى

عند الرضع المصابين بالمتلازمة الكلوية، قد يكون الاختبار الجيني لطفرات NPHS1 وNPHS2 مفيدًا. وهي طفرات النيفرين والبودوسين، على التوالي. في الأطفال الذين يعانون من المتلازمة الكلوية المقاومة للستيروئيدات، قد تتم الإشارة إلى إجراء اختبار طفرة NPHS2. في المستقبل، قد تصبح المؤشرات الحيوية البولية الجديدة متاحة والتي يمكنها تحديد سبب وشدة المتلازمة الكلوية [66].

1.6. الدراسات البولية:

1.1.6. تحليل البول:

تحليل البول هو الاختبار الأول المستخدم في تشخيص المتلازمة الكلوية. ستكون البيلة البروتينية الكلوية واضحة من خلال وجود قراءات بقيمة 3+ أو 4+ على مقياس العمق، أو عن طريق الاختبار شبه الكمي بواسطة حمض السلفوساليسيليك.

تمثل القراءة 3+ 300 ملغ/ديسيلتر من بروتين البول أو أكثر، وهو ما يرتبط بخسارة يومية قدرها 3 غرام أو أكثر، وبالتالي يقع في النطاق الكلوي. إن كيمياء أعواد الغمس تجعل الألبومين هو البروتين الرئيسي الذي يتم اختباره ويشير الغلوكوز إلى مرض السكري.

2.1.6. فحص رواسب البول:

قد يُظهر فحص رواسب البول الخلايا أو يكشف عن وجود شذوذات في إطراح المواد عبر البول. تشير التشكلات الشمعية إلى وجود مرض الكلى البروتيني. باستخدام المجهر المستقطب، يمكن رؤية الأجسام الدهنية البيضاوية وكذلك التشكلات الدهنية. والتي تشير إلى وجود المتلازمة الكلوية وهي تحدث بسبب الترشيح الكبيبي للبروتينات الدهنية.

ثم تسقط الخلايا الأنبوبية التي تستقبل هذه البروتينات الدهنية في البول. عند النظر إليها بواسطة المجهر المستقطب، فإن الأجسام الدهنية البيضاوية والقوالب الدهنية تسبب مظهر "الصليب المالطي". يشير وجود أكثر من 2 من خلايا الدم الحمراء (RBCs) في مجال الطاقة العالية إلى وجود بيلة دموية دقيقة. قد تحدث بيلة دموية دقيقة في اعتلال الكلية الغشائي ولكن ليس في اعتلال الكلية البسيط.

قد يسمح المرض الكبيبي لكريات الدم الحمراء باجتياز الغشاء القاعدي الكبيبي التالف، وقد تتشوه كرات الدم الحمراء الموجودة في الرواسب. يشير هذا الأمر إلى وجود مرض كبيبي مع التهاب وتدمير الهياكل الطبيعية (أي التهاب الكلية، وبالتالي، بيلة دموية، قلة البول، آزوتية الدم، وارتفاع ضغط الدم).

يمكن أن يحدث هذا، على سبيل المثال، في المتلازمات الكلوية المرتبطة باعتلال الكلية بالجلوبيولين المناعي (IgA) أو التهاب كبيبات الكلى التكاثري. يعتبر وجود أكثر من تشكلين حبيبيين في الرواسب بأكملها علامة حيوية لوجود مرض كلوي. تشير التشكلات ذات الحجوم المتغيرة والحبيبات العريضة إلى انخفاض في وظائف الكلى.

3.1.6. قياس البروتين البولي:

يتم قياس البروتين البولي عن طريق جمع العينات بفترات زمنية متعددة أو عن الطريق جمع العينة مرة واحدة [67]. يتم إجراء جمع العينات عادةً على مدار 24 ساعة، بدءًا من الساعة 7 صباحًا وينتهي في اليوم التالي في نفس الوقت.

في الأفراد الأصحاء، يوجد أقل من 150 ملغ من البروتين الكلي في عينة البول المجموعة على مدار 24 ساعة. من الأسهل بكثير الحصول على عينة بولية واحدة. عندما تكون نسبة بروتين البول إلى الكرياتينين في البول أكبر من 2 غرام / غرام، فهذا يتوافق مع 3 غرام من بروتين البول يوميًا أو أكثر.

النوع الدقيق من بروتين البول له أهمية محتملة. ويمكن اختبار ذلك عن طريق التحليل الكهربائي لبروتين البول. قد تشير البيلة البروتينية التي لا تحتوي على الألبومين إلى البيلة البروتينية الفائضة التي تحدث في حالات وجود البارابرُوتين في الدَّم، مثل المايلوما المتعددة.

يجب أن يكون هناك اهتمام في تحديد ما إذا كانت البيلة البروتينية "انتقائية" للألبومين (أي > 85% من الألبومين)، مقابل كونها غير انتقائية. في حالة البيلة البروتينية الانتقائية، قد يحدث تسرب انتقائي لشحنة الألبومين عبر الحاجز الكبيبي، ربما بسبب انخفاض الشحنات السالبة على هذا الحاجز، في حين تشير البيلة البروتينية غير الانتقائية إلى إصابة كبيبة أكبر وربما تتنبأ أيضًا باستجابة أقل للعلاج بالبريدنيزون.

2.6. خزعة الكلى Kidney Biopsy:

بالنسبة للمتلازمة الكلوية لدى الأطفال، تشمل مؤشرات خزعة الكلى ما يلي:

- المتلازمة الكلوية الخلقية
- العمر أكبر من 8 سنوات عند بداية الإصابة
- مقاومة العلاج بالستيروئيدات
- الانتكاسات المتكررة أو الاعتماد الكامل على الستيروئيدات
- المظاهر الكلوية الهامة

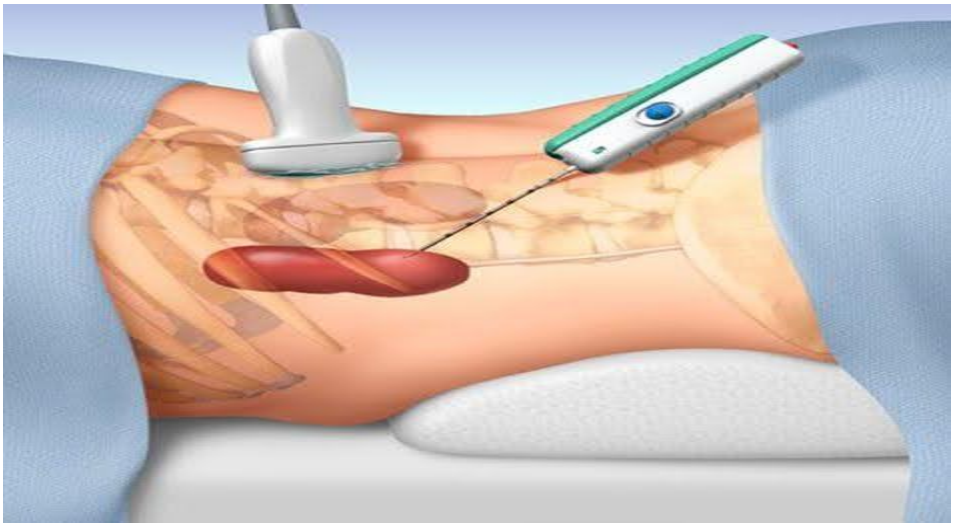
قد تتطلب المتلازمة الكلوية مجهولة المنشأ إجراء خزعة الكلى للتشخيص. يعد الوصول إلى التشخيص المرضي أمرًا مهمًا لأن الإصابات الكلوية مع الحد الأدنى من التغيير، وتصلب الكبيبات البؤري، واعتلال الكلية الغشائي لديها خيارات علاجية وتشخيصات مختلفة.

في البالغين، من المهم التمييز بين مرض التغير البسيط والتصلب الكبيبي البؤري، حيث أن الأول لديه استجابة ممتازة للستيرويدات. اضطراب آخر يسمى اعتلال الكلية المناعي (IgM) يقع بين الحالتين السابقتين وله استجابة متوسطة للستيرويدات.

لا يُنصح بإجراء خزعة الكلى عند البالغين المصابين بالمتلازمة الكلوية لسبب واضح. على سبيل المثال، في مريض يعاني من مرض السكري منذ فترة طويلة واعتلال الشبكية السكري، من المرجح أن تكون المتلازمة الكلوية ثانوية لاعتلال الكلية السكري، لذلك قد تكون خزعة الكلى غير ضرورية.

ومع ذلك، فمن المهم عدم افتراض أن اعتلال الكلية السكري هو العامل المسبب للمتلازمة الكلوية لدى جميع الأشخاص المصابين بالسكري. إن مدة الإصابة بمرض السكري أقل من 5 سنوات وغياب اعتلال الشبكية والاعتلال العصبي هي أدلة على مرض الكلى غير السكري.

ومن الجدير بالذكر أنه في الخبرة السريرية مع خزعات الكلى، فإن سبب البيلة البروتينية الكلوية هو مرض الكبيبات، وليس مرض أنبوبي. وهذا يتناقض مع الاقتراح القائل بأن الوظيفة الأنبوبية تحدد البيلة البروتينية [68].



الشكل (4): خزعة الكلى لتشخيص المتلازمة النفروزية.

3.6. الدراسات المخبرية Laboratory Studies:

1.3.6. وظيفة الكلى:

تعتبر الاختبارات المصلية لوظائف الكلى ضرورية. سيكون الكرياتينين في المصل ضمن المعدل الطبيعي في المتلازمة الكلوية غير المعقدة، مثل تلك التي تحدث في اعتلال الكلية البسيط. عند الأطفال، سيكون مستوى الكرياتينين في الدم أقل مما هو عليه عند البالغين. يبلغ مستوى الكرياتينين الطبيعي في مصل البالغين حوالي 1 ملغ / ديسيلتر، في حين أن مستوى الكرياتينين لدى الأطفال بعمر 5 سنوات سيكون حوالي 0.5 ملغ / ديسيلتر. تشير القيم الأعلى من ذلك عند الأطفال إلى انخفاض وظائف الكلى.

2.3.6. ألبومين المصل:

يكون مستوى ألبومين المصل منخفضًا بشكل شائع في المتلازمة الكلوية، حيث يكون أقل من المعدل الطبيعي الذي يتراوح بين 3.5–4.5 غرام/ديسيلتر.

في دراسة مركزية واحدة للمرضى الذين خضعوا لخزعة الكلى لعلاج البيلة البروتينية مجهولة السبب، وجد جوبتا وزملاؤه أن تواتر تصلب الكبيبات البؤري زاد إلى ثلاثة أرباع الحالات عندما كان لدى المرضى مستويات قريبة من الطبيعي من ألبومين المصل [69].

3.3.6. الدراسات المصلية:

بالنسبة للبالغين المصابين بالمتلازمة الكلوية، قد تكون اختبارات التهاب الكبد B وC وفيروس نقص المناعة البشرية وحتى الزهري مفيدة. قد تكون اختبارات مرض الذئبة، بما في ذلك الأجسام المضادة للنواة (ANA)، والأجسام المضادة للحمض النووي المزدوج (anti–dsDNA)، والأجسام المضادة، مفيدة.

لا تتم الإشارة إلى اختبار الأجسام المضادة السيتوبلازمية المضادة للعدلات (ANCA) في المتلازمة الكلوية النموذجية، لأن هذا الاختبار يرتبط بالتهاب كبيبات الكلى سريع التقدم، والذي يظهر بصورة سريعة بدلاً من المتلازمة الكلوية التي تحتاج بعض الوقت عادة[70] .

اختبارات العدوى السابقة بالعقديات، مثل مضاد الستربتوليسين O، لا يشار إليها عادة للمتلازمة الكلوية، لأن التهاب كبيبات الكلى بعد العدوى عادة ما يسبب التهاب الكلية بدلا من المتلازمة الكلوية.

4.3.6. مستقبل الفوسفوليباز A2:

مستقبل الفسفوليباز A2 (PLA2 R) هو مستقبل عبر الغشاء على سطح الخلية يتم التعبير عنه على سطح الخلايا القدمية. سبعون بالمائة من المرضى الذين يعانون من اعتلال الكلية الغشائي مجهول السبب لديهم أجسام مضادة ذاتية موجهة ضد PLA2 R. مستويات هذا الجسم المضاد لها علاقة قوية بنشاط المرض السريري، وبالتالي تساعد في مراقبة نشاط المرض وفعالية العلاج [71].

قد يشير غياب هذه الأجسام المضادة إلى اعتلال الكلية الغشائي الثانوي مثل اعتلال الكلية المرتبط بالسرطان. أثناء العلاج، تنخفض مستويات الأجسام المضادة عمومًا قبل شفاء البيلة البروتينية. بعد العلاج، يبقى حوالي نصف المرضى الذين تكون نتائجهم سلبية لـ PLA2R في حالة هجوع لمدة 5 سنوات، لكن الأشخاص الذين يظلون إيجابيين لـ PLA2R ينتكسون خلال عامين فقط. أدى استخدام اختبار الأجسام المضادة PLA2R إلى تغيير تشخيص وعلاج اعتلال الكلية الغشائي مجهول السبب.

4.6. الموجات فوق الصوتية Ultrasonography:

يُظهر المسح بالموجات فوق الصوتية ما إذا كان المريض لديه كليتين. قد يكون الأفراد الذين لديهم كلية واحدة عرضة للإصابة بتصلب الكبيبات البؤري. وجود كلية واحدة فقط هو أيضًا من الموانع النسبية لخزعة الكلى. يُظهر التصوير بالموجات فوق الصوتية أيضًا صدى الكلى. تتوافق زيادة صدى الكلى مع التليف داخل الكلى (أي مرض مزمن مع انخفاض وظائف الكلى).

5.6. الرنا الميكروي (miRNAs) في المتلازمة النفروزية:

جزيئات الرنا الميكروي (miRNAs) هي أحماض نووية ريبية (RNA) مفردة السلسلة غير مشفرة، يبلغ متوسط طولها 22 نوكليوتيداً، وهي تنظم الجينات الهدف في عمليات ما بعد النسخ [72]. في الثدييات، تم تحديد أكثر من ألف نوع مختلف من الرنا الميكروي، وتُفيد التقارير بأن جزيئات الرنا الميكروي تشارك في عمليات خلوية وجزيئية بيولوجية متعددة، بما في ذلك تكاثر الخلايا، والاستماتة (موت الخلايا المبرمج)، والتمايز الخلوي [73].

تم الإبلاغ عن أن جزيئات الرنا الميكروي تُفرز في السوائل البيولوجية، بما في ذلك المصل والبول. كما تُحمل جزيئات الرنا الميكروي في الحويصلات خارج الخلوية، بما في ذلك الإكسوسومات والحويصلات الدقيقة، والتي تنتقل إلى الخلايا المتلقية، حيث يتم تنظيم ترجمات الجينات كوسيلة للتواصل بين الخلايا. وقد تم الإبلاغ على نطاق واسع عن جزيئات الرنا الميكروي كواسمات حيوية واعدة للعديد من الأمراض. في الواقع، لقد ثبت أنها تشكل واسمات حيوية غير باضعة في أمراض متعددة تشمل السرطانات والأمراض الكلوية [74].

نظراً لأن جزيئات الرنا الميكروي قد ترتبط بشكل مباشر بإمراضية بعض أنواع المتلازمة النفروزية، فإن تحليل أنماط الرنا الميكروي لدى مرضى المتلازمة النفروزية لا يقتصر فقط على تشخيص الأمراض المحددة، بل يتعداه ليشمل فهم وتوضيح إمراضية المرض، وحتى إرساء علاجات جديدة. هناك أدلة متزايدة تدعم استخدام جزيئات الرنا الميكروي كواسمات حيوية جديدة وغير باضعة على شكل خزعة سائلة في المتلازمة النفروزية.

هناك عدة تقارير قامت بتحليل الرنا الميكروي (miRNAs) لدى مرضى المتلازمة النفروزية. قام لوه وزملاؤه بتحليل الرنا الميكروي في المصل والبول لدى أطفال مصابين بالمتلازمة النفروزية مجهولة السبب، وأشاروا إلى ارتفاع مستويات كل من miR-30a-5p وmiR-151-3p وmiR-150 وmiR-191 وmiR-19b في المصل، بالإضافة إلى miR-30a-5p في البول لدى مرضى المتلازمة النفروزية مقارنةً بالشواهد الأصحاء [75]. كما قام زانغ وزملاؤه بتحليل عينات من أطفال مصابين بالمتلازمة النفروزية وأفادوا بارتفاع مستويات miR-17-5p في الدم المحيطي لدى الأطفال المصابين مقارنةً بالشواهد الأصحاء [76].

قام تشن وزملاؤه بتحليل عينات بول من أطفال مصابين بالمتلازمة النفروزية باستخدام تقنية تسلسل الإيلومينا عالي الإنتاجية، وأفادوا بأن مستويات miR-194-5p وmiR-146b-5p وmiR-378a-3p وmiR-23b-3p وmiR-30a-5p في البول كانت أعلى مقارنةً بشواهد أصحاء مطابقين للعمر والجنس، وأن هذه الجزيئات من الرنا الميكروي انخفضت خلال فترة الهدأة السريرية [77].

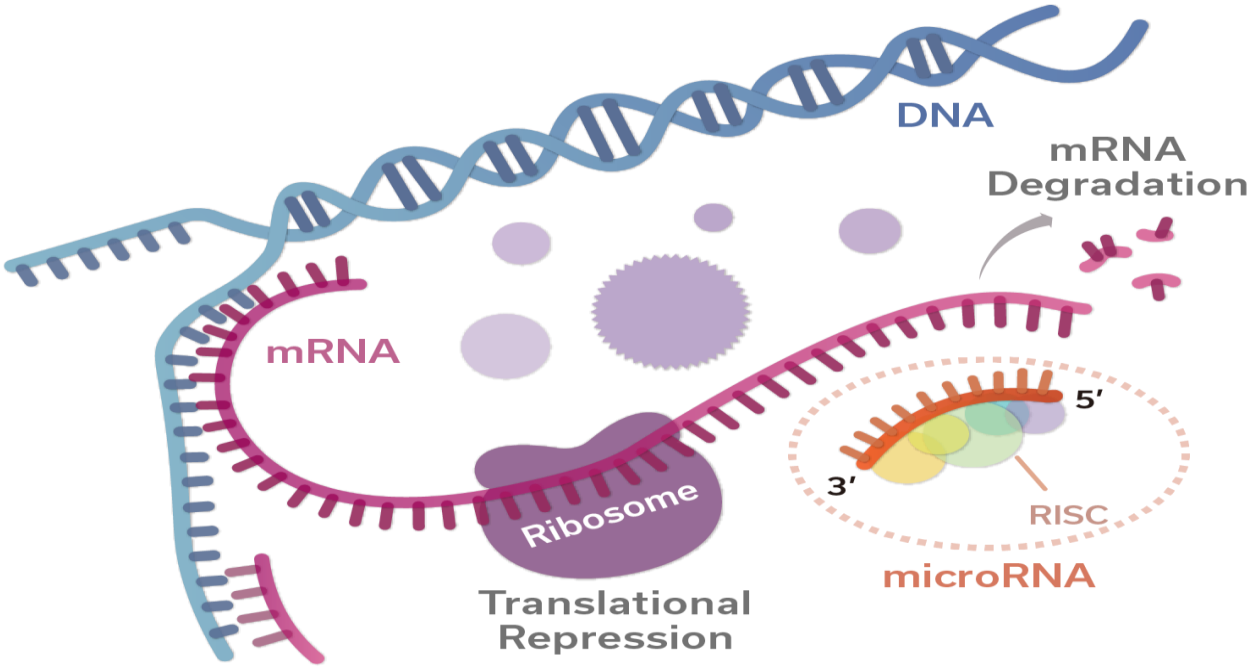
كما أشار الباحثون أنفسهم إلى أن مستويات miR-194-5p وmiR-23b-3p في البول كانت مرتبطة إيجابياً بمستويات البروتين البولي، واقترحوا أن miR-194-5p وmiR-23b-3p في البول يمكن أن تكون واسمات حيوية محتملة لتشخيص ومتابعة مرضى المتلازمة النفروزية.

أفاد وانغ وزملاؤه بأن مستويات miR-503 في المصل لدى الأطفال المصابين بالمتلازمة النفروزية، والمقاسة بواسطة تفاعل البوليميراز المتسلسل الكمي (qPCR)، كانت أقل منها لدى الشواهد الأصحاء [78]. وقد استخدموا خلايا المِسْراق لاستكشاف تأثير miR-503، وأشاروا إلى أن miR-503 قد يُساهم في التكاثر الشاذ من خلال استهداف السيكلين E، والذي وُجِد أنه هدف لـ miR-503.

بالإضافة إلى تحليل السوائل البيولوجية، فقد تم استخدام الأنسجة الكلوية أيضاً لتحليل جزيئات الرنا الميكروي. قام لو وزملاؤه بتحليل أنسجة كلوية من أطفال مصابين بالمتلازمة النفروزية من أنماط فرعية مختلفة، وأشاروا إلى أن مستويات miR-191 كانت أعلى ومستويات miR-151-3p كانت أقل في جميع الأنماط الفرعية للمتلازمة النفروزية مقارنةً بالشواهد [79]؛ وهذا يُمثل اتجاهاً مختلفاً عن الزيادة الملحوظة في مستويات كل من miR-191 وmiR-151-3p عند تحليل المصل. قد تعود هذه الاختلافات إلى اختلاف الآليات التنظيمية بين التعبير النسيجي والإفراز في الدم أو البول.

في دراسة على البالغين، قام وانغ وزملاؤه بتحليل الراسب البولي لدى مرضى مصابين بالمتلازمة النفروزية الناجمة عن اعتلال الكلية السكري (DN)، والمتلازمة النفروزية قليلة التبدلات (MCNS)، وتصلب الكُبَيْبات القطاعي البؤري (FSGS)، واعتلال الكلية الغشائي (MGN)، وأفادوا بأن مستويات miR-638 البولي لدى مرضى المتلازمة النفروزية كانت أقل منها لدى الشواهد غير المصابين بالمتلازمة النفروزية، وأن مستويات miR-29a وmiR-192 وmiR-200c البولية كانت مختلفة اختلافاً ذا دلالة إحصائية بين المجموعات التشخيصية [80].

بالإضافة إلى ذلك، كانت مستويات miR−30a في المصل لدى مرضى المتلازمة النفروزية المقاومين للعلاج أعلى منها لدى مرضى المتلازمة النفروزية الحساسين للعلاج، مما يشير إلى إمكانية استخدام مستويات miR−30a للتمييز بين الأنماط الفرعية المرضية أو التنبؤ بإنذار المرض. كما أشار تقرير آخر باستخدام qPCR إلى ارتفاع مستويات miR−181a في المصل لدى مرضى المتلازمة النفروزية مقارنةً بالشواهد الأصحاء [81].

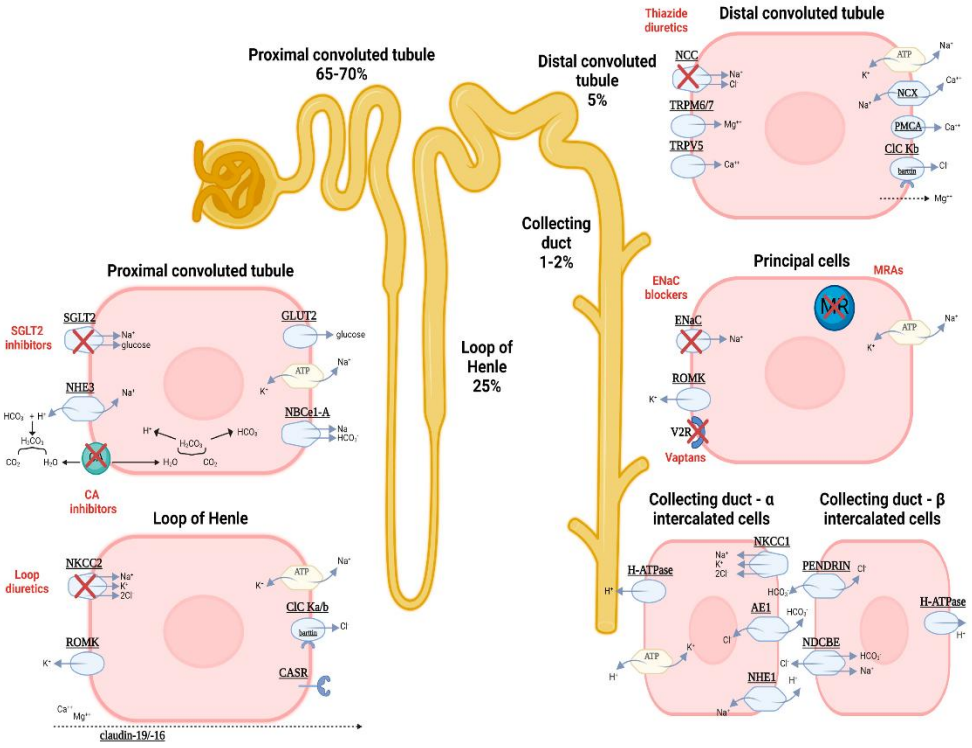


الشكل (5): جزيئات الرنا الميكروي.

7. تدبير وعلاج المتلازمة النفروزية:

1.7. المدرات البولية:

تُعد المدرات البولية أساسية لتخفيف فرط حجم الدم، ولكن حتى الآن، لا توجد إرشادات توجيهية للعلاج بالمدرات للوذمة النفروزية. تشمل المدرات البولية عدة أصناف، وتُعد آليات عملها، وحركيتها الدوائية، واستطباباتها، وآثارها الضارة عوامل حاسمة في اختيار العلاج.



الشكل (6): أنواع مدرات البول وآلية عملها في مواقع مختلفة في الأنابيب الكلوية.

1.1.7. مدرات العروة (Loop Diuretics):

نظراً لفعاليتها العالية (حيث تزيد من إفراغ الصوديوم بنسبة تصل إلى 25% من إجمالي الصوديوم المُرشَّح) ولمأمونية استخدامها، تُعد مدرات العروة عادةً الخيار العلاجي الأول لفرط حجم الدم. يُعتبر الفوروسيميد أكثر مدرات العروة استخداماً. وعلى الرغم من أن التوافر الحيوي له عن طريق الفم متغير وأن عمر النصف له قصير، إلا أن الفوروسيميد متوفر بدرجة أكبر بكثير من مدرات العروة الأخرى (مثل التورسيميد).

تشمل الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً للفوروسيميد: نقص بوتاسيوم الدم، والقلاء الاستقلابي مفرط كلوريد الدم، وفرط حمض يوريك الدم، ونقص أو فرط صوديوم الدم، وزيادة خطر تشكل الحصيات بسبب فرط كالسيوم البول. يمكن أن تُسبب الجرعات العالية من الفوروسيميد أو استخدام الفوروسيميد بالمشاركة مع الأمينوغليكوزيدات سمية أذنية [82].

2.1.7. المدرات الثيازيدية (Thiazide Diuretics):

الصنف الثاني الأكثر استخداماً من المدرات البولية هو المدرات الثيازيدية أو المدرات الشبيهة بالثيازيد. تُصنف هذه الأدوية كأدوية متوسطة الفعالية لأنها تثبط إعادة امتصاص 5–6% فقط من صوديوم اللمعة في النبيب الملتوي القاصي. ومن العوامل السريرية واسعة الاستخدام الهيدروكلوروثيازيد والإندابامايد، وهما من المدرات الشبيهة بالثيازيد. ومع ذلك، فإن الخيار المفضل هو الميتولازون، وهو مدر شبيه بالثيازيد طويل المفعول.

غالباً ما تُستخدم الثيازيدات لعلاج ارتفاع ضغط الدم لدى المرضى المصابين أو غير المصابين بالقصور الكلوي المزمن (CKD)، حتى لدى أولئك الذين في المراحل المتقدمة من القصور الكلوي المزمن، كما هو الحال مع كلورتاليدون. تتشابه الآثار الجانبية للمدرات الثيازيدية مع تلك الخاصة بمدرات العروة، باستثناء وجود خطر أكبر للإصابة بنقص صوديوم الدم، ونقص بوتاسيوم الدم، ونقص مغنيزيوم الدم مع الثيازيدات. بالمقارنة مع مدرات العروة، تُخفض الثيازيدات مستويات كالسيوم البول، وبالتالي يكون لها تأثير واقٍ ضد حصيات الكلى. ترفع هذه الأدوية مستوى حمض يوريك المصل، ويمكن أن تزيد أيضاً من خطر متلازمة انحلال الورم لدى المرضى المصابين بالخباثات [83].

3.1.7. المدرات الحافظة للبوتاسيوم:

يمكن تصنيف هذه المدرات إلى حاصرات قناة الصوديوم الظهارية (ENaC–blockers) أو مضادات مستقبلات القشرانيات المعدنية، وهي مدرات ضعيفة تثبط أقل من 2% من إجمالي حمل الصوديوم المُرشَّح. تُستخدم هذه الأدوية في الغالب لتأثيرها الحافظ للبوتاسيوم، ولدى المرضى الذين يعانون من فرط الألدوستيرونية الأولي أو الثانوي.

تُستخدم مضادات مستقبلات القشرانيات المعدنية أو مضادات الألدوستيرون (مثل سبيرونولاكتون وإبليرينون) بشكل رئيسي للمرضى المصابين بارتفاع ضغط الدم المقاوم، والقصور القلبي، و/أو القصور الكلوي المزمن (CKD). هذه الأدوية قادرة على إنقاص البِيلَة البروتينية، والالتهاب، والتليف، وقد ارتبطت بخفض الحوادث القلبية الوعائية [84].

أظهر أحدث هذه الأدوية، وهو فينيرينون، وهو مضاد غير ستيرويدي لمستقبلات القشرانيات المعدنية، تأثيراً واقياً قلبياً كلوياً هاماً في تجربتين سريريتين: FIDELIO–DKD وFIGARO–DKD. وقد تمت الموافقة على فينيرينون مؤخراً لعلاج المرضى المصابين بالقصور الكلوي المزمن والداء السكري من النمط الثاني [85]. الأثر الجانبي الرئيسي للفينيرينون هو فرط بوتاسيوم الدم.

4.1.7. مثبطات الأنهيدراز الكربونية:

تُقلل هذه المدرات من إعادة امتصاص الصوديوم والماء في النبيب الملتوي الداني، إلا أن معظم الصوديوم والماء يُعاد امتصاصهما لاحقاً في النبيب القاصي. وبالتالي، فإن هذه العوامل ليست مدرات فعالة. ونظراً لقدرتها على تثبيط إفراز الحمض، يمكن استخدام هذه المركبات لدى المرضى المصابين بالقلاء الاستقلابي الثانوي الناجم عن استعمال مدرات أخرى.

تُستخدم مثبطات الأنهيدراز الكربونية في الغالب كأدوية مضادة للزرق (الغلوكوما) حيث تثبط تشكيل الخلط المائي في العينين. يُعد نقص بوتاسيوم الدم والحماض الاستقلابي من الآثار الجانبية الشائعة. كما يمكن أن تُسبب فرط كالسيوم البول، مما يُهيئ لتشكل حصيات الكلى الكلسية [86]. أظهرت تجارب سريرية معشاة حديثة فائدة الأسيتازولاميد في حالات فرط حجم الدم المرافقة لقصور القلب الحاد والمتلازمة النفروزية، لكن لا تزال هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات.

5.1.7. مضادات مستقبلات الفازوبرسين (Vaptans):

تُعرف هذه المركبات أيضاً باسم مدرات الماء (Aquaretics)، وهي قادرة على زيادة تصفية الماء الحُر. تمت الموافقة على كل من تولفابتان، وهو مضاد انتقائي فموي لمستقبلات V2 للفازوبرسين الأرجينيني (AVP)، وكونيفابتان، وهو مضاد غير انتقائي لمستقبلات V1a/V2 متوفر عن طريق الوريد، من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) لعلاج نقص صوديوم الدم مفرط الحجم في قصور القلب الاحتقاني، ونقص صوديوم الدم سواء الحجم في متلازمة الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد لإدرار البول (SIADH).

فشلت نتائج تجربة EVEREST في إثبات تفوق التولفابتان من حيث النقاط النهائية السريرية طويلة الأمد، إلا أن المرضى أظهروا حالة حجمية أفضل. تنصح إدارة الغذاء والدواء الأمريكية الأطباء بشدة بعدم استخدام التولفابتان لمدة تزيد عن 30 يوماً، وكذلك عدم استخدامه للمرضى المصابين بالتشمع الكبدي، باستثناء المرضى الذين يعانون من الداء الكبدي في المرحلة النهائية وينتظرون زراعة الكبد [87]. قد تكون هذه الأدوية خيارات محتملة لعلاج الوذمة النفروزية نظراً لآلية عملها. وخلاصة القول، إن مضادات الفازوبرسين الأرجينيني ليست متوفرة على نطاق واسع وترتبط بتكاليف مرتفعة [88].

2.7. علاج المتلازمة الكلوية عند الأطفال:

بالنسبة للأطفال الذين يعانون من المتلازمة الكلوية مجهولة السبب، فإن الكورتيكوستيرويدات هي الدعامة الأساسية للعلاج. غالبًا ما تستخدم العوامل المثبطة للمناعة (على سبيل المثال، سيكلوفوسفاميد، ميكوفينولات موفيتيل [MMF]، مثبطات الكالسينيورين، الليفاميزول) في الأطفال الذين يعانون من المتلازمة الكلوية المعتمدة على الستيروئيدات أو في حال الانتكاسات المتكررة.

بالنسبة للمتلازمة الكلوية المقاومة للستيرويد، فإن مثبطات الكالسينيورين هي الخيار الرئيسي؛ يمكن علاج الأطفال الذين لا يستجيبون للعلاج السابق باستخدام عوامل مثل MMF أو الكورتيكوستيرويدات الوريدية مطولة التأثير و/أو عالية الجرعة [91–89]. أثبت الريتوكسيماب، وهو جسم مضاد ضد الخلايا البائية، أنه عامل فعال للحفاظ على الستيروئيدات في الأطفال الذين يعانون من المتلازمة الكلوية مجهولة السبب المعتمدة على الستيروئيد.

ومع ذلك، فإن الأطفال الذين يعتمدون على كل من الستيرويدات ومثبطات الكالسينيورين هم أقل عرضة لتحقيق الشفاء مقارنة مع الريتوكسيماب [92]. يمكن أيضًا استخدام الريتوكسيماب في الأطفال الذين يعانون من مرض مقاوم للستيروئيدات. ظهرت فوائد الريتوكسيماب في علاج المتلازمة الكلوية في دراسة أجريت على 10 أطفال و20 شخصًا بالغًا يعانون من المرض الكلوي مع الحد الأدنى من التغيير/التهاب كبيبات الكلى التكاثري أو تصلب كبيبات الكلى البؤري الذين عانوا من تكرار المرض مرتين أو أكثر خلال العام السابق وكانوا في حالة هجوع ناجمة عن الستيروئيد لمدة 10 سنوات.

بعد سنة واحدة من تلقي جرعة أو جرعتين من الريتوكسيماب، كان جميع المرضى في حالة هجوع: 18 تم ايقاف اعطائهم الستيروئيدات بشكل كامل و15 لم ينتكسوا أبدًا. بالإضافة إلى ذلك، أوقف ريتوكسيماب عجز النمو المرتبط بالمرض لدى الأطفال [93]. قام ماكستيد وزملاؤه بمقارنة 7 أنظمة جرعات مختلفة من الريتوكسيماب – من 1 إلى 4 جرعات من 375 إلى 750 ملغ / م2 – في 60 طفلاً يعانون من المتلازمة الكلوية متكررة الانتكاس والحساسة للستيروئيدات. لم يكن احتمال الانتكاس عند 12 شهرًا أو وقت إعادة تكوين الخلايا البائية مختلفًا بشكل كبير عند الأطفال الذين تلقوا جرعة واحدة قدرها 375 ملغ/م2 مقارنة بالأطفال الذين عولجوا بجرعة أعلى [94].

في الأطفال الذين يعانون من متلازمة كلوية ولديهم تاريخ من مقاومة الستيروئاتيد والذين يستجيبون للريكسوبيماب، أفاد أوكوتسو وزملاؤه أن العلاج الإضافي بالريتوكسيماب عند استعادة الخلايا البائية يمكن أن يحافظ على هجوع طويل الأمد للمرض. كانت نسبة البقاء على قيد الحياة الخالية من الانتكاس بنسبة 50٪ بعد تعافي الخلايا البائية 954 يومًا في المجموعة التي تلقت ريتوكسيماب، مقارنة ب 205.5 يومًا في المرضى الذين لم يتناولوا الدواء [95].

أفادت دراسة للسلامة على المدى الطويل عند إعطاء دورات متعددة من الريتوكسيماب ل 346 طفلاً يعانون من المتلازمة الكلوية الانتكاسية المتكررة أن الأحداث الضائرة الأكثر شيوعًا كانت نقص غاما غلوبولين الدم (50.9٪)، والعدوى (4.5٪)، وقلة العدلات (3.7٪). لم تكن هناك زيادة في الآثار الضارة التي لوحظت مع زيادة دورات العلاج أو بسبب تراكم الجرعات. فقط 78 من أصل 353 حالة من نقص غاما غلوبولين الدم كانت ذات أهمية سريرية.

كانت عوامل الخطر لنقص غاما غلوبولين الدم الأكثر شدة هي السن الأصغر عند الإصابة بالاضطراب وعند العلاج بالريتوكسيماب لأول مرة، ووجود تاريخ لمقاومة الستيروئيدات [96]. اختبرت دراسة تجريبية أجراها بوناني وزملاؤه الجسم المضاد الوحيد النسيلة لـ CD20 الجديد المسمى الأوفاتومومab في أربعة أطفال يعانون من بيلة بروتينية مستمرة، شهد المريضان اللذان يتمتعان بوظيفة كلى طبيعية تراجعًا في البيلة البروتينية – وهي عابرة لدى مريض ومستمرة لدى مريض آخر – في حين فشل الطفلان المصابان بضعف وظائف الكلى في الاستجابة للعلاج.

استخدمت هذه الدراسة نظام حقن أوفاتوموماب بجرعة منخفضة (300+700 ملغ/1.73 م2 بفاصل أسبوعين)؛ يقترح المؤلفون اختبار ما إذا كانت الجرعات الأعلى من الأوفاتوموماب قد تكون فعالة في المرضى الذين يعانون من اختلال كلوي [97] .وفي دراسة استرجاعية أجريت على 64 طفلاً مصابًا بالمتلازمة الكلوية المعتمدة على الستيروئيد و18 طفلًا مصابًا بالمتلازمة الكلوية المقاومة للستيروئيد، أدى العلاج باستخدام السيكلوسبورين وحده أو السيكلوسبورين بالإضافة إلى MMF إلى شفاء 14 من أصل 18 مريضًا مقاومين للستيروئيد (ثمانية مع السيكلوسبورين وستة معالعلاج المركب).

في المجموعة المعتمدة على الستيروئيد، لم يتلق 15 مريضًا (23%) أي دواء، وكان السيكلوسبورين فعالاً في 31 من 38 مريضاً (82%)، وكان MMF فعالاً في جميع المرضى الذين لم ينجح علاج السيكلوسبورين لديهم [98]. خلصت مراجعة كوكرين لأنظمة الكورتيكوستيرويد لدى الأطفال الذين يعانون من المتلازمة الكلوية الحساسة للستيروئيد إلى أن استمرار البريدنيزون لأكثر من شهرين أو ثلاثة أشهر بعد النوبة الأولية لا يقدم أي فائدة.

بالإضافة إلى ذلك، على الرغم من أن الكورتيكوستيرويدات تُعطى عادة كل يومين في هذا الوضع، فإن التحول إلى الجرعات اليومية في حال عدوى الجهاز التنفسي العلوي أو العدوى الفيروسية يقلل من خطر الانتكاس [99]. ومع ذلك، فقد أفادت تجربة سريرية عشوائية مزدوجة التعمية ومضبوطة بالعلاج الوهمي أجريت على 365 طفلاً مصابًا بالمتلازمة الكلوية الحساسة للستيرويدات، أن تناول جرعة منخفضة من البريدنيزولون يوميًا لمدة 6 أيام في وقت الإصابة بعدوى الجهاز التنفسي العلوي لم يكن له أي تأثير على خطر الإصابة بالعدوى.

كان عدد المرضى الذين يعانون من الانتكاس المرتبط بعدوى الجهاز التنفسي العلوي 56 من 131 (42.7%) في المجموعة التي تم إعطاؤها البريدنيزولون و58 من 131 (44.3%) في مجموعة العلاج الوهمي [101,100]. غالبًا ما يتم علاج المتلازمة الكلوية الخلقية (على سبيل المثال، الناتجة عن الطفرات في NPHS أو WT1) عن طريق استئصال الكلية الثنائي يليه غسيل الكلى وزرعها. ومع ذلك، أفاد دوفيك وزملاؤه أن العلاج الفردي التدريجي مع الإدارة المحافظة لفترة طويلة قد يكون فعالًا أيضًا [102]. قدمت الشبكة المرجعية الأوروبية لأمراض الكلى (ERKNet) والجمعية الأوروبية لأمراض كلى الأطفال (ESPN) توصيات متفق عليها لعلاج المتلازمة الكلوية الخلقية [103].

هناك حاجة إلى مدرات البول، يساعد فوروسيميد (1 ملغ / كغ / يوم) وسبيرونولاكتون (2 ملغ / كجم / يوم) عندما يكون احتباس السوائل شديدًا، بشرط عدم وجود علامات واضحة على إصابة الكلى الحادة أو تقلص الحجم. يكون تحقيق إدرار البول أمرًا صعبًا عندما يكون مستوى الألبومين في مصل المريض أقل من 1.5 غرام / ديسيلتر. يمكن إعطاء الألبومين بجرعة 1 غرام/كغ عن طريق الوريد (IV)، يليه فوروسيميد وريدي.

يعتمد استخدام هذا النهج على فرضية أن رفع مستوى ألبومين المصل سوف "يسحب" السائل من خارج الأوعية الدموية إلى الفضاء داخل الأوعية الدموية. قد يزيد الألبومين أيضًا من وصول مدر البول إلى الكليتين عن طريق الحفاظ على الفوروسيميد داخل الفضاء الوعائي، مما يقلل من استقلابه وتسهيل إفرازه في التجويف الأنبوبي.

قد تحدث مضاعفات لاستخدام الألبومين الوريدي، بما في ذلك الوذمة الرئوية. بالإضافة إلى ذلك، تشير بعض الأدلة إلى أن إعطاء الألبومين قد يؤخر الاستجابة للستيروئيدات وقد يؤدي إلى انتكاسات أكثر تواتراً، ربما عن طريق التسبب في تلف ظهاري كبيبي شديد. تظل إزالة السوائل وفقدان الوزن إجراءات عابرة ما لم يتم علاج البيلة البروتينية. للوقاية من العدوى، يمكن وصف البنسلين عن طريق الفم للأطفال الذين يعانون من الوذمة. يجب إجراء بزل البطن إذا ظهرت على المريض علامات التهاب الصفاق، ويجب علاج أي عدوى بكتيرية على الفور. يجب أن يحصل المريض المصاب بجدري الماء على علاج الجلوبيولين المناعي إذا تعرض لجدري الماء، ويجب إعطاء الأسيكلوفير إذا أصيب المريض بجدري الماء. اعتمادا على سبب المتلازمة الكلوية، قد يحتاج المريض إلى استشارة متخصصة. على سبيل المثال، سيستفيد الشخص المصاب بالتهاب الكلية الذئبي من الاستشارة الروماتيزمية.

3.7. علاج المتلازمة الكلوية عند البالغين:

يختلف العلاج حسب المسببات المرضية، كما يلي:

- يجب أن يستجيب اعتلال الكلية المتغير عند البالغين للبريدنيزون [104].
- في التهاب الكلية الذئبي، يجب أن يؤدي البريدنيزون مع سيكلوفوسفاميد أو ميكوفينولات موفيتيل إلى حدوث الشفاء.
- يجب أن يتحسن الداء النشواني الثانوي المصاحب للمتلازمة الكلوية مع العلاج المضاد للالتهابات.

في اعتلال الكلية الغشائي، يمكن استخدام حاصرات الأنجيوتنسين من أجل العلاج ولكن دون كبت المناعة خلال الأشهر الستة الأولى في المرضى المعرضين لخطر منخفض لتطور المتلازمة (أي الأشخاص الذين لديهم مستوى كرياتينين في المصل <1.5 ملغ / ديسيلتر وأقل من 4 غرام من البيلة البروتينية يوميًا).

المرضى الذين يعانون من قصور الكلى (مستوى الكرياتينين في الدم> 1.5 ملغ / ديسيلتر) أو الأشخاص الذين لديهم كميات أعلى من بروتين البول معرضون لخطر فقدان وظائف الكلى ويجب أن يتلقوا علاجًا مثبطًا للمناعة [105]. وهذا يشمل الأنظمة التي تجمع بين بريدنيزون مع سيكلوفوسفاميد أو كلورامبيوسيل. لا يفيد الميكوفينولات موفيتيل في علاج اعتلال الكلية الغشائي.

الريتوكسيماب فعال في علاج اعتلال الكلية الغشائي لدى البالغين. في تجربة MENTOR العشوائية، التي قارنت الريتوكسيماب مع السيكلوسبورين في 130 مريضًا يعانون من اعتلال الكلية الغشائي والمتلازمة الكلوية والذين كانوا يتلقون حاصرات الأنجيوتنسين لمدة 3 أشهر على الأقل، أثبت الريتوكسيماب أنه يملك كفاءة عالية.

بعد 12 شهرًا، حصل 39 من 65 مريضًا (60%) في مجموعة الريتوكسيماب و34 من 65 (52%) في مجموعة السيكلوسبورين على شفاء كامل أو جزئي؛ وبعد 24 شهرًا، لم يتغير معدل التعافي في مجموعة الريتوكسيماب ولكنه انخفض إلى 20% (13 من 65 مريضًا) في مجموعة السيكلوسبورين [106].

4.7. استخدام الخلايا الجذعية الوسيطة (MSCs) لعلاج المتلازمة النفروزية:

تشير دراسات سريرية جديدة إلى أن العلاج بالخلايا الجذعية الوسيطة (MSC) يمكن أن يُحدث تأثيرات سريرية إيجابية، يُحتمل أن تكون عن طريق التعديل المناعي، لدى المرضى المصابين بالمتلازمة النفروزية. وتُوحي هذه التجارب بأن العلاج آمن، إلا أن التفاعلات الضارة التي ظهرت تُبرز الحاجة إلى فحص مصدر الخلايا الجذعية الوسيطة وخصائصها الوظيفية عن كثب.

تقدم الخلايا الجذعية الوسيطة (MSCs) فوائد علاجية متنوعة، تنبع من خصائصها المحفزة لتولد الأوعية، والمضادة للالتهاب، والمُرممة للأنسجة، والمُعدِّلة للمناعة، والتي تتم بوساطة آليات نظير صماوية، أو صماوية، أو ذاتية [107].

حالياً، توجد 11 تجربة مسجلة في موقع ClinicalTrials.gov تستكشف الإمكانات العلاجية للخلايا الجذعية الوسيطة لدى مرضى المتلازمة النفروزية ومن المُشجع أن تجربتين حديثتين من المرحلة الأولى [108] تقدم كل منهما رؤى أولية حول سلامة العلاج بالخلايا الجذعية الوسيطة، مما يعزز الثقة في العلاجات الكلوية القائمة على الخلايا.

في المتلازمة النفروزية، تُعد الستيروئيدات الخيار العلاجي الأول، لكن آثارها الجانبية يمكن أن تُؤثر سلباً على جودة حياة المرضى وتزيد من خطر العدوى. تُظهر بيانات جديدة أن الخلايا الجذعية الوسيطة ذاتية المنشأ المشتقة من نقي العظم (BM–MSCs) قد قللت بشكل آمن من النكسات لدى الأطفال المصابين بالمتلازمة النفروزية الشديدة المعتمدة على الستيروئيدات [109]. بالإضافة لذلك، كان للعلاج بالخلايا الجذعية الوسيطة تأثيرات مفيدة مُعدِّلة للمناعة، بما في ذلك انخفاض في الخلايا البائية الإيجابية لـ CD19+ والخلايا البائية الناضجة، وزيادة في الخلايا التائية التنظيمية (Tregs)، والتي بلغت ذروتها عند 3–6 أشهر ثم تراجعت تدريجياً بعد ذلك. يُوحي هذا التأثير العابر بأن التسريب المتكرر للخلايا الجذعية الوسيطة قد يكون ضرورياً للإبقاء على فوائدها العلاجية.

يبدو أن العمر يُعد عاملاً حاسماً يؤثر على وظائف الخلايا الجذعية الوسيطة مثل القدرة التكاثرية أو التجديدية، وقد تكون الخلايا الجذعية الوسيطة المأخوذة من متبرعين أطفال أكثر قوة وظيفياً من تلك المأخوذة من البالغين. كما قد تُعدل الاختلافات في الحالة المناعية للمتلقي والأنماط المرضية الكلوية من فعالية العلاج بالخلايا الجذعية الوسيطة[110] .

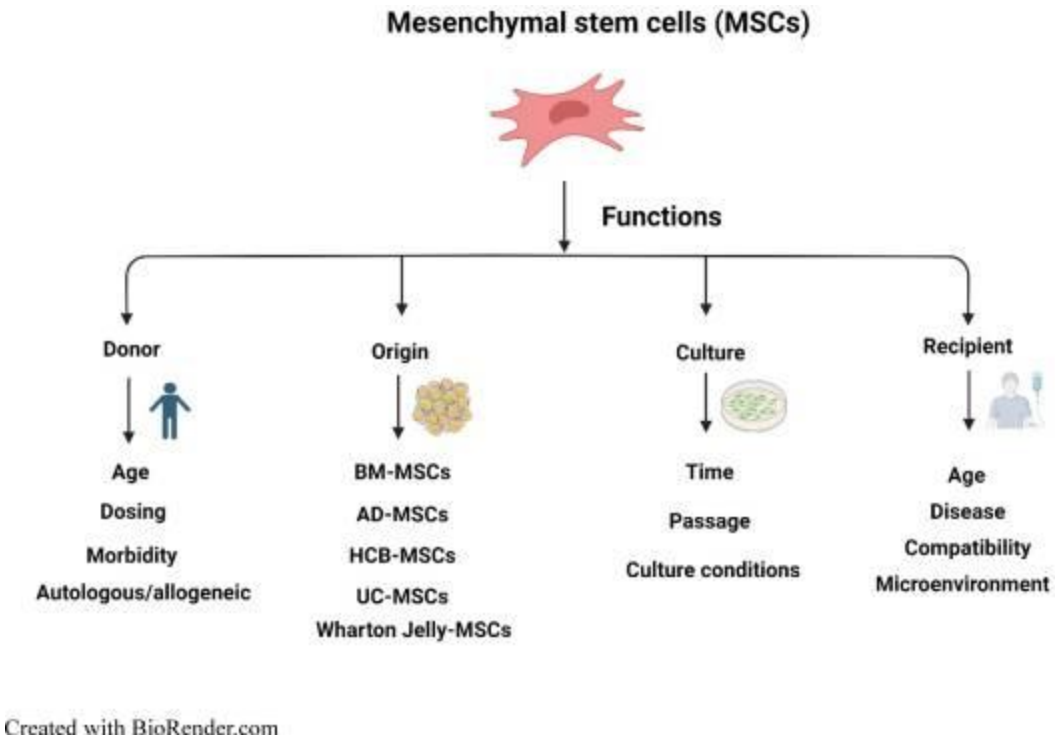
ذكرت دراسة أخرى أن الخلايا الجذعية الوسيطة المشتقة من دم الحبل السري، والتي أُعطيت على شكل ثلاث دفعات وريدية بجرعة 1.5×10^6 خلية/كغ، كانت آمنة لعلاج المتلازمة النفروزية متعددة المقاومة للأدوية. ولاحظ الباحثون هدأة جزئية أو كاملة للمرض، لكن العلاج في هذه الحالة المرضية لم يؤثر بشكل ملحوظ على البِيلَة البروتينية الكلية أو تعداد الخلايا التائية التنظيمية (Tregs) [111]، وربما يُعزى ذلك إلى تعقيد المتلازمة النفروزية متعددة المقاومة للأدوية.

لقد أعادت تقارير التجارب السريرية الجديدة هذه إيقاد الاهتمام بتأثير مصدر الخلايا الجذعية الوسيطة (ذاتية المنشأ مقابل خيفية المنشأ) على نتائج العلاج. في المختبر، تحتفظ الخلايا الجذعية الوسيطة المشتقة من مرضى المتلازمة النفروزية مجهولة السبب (INS) بقدرتها التكاثرية، ونمطها الظاهري المناعي، وقدرتها على التمايز. بالإضافة لذلك، يمكن لهذه الخلايا تثبيط تكاثر الخلايا التائية والبائية، مع حماية الخلايا الرِّجلاء المتضررة [112]. وبالفعل، فقد منح زرع الخلايا الجذعية الوسيطة ذاتية المنشأ مزايا مناعية واعدة.

ومع ذلك، فإن تكثير الخلايا الجذعية الوسيطة ذاتية المنشأ يستغرق وقتاً طويلاً ويصعب إنجازه في الوقت المناسب. بالإضافة إلى ذلك، في بعض الحالات، قد تؤدي التغيرات المتأصلة في خصائص الخلايا الجذعية الوسيطة ذاتية المنشأ، وخاصة تلك المأخوذة من أفراد أكبر سناً، إلى إضعاف وظائفها والحد من تطبيقاتها السريرية.

على النقيض من ذلك، تخضع الخلايا الجذعية الوسيطة خيفية المنشأ لعمليات تحرٍّ واختبار صارمة لضمان كونها خلايا متبرعة مناسبة لعدة متلقين. ومع ذلك، وعلى الرغم من إظهارها لقدرة مناعية منخفضة في المختبر، إلا أن الخلايا الجذعية الوسيطة خيفية المنشأ قد لا تكون صامتة مناعياً بالكامل ويمكنها أن تُحفز التعرف المناعي [113]. على سبيل المثال، تُعد الخلايا الجذعية الوسيطة المستمدة من هلام وارتون (Wharton Jelly–MSCs) واعدة بسبب انخفاض تعبيرها عن معقد التوافق النسيجي الرئيسي من الصنف الثاني (MHC class–II) وخصائصها التنظيمية المناعية الممتازة [114].

تتقدم التجارب السريرية للعلاج بالخلايا الجذعية الوسيطة (MSC) لعلاج المتلازمة النفروزية عبر المرحلتين الأولى والثانية، مما يتيح فرصاً وتحديات على حد سواء. إن التقييم الدقيق للخصائص الخلوية، والجمع الشامل للقصة المرضية للمريض، وفترات المتابعة الممتدة، والاختيار الحذر لمجموعات الدراسة قد تُسفر عن بيانات يمكن أن تُوجه عملية اختيار المرضى الذين قد يستفيدون من العلاج بالخلايا الجذعية الوسيطة.



الشكل (7): العوامل المؤثرة في وظائف الخلايا الجذعية الوسيطة (MSCs).

8. دور النظام الغذائي في علاج المتلازمة الكلوية:

1.8. توازن السوائل:

يعاني مرضى المتلازمة النفروزية (NS) من احتباس السوائل والوذمة، مما يؤدي إلى اختلال عام في توازن الماء في الجسم. ومع ذلك، لا يُنصح عادةً بتقييد السوائل لعلاج الوذمة، لأنه قد يُسبب انخفاض ضغط الدم وأذية كلوية حادة (AKI)، مما يفاقم نضوب الحجم داخل الأوعية والتجفاف [115]. لكن يمكن نصح المريض بتقييد معتدل للسوائل بحذر في حالات مختارة، مثل المرضى الذين يُصابون بنقص صوديوم الدم الشديد، أو الاستسقاء العام، أو القصور الكلوي قليل البول [116].

يتطلب تدبير الوذمة في المتلازمة النفروزية أولاً تقييم حالة سواء الحجم لدى المريض. في حال كان الحجم داخل الأوعية طبيعياً، ينبغي علاج الوذمة المعتدلة فقط بنظام غذائي قليل الملح، دون تقييد للسوائل. أما الوذمة الشديدة فتتطلب تقييد السوائل مع مدرات العروة في المستشفى.

وفي حال انخفاض الحجم داخل الأوعية مع ضغط دم طبيعي، ينبغي إعطاء الألبومين وريدياً، يليه الفوروسيميد بمجرد استعادة سواء الحجم. كما ينبغي علاج الصدمة ناقصة حجم الدم وفق إرشادات الإنعاش النوعية [117]. ينبغي احتساب جميع الأطعمة التي تكون سائلة في درجة حرارة الغرفة، مثل الحليب والعصير واللبن (الزبادي) والمثلجات والحساء وغيرها، عند تقييم مدخول السوائل. ويمكن تطبيق بعض الاستراتيجيات للتحكم بمدخول السوائل لدى الأطفال، مثل استخدام كؤوس صغيرة مملوءة لتبدو وكأنها تحتوي على كمية أكبر من السائل، وتجنب الأطعمة المالحة التي تزيد من العطش، وتقديم قطع الفاكهة المجمدة أو العلكة (اللبان) لإطفاء العطش، وتجنب البيئة الحارة.

2.8. تناول المغذيات الكبرى:

1.2.8. الكربوهيدرات:

على الرغم من أن الستيروئيدات تُشكل حجر الزاوية في علاج المتلازمة النفروزية، إلا أن استخدامها المطول والمتكرر قد يؤدي إلى آثار ضارة كبيرة، مثل فرط سكر الدم ومقاومة الأنسولين [118]. كما يمكن أن تسبب الستيروئيدات زيادة الوزن، ومن ثم السمنة، بسبب تغيرات سلوكية تشمل زيادة الشهية. تؤثر السمنة على جودة حياة المرضى وقد تؤثر بشكل خطير على الصحة النفسية والعلاقات الاجتماعية في المستقبل عند البلوغ. لهذا السبب، يجب مناقشة التأثيرات قصيرة وطويلة الأمد للعلاج بالستيروئيدات على وزن الجسم مع المرضى وعائلاتهم [119]. يجب توجيه الأطفال وذويهم لاتباع نظام غذائي صحي أكثر، مع التركيز على خفض تناول السكريات البسيطة، مع ضمان تناول كافٍ من الكربوهيدرات عالية التعقيد لتحقيق أقصى استفادة من البروتينات [120].

2.2.8. البروتينات:

تتسبب المتلازمة النفروزية في فقدان البروتين عبر الحاجز الترشيحي الكُبَيْبي المتضرر في البول. كانت التدابير العلاجية المبكرة للمتلازمة النفروزية توصي بزيادة المتناول من البروتين لتعويض الفقدان وتجنب حدوث سوء التغذية البروتيني [121].

ومع ذلك، تُظهر الدراسات الحديثة أن زيادة المتناول الغذائي من البروتين لا تُحسن من تراكيز ألبومين المصل. بل يؤدي ارتفاع المتناول الغذائي من البروتين إلى زيادة فقدان البروتين البولي دون تحقيق مكسب صافٍ من البروتين، وذلك بسبب اضطراب النفوذية الانتقائية الكُبَيْبية. وبالإضافة إلى ذلك، يؤدي النظام الغذائي عالي البروتين إلى تغيرات في ديناميكيات الدم الكُبَيْبية قد تُسرع من تطور الداء الكلوي [122].

على النقيض من ذلك، يمكن أن يؤثر تقييد البروتين إيجاباً على الوظيفة الكلوية لدى المرضى البالغين الذين يعانون من انخفاض الوظيفة الكلوية، ولكن ينبغي تجنب النظام الغذائي شديد الانخفاض بالبروتين نظراً لخطر سوء التغذية. يُنصح بتناول بروتينات عالية الجودة لدى المرضى المصابين بالبِيلَة البروتينية، كما هو موصى به لعامة الأطفال [123]. وتُفضل المصادر النباتية للبروتين كلما أمكن ذلك.

3.2.8. الشحميات (الدهون):

يُعد اضطراب شحميات الدم من المضاعفات الاستقلابية الشائعة لدى المرضى المصابين بالمتلازمة النفروزية النشطة. وهو ناتج عن اصطناع (تخليق) تعويضي للبروتينات والبروتينات الدهنية في الكبد استجابةً لفقدان البروتين البولي، ونقص نقل الكوليسترول في مجرى الدم بسبب نقص ألبومين الدم، وعوز مكتسب في الإنزيمات المشاركة في تنظيم استقلاب الشحوم، والتي تُفقد في البول. بالإضافة إلى ذلك، قد يرتبط استخدام الستيروئيدات بارتفاع مستويات شحميات الدم.

لا تزال التأثيرات طويلة الأمد لاضطراب شحميات الدم لدى الأطفال المصابين بالمتلازمة النفروزية غير واضحة. وحتى الآن، لا توجد بيانات تدعم وجود صلة بين اضطراب شحميات الدم لدى هؤلاء المرضى وزيادة معدل حدوث الأمراض القلبية الوعائية في مرحلة البلوغ. ومع ذلك، من المحتمل أن يكون لتسارع عملية التصلب العصيدي لدى الأطفال المصابين بالمتلازمة النفروزية جذور متعددة العوامل، حيث يُظهر هؤلاء الأطفال عوامل خطر مُحفزة للتصلب العصيدي أخرى، مثل نقص ألبومين الدم، وارتفاع ضغط الدم، وفرط التخثر، والسمنة [124]. من ناحية أخرى، يشارك اضطراب شحميات الدم في تطور الداء الكلوي.

قد يكون قياس مستويات الشحميات الأساسية لدى الأطفال المصابين بالمتلازمة النفروزية مفيداً في تحري الأسباب الثانوية الكامنة لاضطراب شحميات الدم [125]. تعود الشحميات إلى مستواها الطبيعي بعد الهدأة، لذا فإن خفض البِيلَة البروتينية يكون عادةً كافياً لتقليل فرط شحميات الدم.

يتطلب تدبير اضطراب شحميات الدم لدى الأطفال المصابين بالمتلازمة النفروزية خلال المرحلة الحادة تحسيناً للنظام الغذائي. ينبغي للأطفال الذين تزيد أعمارهم عن سنتين اتباع النظام الغذائي المتكامل لنمط الحياة الصحي للقلب والأوعية الدموية (CHILD-1) : حيث يجب تقييد الدهون إلى أقل من 30% من إجمالي السعرات الحرارية اليومية، والدهون المشبعة إلى أقل من 10%، واستهلاك الكوليسترول إلى أقل من 300 ملغ/يوم [126]، مع زيادة استهلاك الدهون الصحية في الوقت نفسه، مثل الأحماض الدهنية الأحادية غير المشبعة، والمتعددة غير المشبعة، وأوميغا-3.

من ناحية أخرى، ينبغي للأطفال الذين يعانون أيضاً من فرط شحميات الدم اتباع خطة النظام الغذائي CHILD-2، والتي تقيد بشكل إضافي تناول الدهون المشبعة إلى أقل من 7% والكوليسترول إلى أقل من 200 ملغ/يوم. لا يُوصى بتقييد تناول الدهون للأطفال دون سن الثانية، ويمكن إرضاعهم رضاعة طبيعية.

يُعد استخدام العوامل الدوائية لعلاج اضطراب شحميات الدم مثيراً للجدل عندما تكون التعديلات الغذائية غير كافية [127]. تفتقر الأدلة إلى فوائد وسلامة استخدام العلاج بالستاتينات لخفض مستويات كوليسترول المصل لدى الأطفال والمراهقين المصابين بالمتلازمة النفروزية؛ ولذلك، لا يُنصح به لجميع المرضى. ومع ذلك، يمكن النظر فيه لدى المرضى عاليي الخطورة الذين يعانون من ارتفاع شديد في كوليسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة (LDL) بناءً على الظروف السريرية. كما لا يُنصح باستخدام عوامل خفض ثلاثي الغليسيريد (TG) النوعية للأطفال والمراهقين الذين يعانون من ارتفاع ثلاثي الغليسيريد.

يتم بشكل متزايد تنفيذ استراتيجيات جديدة قد تُحرض هدأة سريرية جزئية أو كاملة للمتلازمة النفروزية. وتشمل هذه الاستراتيجيات عازلات أملاح الصفراء، والفايبرات، والحمض النيكوتيني، والإيزيتمايب، وفصادة الشحميات. الدراسات المتعلقة بالمكملات الغذائية، مثل زيوت السمك والبوليكوزانول، لدى مرضى المتلازمة النفروزية محدودة. تُظهر الأبحاث المنشورة أن تناول مكملات الأحماض الدهنية أوميغا-3 لدى مرضى المتلازمة النفروزية يؤدي إلى انخفاض في الكيلوميكرونات التالية للأكل، وانخفاض طفيف في ثلاثي الغليسيريد المصل، وتأثيرات متباينة على مستويات البروتين الدهني منخفض الكثافة (LDL) [128].

3.8. تناول المغذيات الدقيقة:

1.3.8. الصوديوم:

يؤدي الصوديوم دوراً أساسياً في تنظيم ضغط الدم واحتباس السوائل لدى مرضى المتلازمة النفروزية (NS). ومع ذلك، هناك نقص في التوصيات المعيارية الموحدة لتناول الصوديوم لدى الأطفال المصابين حديثاً بالمتلازمة النفروزية. تتراوح الاقتراحات الحالية لتقييد الصوديوم لدى الأطفال المصابين بالمتلازمة النفروزية بين أقل من 2 مللي مكافئ/كغ/يوم واتباع نهج قائم على "نظام غذائي بدون إضافة ملح" [129]. يقترح فريق تطوير المسار السريري لأمراض كلى الأطفال نسبة واحد إلى واحد تبلغ 1 ملغ من الصوديوم لكل سعرة حرارية (كيلو كالوري) من أجل تقييد تناول الصوديوم بشكل مناسب وفقاً للاحتياج من الطاقة.

خلال الاستشارة الغذائية الأولية، ينبغي التركيز على استراتيجيات خفض الصوديوم في النظام الغذائي، مع تفضيل الأطعمة الطازجة على الأطعمة المصنعة ، وتحديد الأطعمة عالية الصوديوم والحد منها، وتجنب إضافة الملح عند تحضير الطعام أو تناوله [130].

2.3.8. الكالسيوم وفيتامين د:

يُعد داء العظم الاستقلابي (MBD) من المضاعفات المتكررة للمتلازمة النفروزية. وتتسم الإمراضية بأنها متعددة العوامل. يؤدي الفقدان البولي للمعادن وبروتينات البلازما، بما في ذلك الكالسيوم والبروتين الرابط لفيتامين د، إلى نقص كالسيوم الدم وانخفاض مستويات فيتامين د، مما قد يؤدي إلى قلة العظم وهشاشة العظام. كما تُنقص القشرانيات السكرية الامتصاص المعوي وإعادة الامتصاص النبيبي للكالسيوم.

لا يدوم نقص كالسيوم الدم عادةً طويلاً، ويمكن لمستويات الكالسيوم المصلية أن تعود إلى طبيعتها خلال الهدأة، لكن العلاج المطول بالقشرانيات السكرية، خاصة بسبب النكسات المتكررة، قد يُسبب داء العظم الاستقلابي. كما تثبط القشرانيات السكرية تطور ووظيفة بانيات العظم، إذ تزيد من عمر ناقضات العظم وتثبط إفراز الهرمون الدريقي (الباراثورمون) ، مما يؤدي إلى انخفاض كثافة المعادن العظمية الإجمالية [131].

ينبغي مراقبة مستويات فيتامين د المصلية بشكل روتيني لدى الأطفال المصابين بالمتلازمة النفروزية بدءاً من وقت التشخيص [132]. كما يُوصى بإجراء تقييمات دورية لمستويات فسفور المصل، والكالسيوم المتأين، والهرمون الدريقي، والفوسفاتاز القلوية. بالإضافة لذلك، يمكن النظر في إجراء قياس امتصاص الأشعة السينية مزدوج الطاقة (DXA) لدى مرضى المتلازمة النفروزية لقياس كثافة المعادن العظمية.

ينبغي توجيه النصح للمرضى ومقدمي الرعاية لهم لمراقبة مدخول الكالسيوم وفيتامين د لضمان تناول كالسيوم مناسب للعمر. وعندما لا ينجح التعديل الغذائي، ينبغي وصف مكملات الكالسيوم وفيتامين د الخاصة بكل مريض. يُنصح بتناول مكمل يومي مقداره 500 ملغ من الكالسيوم العُنصري (250 ملغ مرتين يومياً). وفيما يتعلق بمعالجة نقص كالسيوم الدم، تتراوح نظم تعويض فيتامين د المذكورة في الأبحاث المنشورة بين 800–1000 وحدة دولية من كوليكالسيفيرول يومياً إلى 60,000 وحدة دولية مرة واحدة أسبوعياً[133].

أما لدى المرضى الذين يعانون من قصور كلوي متقدم، فينبغي استخدام 1,25–ثنائي هيدروكسي كوليكالسيفيرول لتعويض فيتامين د. لا توجد أدلة كافية حول العلاج الدوائي لداء العظم الاستقلابي لدى الأطفال المصابين بالمتلازمة النفروزية. وتعتمد الوقاية من هشاشة العظام المحرضة بالستيرويدات وعلاجها في سن الأطفال حالياً على خفض جرعة الستيروئيدات أو إيقافها.

3.3.8. عوز الحديد والنحاس والزنك وفقر الدم:

قد يؤدي الفقدان البولي للترانسفيرين، والإريثروبويتين، والترانسكوبالامين، والسيرولوبلازمين، والحديد، والعناصر الزهيدة إلى فقر الدم. ينبغي أن يتلقى المرضى المصابون بفقر الدم الناجم عن عوز الحديد علاجاً تعويضياً، وفي حال انخفاض مستويات الإريثروبويتين، ينبغي النظر في العلاج بالإريثروبويتين. ستصحح مستويات الترانسفيرين بزوال البِيلَة البروتينية.

تشير الأدلة المخبرية على وجود فقر دم لا يستجيب للعلاج بالحديد أو الإريثروبويتين إلى عوز في مغذيات زهيدة أخرى، مثل النحاس والزنك وفيتامين ب12. يؤدي عوز النحاس والزنك إلى انخفاض نشاط ديسموتاز الفائق أكسيد النحاس والزنك، مما يقصر من العمر الافتراضي لكريات الدم الحمراء.

بالإضافة لذلك، يبدو أن إضافة العلاج بالزنك إلى العلاج المعياري للمتلازمة النفروزية يقلل من عدد وتواتر النكسات، ويساعد على تحريض الهدأة ، كما يقلل من نسبة الأخماج المرتبطة بالنكسات، مع حدوث طعم معدني كأثر ضار خفيف. إن آلية عمل الزنك ليست واضحة تماماً، لكنها ترتبط على الأرجح بدوره التنظيمي المناعي: فقد يؤدي عوز الزنك إلى خفض تنظيم سيتوكينات الخلايا التائية المساعدة من النمط الأول (Th1) ، مع زيادة خطر الأخماج [134].

4.8. الأنظمة الغذائية الخاصة:

في الآونة الأخيرة، بُذلت محاولات عديدة لإيجاد أنظمة غذائية بديلة قد تكون مفيدة في علاج هذا المرض. تم الإبلاغ في الأبحاث المنشورة عن علاج ناجح للمتلازمة النفروزية باستخدام حميات مستبعدة لمولدات الحساسية (هيبو ألرجينيك) ، إلا أن استخدامها لا يزال محدوداً حالياً.

على الرغم من أن الآلية ليست واضحة تماماً، إلا أن الحميات الاستبعادية قد تُعدل تركيبة ووظيفة المناعة لـ الجراثيم المعوية الدقيقة، مما يخفض خطر بعض الأمراض المناعية الذاتية، مثل المتلازمة النفروزية. تشمل الأطعمة المسؤولة عن التحسسات الغذائية كلاً من: الحليب، والدجاج، وبياض البيض، والغلوتين، ولحم الخنزير، وطحين القمح، ولحم البقر. وقد أظهرت التجارب التي استخدمت حميات استبعادية نوعية بناءً على الاختبار داخل الأدمة بمختلف مولدات الحساسية الغذائية لدى مرضى المتلازمة النفروزية نتائج مشجعة، أدت إلى هدأة المتلازمة النفروزية [135].

تمت مؤخراً إعادة فحص الاهتمام بالعلاقة بين الحساسية/التحسس الغذائي والمتلازمة النفروزية، مع التركيز على الأنظمة الغذائية الخالية من الغلوتين والخالية من منتجات الألبان. قد يؤدي النظام الغذائي الخالي من الغلوتين إلى تثبيت الهيكل الخلوي للخلية الرِّجلاء وتعديل الجراثيم المعوية الدقيقة، مما يقلل من إطلاق الوسائط الالتهابية المسؤولة عن زيادة النفوذية الكُبَيْبية للبروتين، مما يؤدي إلى نقصان الفقدان البولي للبروتين.

يؤدي النظام الغذائي النباتي القائم على الصويا إلى انخفاض مستويات الكوليسترول والبروتين الدهني A (أبوبروتين) في المصل، وإلى نقصان البِيلَة البروتينية بسبب انخفاض مدخول البروتين والدهون. بالإضافة لذلك، يُحسن نظام الصويا الغذائي الحالة التأكسدية للمتلازمة النفروزية، بفضل الايزوفلافونات التي يحتويها، والتي تقلل من الضرر الكُبَيْبي [136].

وبالمثل، ثبت أن النظام الغذائي النباتي الصرف يُقلل بشكل ملحوظ من فقدان البروتين البولي بسبب محدودية مدخول البروتين ومنشئه النباتي. كما يُحسن النظام النباتي الصرف حالة فرط شحميات الدم المميزة للمتلازمة النفروزية، مما يقي من تطور الضرر الكلوي [137].

ومع ذلك، يتطلب النظام الغذائي النباتي الصرف تعويضاً بعناصر غذائية نوعية لتجنب سوء التغذية، لذا ينبغي استشارة أخصائي تغذية أطفال قبل البدء بنظام غذائي نباتي. قد يستفيد مرضى المتلازمة النفروزية من النظام الغذائي المتوسطي. وكما ذكرنا سابقاً، تُظهر أنماط الأحماض الدهنية (FA) لدى مرضى المتلازمة النفروزية زيادة في سلسلة أوميغا–6 المحرضة للالتهاب، حتى خلال فترة الهدأة. وفي هؤلاء المرضى، يؤدي الالتزام بالنظام الغذائي المتوسطي إلى تعديل نسبة أوميغا–6/أوميغا–3 لصالح أوميغا–3 المضادة للالتهاب، كما يخفض مستويات حمض اللينولييك في الدم [138].

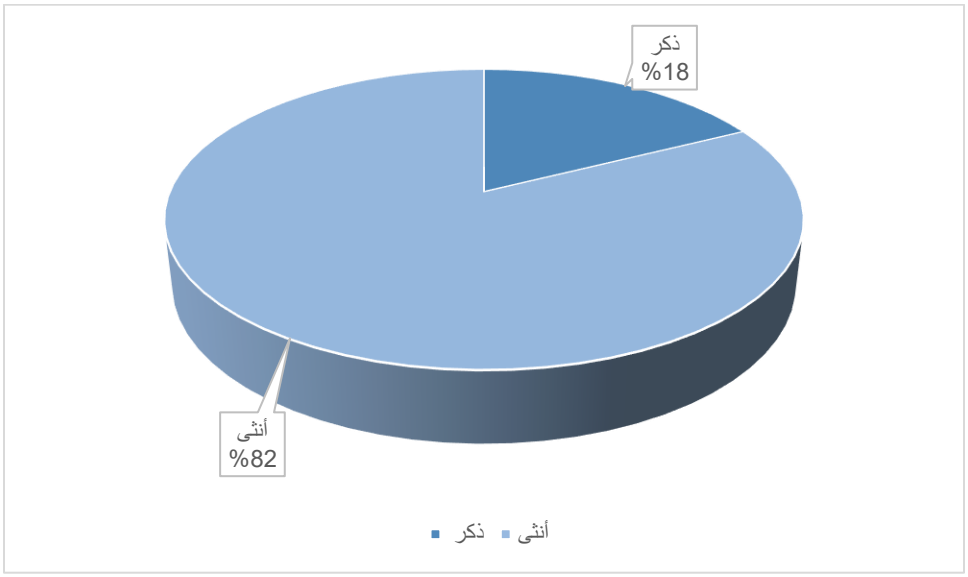
يمكن التوصية بالسفرجل، والرمان، والحبوب الكاملة لعلاج المتلازمة النفروزية. وفقاً لعدة دراسات، قد يكون للرمان تأثيرات واقية للكلية، حيث يُثبت الوظيفة الكلوية ويُقلل من إطراح البروتين. بالإضافة لذلك، يمتلك الرمان خصائص مضادة للأكسدة ومضادة للالتهاب. أما السفرجل فهو غني بالفلافونويدات ومضادات الأكسدة، والتي تُساعد في تحسين الخلل الوظيفي الكُبَيْبي، وتقليل إطراح البروتين البولي، وزيادة مستويات أكسيد النيتريك، وخفض تراكيز الرينين والأنجيوتنسين، مما يخفض ضغط الدم الانقباضي.

أظهرت الدراسات أن استهلاك الحبوب الكاملة يمكن أن يؤثر إيجاباً على الوظيفة الكلوية بفضل تأثيراته المفيدة على الميكروبيوم (الجراثيم المعوية الدقيقة). تُعد المتلازمة النفروزية اضطراباً مناعياً، ويساهم اختلال التوازن الجرثومي للميكروبيوم المعوي في الاضطرابات المناعية [139]. إن الاستخدام اليومي للقمح الكامل يُعزز نمو الجراثيم المعوية الدقيقة، مما قد يكون له تأثير واقٍ على الكلية إما بشكل مباشر أو غير مباشر من خلال التأثير على تطور وتقدم القصور الكلوي المزمن (CKD). تُشير الدراسات المذكورة سابقاً إلى أن مركبات الرمان، والسفرجل، والشعير يمكن إضافتها إلى النظام الغذائي للأطفال المصابين بالمتلازمة النفروزية [140].

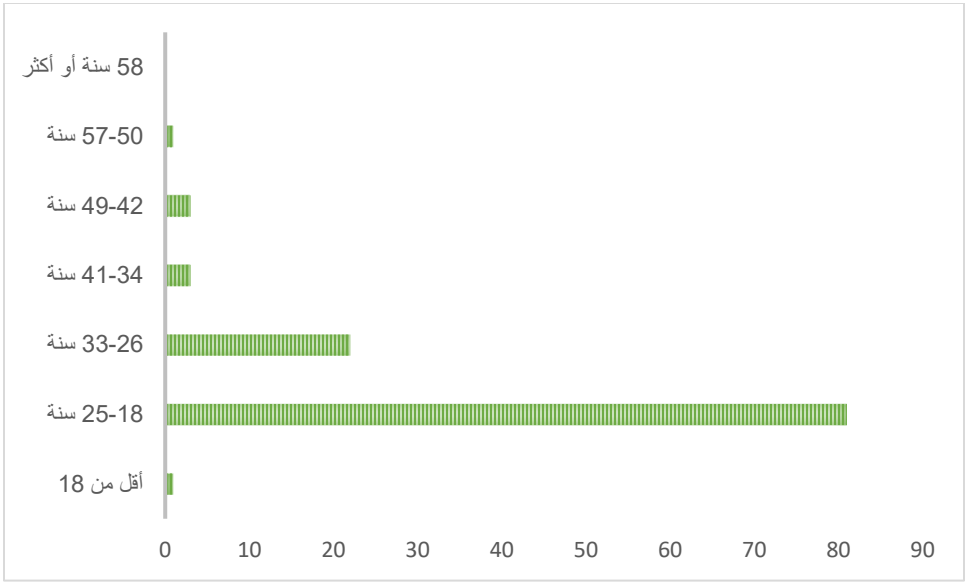
استبيان حول المتلازمة النفروزية

هدف هذا الاستبيان إلى قياس مستوى الوعي والمعرفة حول المتلازمة النفروزية (الكلوية) بين أفراد المجتمع. بالإضافة لقياس مدى الوعي بالتظاهرات السريرية وطرق التشخيص والعلاج بالإضافة لدور النظام الغذائي في علاج المتلازمة، بلغ عدد المشاركين في الاستبيان 111 شخص وكانت النتائج كالتالي:

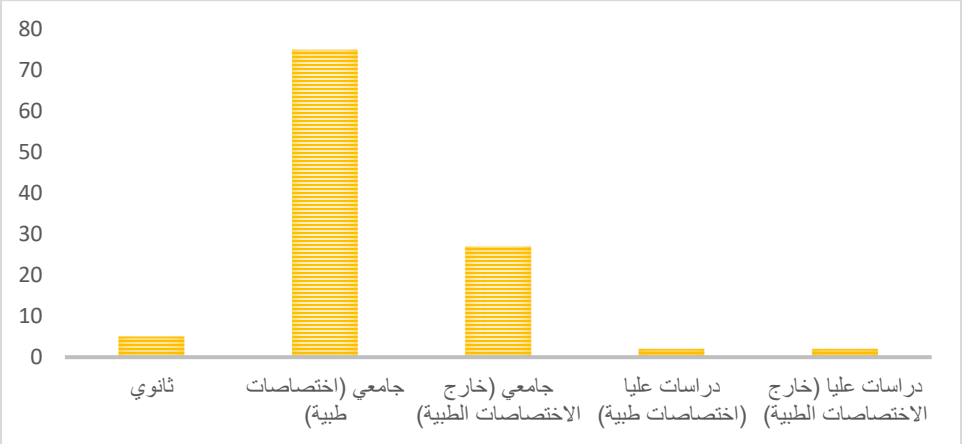
1. تقسيم عينة الاستبيان حسب الجنس:



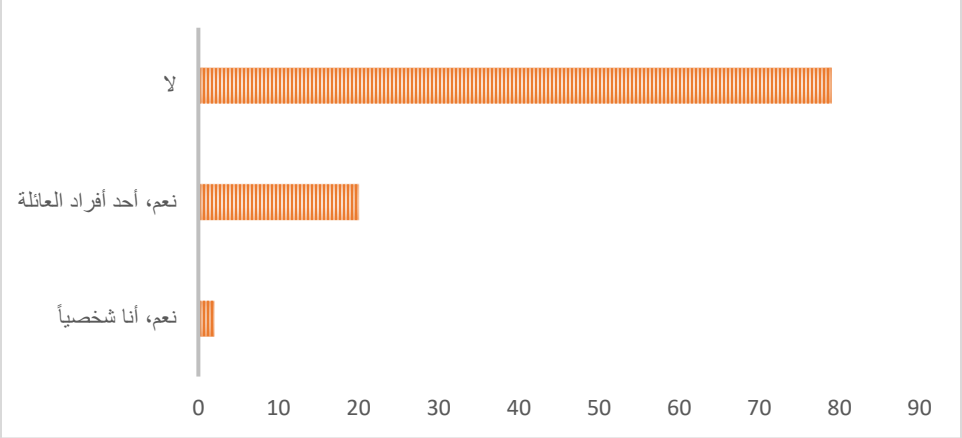
2. تقسيم عينة الاستبيان حسب العمر:



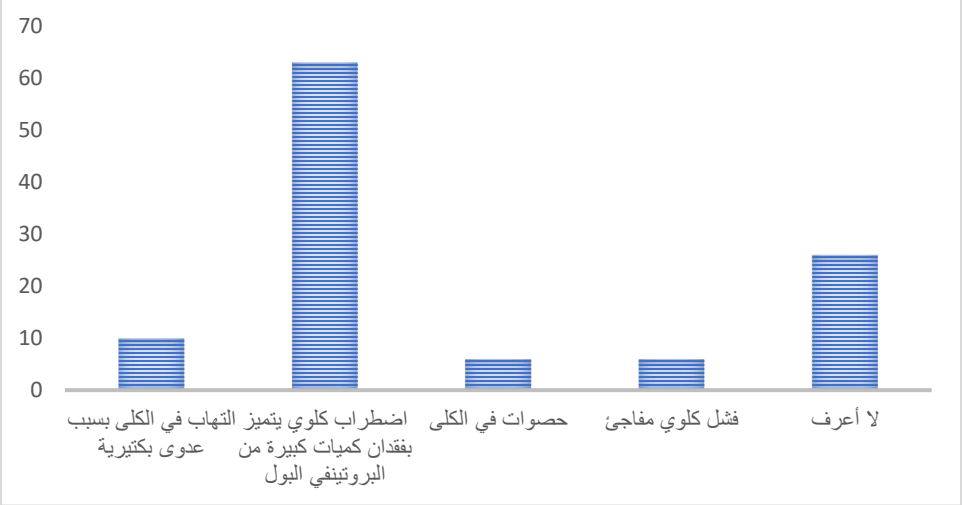
3. تقسيم عينة الاستبيان حسب الدرجة التعليمية:



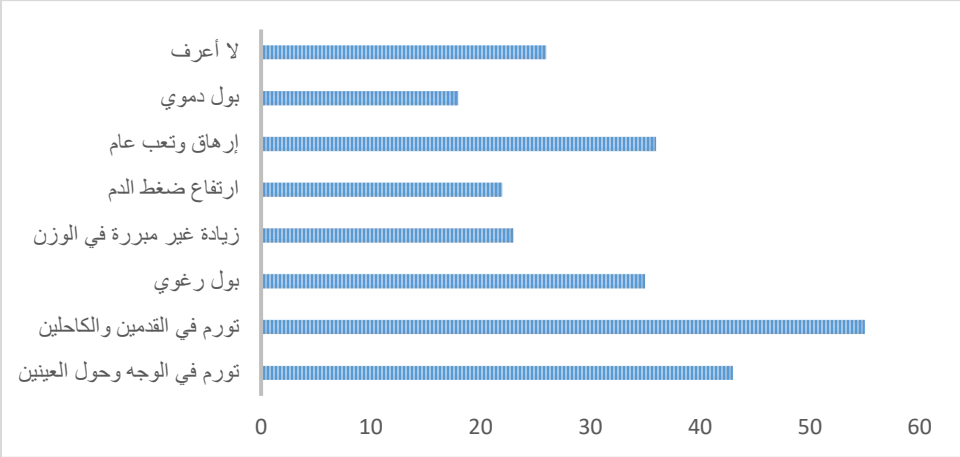
4. هل سبق لك أو لأحد أفراد عائلتك أن أصيب بأمراض الكلى أو المتلازمة النفروزية؟



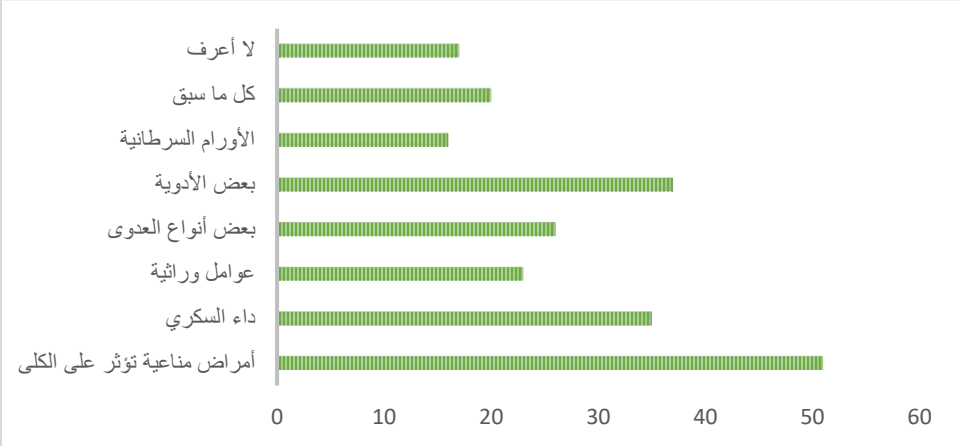
5. حسب معلوماتك ما هي المتلازمة النفروزية؟



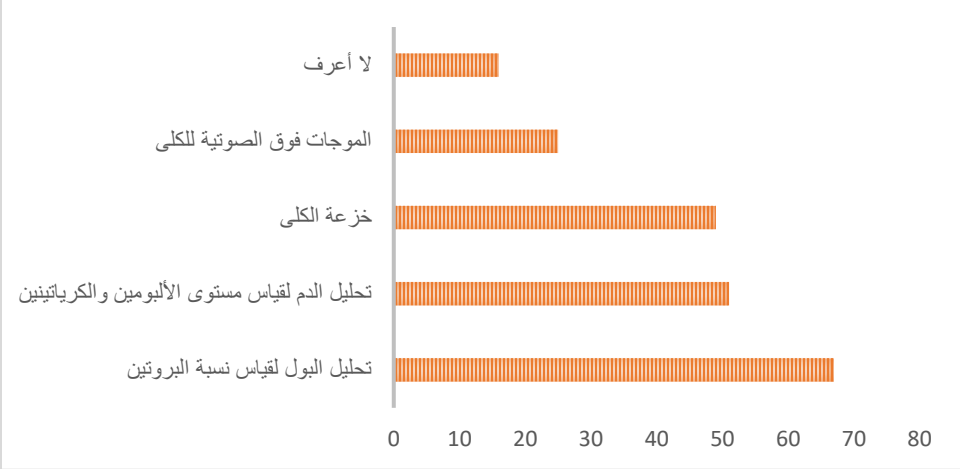
6. ما هي الأعراض التي تعتقد أنها تشير إلى الإصابة بالمتلازمة النفروزية؟ (يمكن اختيار أكثر من إجابة)



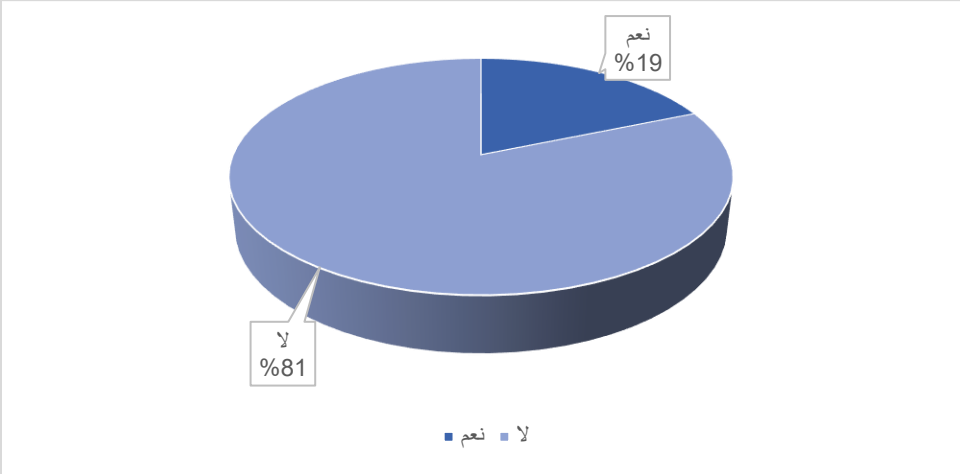
7. ما هي الأسباب التي تعتقد أنها تؤدي إلى المتلازمة النفروزية؟ (يمكن اختيار أكثر من إجابة)



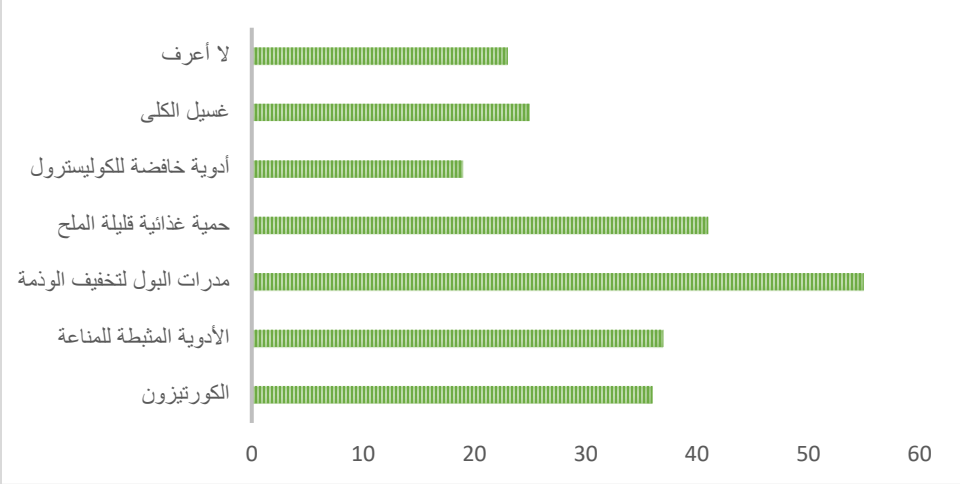
8. ما هي الفحوصات التي تعتقد أنها تستخدم لتشخيص المتلازمة النفروزية؟ (يمكن اختيار أكثر من إجابة)



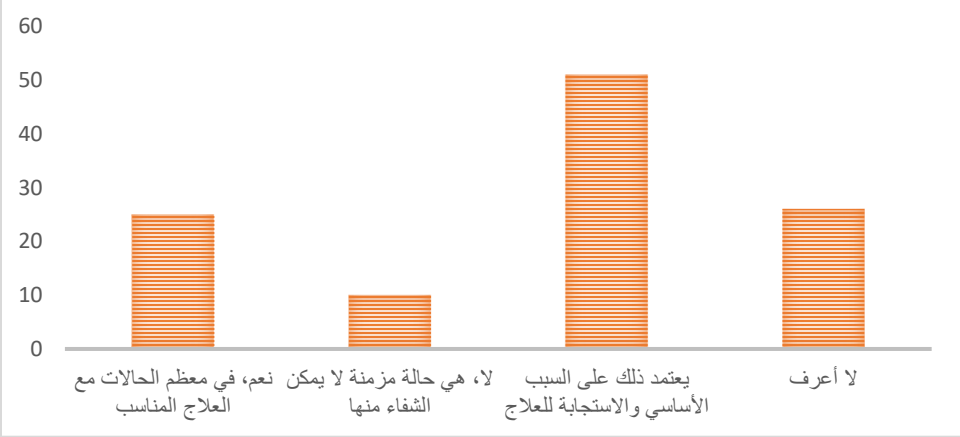
9. هل سمعت عن استخدام جزيئات الرنا الميكروي كمؤشرات واعدة لتشخيص المتلازمة النفروزية؟



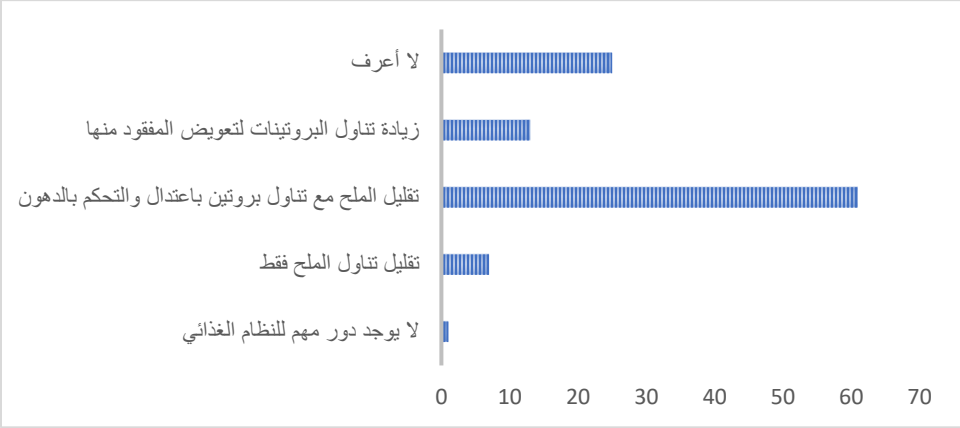
10. ما هي الخيارات العلاجية الأساسية للمتلازمة النفروزية حسب علمك؟ (يمكن اختيار أكثر من إجابة)



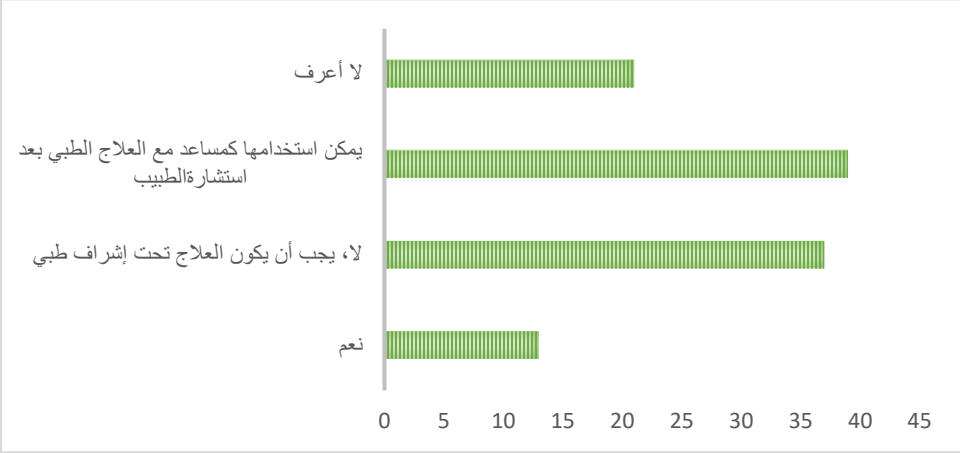
11. هل تعتقد أن المتلازمة النفروزية قابلة للشفاء التام؟



12. ما هو دور النظام الغذائي في علاج المتلازمة النفروزية برأيك؟



13. هل تعتقد أن استخدام العلاجات العشبية أو الطب البديل لوحده كافٍ لعلاج المتلازمة النفروزية؟



14. برأيك، ما هي أفضل الطرق لزيادة الوعي حول المتلازمة النفروزية لدى عامة الناس؟ (يمكن اختيار أكثر من إجابة)



الحالة السريرية:

التظاهرات السريرية:

أُحضر طفل يبلغ من العمر 7 سنوات من قِبَل والديه إلى العيادة الخارجية للأطفال بسبب شكاوى من تورّم منتشر في الجسم (استسقاء عام) منذ 6 أشهر، بالإضافة إلى تورّم في الصفن، وزكام، وسعال، وحمّى منذ أربعة أيام. كان لديه أيضًا تاريخ من تبوّل رغوي منذ 3 أيام. تلقّى الطفل علاجًا مبدئيًا في أحد المستشفيات وشُخّصت حالته بأنها قيلة مائية ثنائية الجانب مع استسقاء بسيط.

التقييم السريري:

العلامات الحيوية	القيمة
ضغط الدم	100/80مم زئبقي
معدل النبض	94نبضة/دقيقة
معدل التنفس	20نفس/دقيقة
تشبّع الأكسجين (SpO_2)	100%
درجة الحرارة	C 37.7

الفحص البدني:

أظهر الفحص البدني أن الطفل واعٍ، مصاب بحمّى، ويعاني من انتفاخ في الوجه ووذمة في القدمين. كان إخراج البول أقل من 30 مل/يوم. بلغ الوزن عند الإدخال 22 كغ. ظهر لدى الطفل انتفاخ في البطن بمقاس 31 سم ووذمة صفنية.

تقرير تصوير البطن:

استسقاء خفيف، انصباب جنبي بسيط ثنائي الجانب، جدار المرارة متوذّم، كليتان طبيعيتان ثنائيًا مع زيادة في صدى قشرة الكلى.

تقرير تحليل البول الروتيني:

- بروتين البول: 3941 ملغ/لتر
- نسبة البروتين/الكرياتينين: 25.6
- كرياتينين البول: 153.6 ملغ/لتر
- الألبومين: +++
- الصبغات الصفراوية: ++

تقرير فحص الدم الأولي:

التحليل	النتيجة	القيمة المرجعية
خضاب الدم(HB)	12.9غ/دل	13-17غ/دل
العدد الكلي للكريات البيض	11150خلية/مم³	4000-10000خلية/مم³
الصفيحات الدموية	4.08لكح	1.5-4لكح
اليوريا	42.3ملغ/دل	19-43ملغ/دل
الكرياتينين	0.3ملغ/دل	0.66-1.25ملغ/دل
البوتاسيوم	4.8مليمول/ل	3.5-5.1مليمول/ل
الصوديوم	131مليمول/ل	137-145مليمول/ل
البروتين التفاعلي(CRP) C	04ملغ/دل	0-10ملغ/دل
البروتين الكلي	3.3غ/دل	6.3-8.2غ/دل
البيليروبين الكلي	0.3ملغ/دل	0.2-1.3ملغ/دل
AST (SGOT)	27 U/L	17-59 U/L
ALT (SGPT)	12 U/L	21-72 U/L
الألبومين	1.3غ/دل	3.5-5غ/دل
الغلوبولين	2.0غ/دل	1.5-3.5غ/دل
GGT	6 U/L	12-73 U/L

بسبب السمات الرئيسية التي يعاني منها الطفل مثل الوذمة، بالإضافة إلى الموجودات البولية المتمثلة في البيلة البروتينية والتبول الرغوي بالإضافة للفحوص الدموية تم تشخيص إصابته بالمتلازمة النفروزية.

التدبير والعلاج:

عولج الطفل مبدئيًا بالسوائل الوريدية بمعدل 40 مل/ساعة، وحقنة فوروسيميد 10 ملغ، وأقراص بريدنيزولون بجرعة 60 ملغ/م²/يوم، ثم وُصف له لاحقًا ما يلي:

- ❖ أقراص أوغمنتين 375 ملغ مرتين يوميًا.
- ❖ أقراص ويزولون 45 ملغ مرة يوميًا.
- ❖ أقراح ليفاميزول 50 ملغ مرة يوميًا.
- ❖ شراب سيتريزين 5 مل مرتين يوميًا.

وُصف للطفل نظام غذائي عالي السعرات والبروتين (1200 كيلو كالوري/يوم) مع تقليل تناول الملح. تمت مراقبة إخراج البول وضغط الدم. لوحظ نجاح في السيطرة على الوذمة باستخدام الفوروسيميد المدر للبول، حيث انخفضت الوذمة الصفنية وتورّم الساقين، مع زيادة مرافقة في مستويات البروتين.

References

1. apia, C.; Bastur, K. Nephrotic Syndrome. In StatPearls [Internet]; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2023. [Google Scholar]
2. Macé, C.; Chugh, S.S. Nephrotic syndrome: Components, connections, and angiopoietin-like 4-related therapeutics. J. Am. Soc. Nephrol. 2014, 25, 2393–2398. [Google Scholar]
3. Kashtan, C.E.; Ding, J.; Garosi, G.; Heidet, L.; Massella, L.; Nakanishi, K.; Nozu, K.; Renieri, A.; Rheault, M.; Wang, F.; et al. Alport syndrome: A unified classification of genetic disorders of collagen IV α345: A position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group. Kidney Int. 2018, 93, 1045–1051
4. Debiec, H.; Dossier, C.; Letouzé, E.; Gillies, C.E.; Vivarelli, M.; Putler, R.K.; Ars, E.; Jacqz-Aigrain, E.; Elie, V.; Colucci, M.; et al. Transethnic, Genome-Wide Analysis Reveals Immune-Related Risk Alleles and Phenotypic Correlates in Pediatric Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome. J. Am. Soc. Nephrol. 2018, 29, 2000–2013.
5. Humphreys, M.H. Mechanisms and management of nephrotic edema. Kidney Int. 1994, 45, 266–281. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
6. Meena, J.; Bagga, A. Current Perspectives in Management of Edema in Nephrotic Syndrome. Indian J. Pediatr. 2020, 87, 633–640.
7. Vande Walle, J.G.; Donckerwolcke, R.A.; van Isselt, J.W.; Derkx, F.H.; Joles, J.A.; Koomans, H.A. Volume regulation in children with early relapse of minimal-change nephrosis with or without hypovolaemic symptoms. Lancet 1995, 346, 148–152
8. Koomans, H.A.; Geers, A.B.; Dorhout Mees, E.J.; Kortlandt, W. Lowered tissue-fluid oncotic pressure protects the blood volume in the nephrotic syndrome. Nephron 1986, 42, 317–322.
9. Koot, B.G.P.; Houwen, R.; Pot, D.-J.; Nauta, J. Congenital analbuminaemia: Biochemical and clinical implications. A case report and literature review. Eur. J. Pediatr. 2004, 163, 664–670. [Google Scholar] [CrossRef]
10. Oliver, W.J. Physiologic Responses Associated with Steroid-Induced Diuresis in the Nephrotic Syndrome. J. Lab. Clin. Med. 1963, 62, 449–464. [Google Scholar]
11. Duffy, M.; Jain, S.; Harrell, N.; Kothari, N.; Reddi, A.S. Albumin and Furosemide Combination for Management of Edema in Nephrotic Syndrome: A Review of Clinical Studies. Cells 2015, 4, 622–630. [Google Scholar] [CrossRef]
12. Ho, J.J.; Adnan, A.S.; Kueh, Y.C.; Ambak, N.J.; Van Rostenberghe, H.; Jummaat, F. Human albumin infusion for treating oedema in people with nephrotic syndrome. Cochrane Database Syst. Rev. 2019, 2019, CD009692. [Google Scholar] [CrossRef]
13. Fliser, D.; Zurbrüggen, I.; Mutschler, E.; Bischoff, I.; Nussberger, J.; Franek, E.; Ritz, E. Coadministration of albumin and furosemide in patients with the nephrotic syndrome. Kidney Int. 1999, 55, 629–634. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
14. Geers, A.B.; Koomans, H.A.; Roos, J.C.; Boer, P.; Dorhout Mees, E.J. Functional relationships in the nephrotic syndrome. Kidney Int. 1984, 26, 324–330. [Google Scholar]
15. Bojestig, M.; Nystrom, F.H.; Arnqvist, H.J.; Ludvigsson, J.; Karlberg, B.E. The renin-angiotensin-aldosterone system is suppressed in adults with Type 1 diabetes. J. Renin. Angiotensin. Aldosterone. Syst. 2000, 1, 353–356. [Google Scholar] [CrossRef]
16. Meltzer, J.I.; Keim, H.J.; Laragh, J.H.; Sealey, J.E.; Jan, K.M.; Chien, S. Nephrotic syndrome: Vasoconstriction and hypervolemic types indicated by renin-sodium profiling. Ann. Intern. Med. 1979, 91, 688–696. [Google Scholar] [CrossRef]

17. Peti-Peterdi, J.; Warnock, D.G.; Bell, P.D. Angiotensin II directly stimulates ENaC activity in the cortical collecting duct via AT(1) receptors. J. Am. Soc. Nephrol. 2002, 13, 1131–1135.
18. Brown, E.A.; Markandu, N.D.; Sagnella, G.A.; Jones, B.E.; MacGregor, G.A. Lack of effect of captopril on the sodium retention of the nephrotic syndrome. Nephron 1984, 37, 43–48. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
19. Deschênes, G.; Wittner, M.; Stefano, A.; Jounier, S.; Doucet, A. Collecting duct is a site of sodium retention in PAN nephrosis: A rationale for amiloride therapy. J. Am. Soc. Nephrol. 2001, 12, 598–601.
20. Reddy, P.; Mooradian, A.D. Diuretics: An update on the pharmacology and clinical uses. Am. J. Ther. 2009, 16, 74–85. [Google Scholar] [CrossRef]
21. Schrier, R.W.; Howard, R.L. Pathophysiology of vasopressin in edematous disorders. Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi 1989, 65, 1311–1327. [Google Scholar] [CrossRef][Green Version]
22. Bockenhauer, D. Draining the edema: A new role for aquaretics? Pediatr. Nephrol. 2014, 29, 767–769. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
23. Meena, J.; Sinha, A.; Hari, P.; Bagga, A. Therapy with the Combination of Tolvaptan and Furosemide for Refractory Edema in Nephrotic Syndrome. Indian J. Nephrol. 2020, 30, 53–55. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
24. Rahman, S.N.; Abraham, W.T.; Van Putten, V.J.; Hasbargen, J.A.; Schrier, R.W. Increased norepinephrine secretion in patients with the nephrotic syndrome and normal glomerular filtration rates: Evidence for primary sympathetic activation. Am. J. Nephrol. 1993, 13, 266–270. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
25. Gill, J.R.J. Neural control of renal tubular sodium reabsorption. Nephron 1979, 23, 116–118. [Google Scholar] [CrossRef]
26. Neahring, J.C.; Jones, S.Y.; DiBona, G.F. Cardiopulmonary baroreflex function in nephrotic rats. J. Am. Soc. Nephrol. 1995, 5, 2082–2086. [Google Scholar] [CrossRef]
27. Perico, N.; Remuzzi, G. Renal handling of sodium in the nephrotic syndrome. Am. J. Nephrol. 1993, 13, 413–421. [Google Scholar] [CrossRef]
28. Valentin, J.P.; Ying, W.Z.; Sechi, L.A.; Ling, K.T.; Qiu, C.; Couser, W.G.; Humphreys, M.H. Phosphodiesterase inhibitors correct resistance to natriuretic peptides in rats with Heymann Nephritis. J. Am. Soc. Nephrol. 1996, 7, 582–593. [Google Scholar] [CrossRef]
29. Iwai, N.; Inagami, T. Molecular cloning of a complementary DNA to rat cyclophilin-like protein mRNA. Kidney Int. 1990, 37, 1460–1465. [Google Scholar] [CrossRef]
30. Klein, J.D. Corin: An ANP protease that may regulate sodium reabsorption in nephrotic syndrome. Kidney Int. 2010, 78, 635–637. [Google Scholar] [CrossRef]
31. Polzin, D.; Kaminski, H.J.; Kastner, C.; Wang, W.; Krämer, S.; Gambaryan, S.; Russwurm, M.; Peters, H.; Wu, Q.; Vandewalle, A.; et al. Decreased renal corin expression contributes to sodium retention in proteinuric kidney diseases. Kidney Int. 2010, 78, 650–659. [Google Scholar] [CrossRef]
32. Hamm LL, Batuman V. Edema in the nephrotic syndrome: new aspect of an old enigma. J Am Soc Nephrol. 2003 Dec. 14(12):3288-9. [QxMD MEDLINE Link].
33. Rostoker G, Behar A, Lagrue G. Vascular hyperpermeability in nephrotic edema. Nephron. 2000 Jul. 85(3):194-200. [QxMD MEDLINE Link].
34. Rood IM, Deegens JKJ, Lugtenberg D, Bongers EMHF, Wetzels JFM. Nephrotic Syndrome With Mutations in NPHS2: The Role of R229Q and Implications for Genetic Counseling. Am J Kidney Dis. 2018 Sep 18. [QxMD MEDLINE Link].

35. Glassock RJ. Antiphospholipase A2 receptor autoantibody guided diagnosis and treatment of membranous nephropathy: a new personalized medical approach. Clin J Amer Soc Nephrol. 2014. 9:1341-3. [QxMD MEDLINE Link].
36. Hunley TE, Corzo D, Dudek M, Kishnani P, Amalfitano A, Chen YT, et al. Nephrotic syndrome complicating alpha-glucosidase replacement therapy for Pompe disease. Pediatrics. 2004. 114:e532-5. [QxMD MEDLINE Link].
37. Lathara Z, Ambruzs JM, Cohen EP. Alloimmune Membranous Nephropathy in Fabry Disease. J Am Soc Nephrol Abstract Supplement. 2015. SA-PO004. [Full Text].
38. Lipska-Ziętkiewicz BS, Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al. Genetic Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome Overview. August 26, 2021. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
39. George BA, Zhou XJ, Toto R. Nephrotic syndrome after bevacizumab: case report and literature review. Am J Kidney Dis. 2007 Feb. 49(2):e23-9. [QxMD MEDLINE Link].
40. Lefaucheur C, Stengel B, Nochy D, et al. Membranous nephropathy and cancer: Epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. Kidney Int. 2006 Oct. 70(8):1510-7. [QxMD MEDLINE Link].
41. Cancarevic I, Nassar M, Medina L, Sanchez A, Parikh A, Hosna A, et al. Nephrotic Syndrome in Adult Patients With COVID-19 Infection or Post COVID-19 Vaccine: A Systematic Review. Cureus. 2022 Sep. 14 (9):e29613. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text]
42. Floege, J.; Johnson, R. Introduction to Glomerular Disease: Clinical Presentations. In Comprehensive Clinical Nephrology, 7th ed.; Johnson, F., Floege, J., Tonelli, M., Eds.; Elsevier: Philadelphia, PA, USA, 2024; pp. 193–207. [Google Scholar]
43. Kopp, J.B.; Anders, H.J.; Susztak, K.; Podestà, M.A.; Remuzzi, G.; Hildebrandt, F.; Romagnani, P. Podocytopathies. Nat. Rev. Dis. Primers 2020, 6, 68. [Google Scholar] [CrossRef]
44. Rodriguez-Hurbe, B.; Herrera-Acosta, J.; Johnson, R.J. Interstitial inflammation, sodium retention, and the pathogenesis of nephrotic edema: A unifying hypothesis. Kidney Int. 2002, 62, 1379–1384. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
45. Bockenhauer, D. Over- or underfill: Not all nephrotic states are created equal. Pediatr. Nephrol. 2013, 28, 1153–1156. [Google Scholar] [CrossRef]
46. Vaziri, N.D. HDL abnormalities in nephrotic syndrome and chronic kidney disease. Nat. Rev. Nephrol. 2016, 12, 37–47. [Google Scholar] [CrossRef]
47. Vaziri, N.D. Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrome: Mechanisms and consequences. Kidney Int. 2016, 90, 41–52. [Google Scholar] [CrossRef]
48. Fogo, A.B. Mechanisms of progression of chronic kidney disease. Pediatr. Nephrol. 2007, 22, 2011–2022. [Google Scholar] [CrossRef]
49. Schnaper, H.W. Remnant nephron physiology and the progression of chronic kidney disease. Pediatr. Nephrol. 2014, 29, 193–202. [Google Scholar] [CrossRef]
50. Cravedi, P.; Remuzzi, G. Pathophysiology of proteinuria and its value as an outcome measure in chronic kidney disease. Br. J. Clin. Pharmacol. 2013, 76, 516–523. [Google Scholar] [CrossRef]
51. Pisoni, R.; Aros, C.; Ruggenenti, P.; Remuzzi, G. Mechanisms of Progression of Chronic Renal Disease. Saudi J. Kidney Dis. Transplant. 2002, 13, 250–256. [Google Scholar]
52. Arneil GC, Lam CN. Long-term assessment of steroid therapy in childhood nephrosis. Lancet. 1966 Oct 15. 2(7468):819-21. [QxMD MEDLINE Link].

53. McKay AM, Parekh RS, Noone D. Therapeutic trials in difficult to treat steroid sensitive nephrotic syndrome: challenges and future directions. Pediatr Nephrol. 2023 Jan. 38 (1):17-34. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
54. Gipson DS, Troost JP, Lafayette RA, et al. Complete Remission in the Nephrotic Syndrome Study Network. Clin J Am Soc Nephrol. 2016. 11:81-9. [QxMD MEDLINE Link].
55. Beins NT, Dell KM. Long-Term Outcomes in Children with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome Treated with Calcineurin Inhibitors. Front Pediatr. 2015. 3:104. [QxMD MEDLINE Link].
56. Harrison P. MENTOR: Rituximab Is a Winner in Membranous Nephropathy. Medscape Medical News. Available at https://www.medscape.com/viewarticle/915207. July 3, 2019; Accessed: September 25, 2023.
57. Donadio JV Jr, Torres VE, Velosa JA, Wagoner RD, Holley KE, Okamura M. Idiopathic membranous nephropathy: the natural history of untreated patients. Kidney Int. 1988 Mar. 33(3):708-15. [QxMD MEDLINE Link].
58. Jude EB, Anderson SG, Cruickshank JK, et al. Natural history and prognostic factors of diabetic nephropathy in type 2 diabetes. Quart J Med. 2002. 95:371-7. [QxMD MEDLINE Link].
59. Appel GB, Blum CB, Chien S, Kunis CL, Appel AS. The hyperlipidemia of the nephrotic syndrome. Relation to plasma albumin concentration, oncotic pressure, and viscosity. N Engl J Med. 1985 Jun 13. 312(24):1544-8. [QxMD MEDLINE Link].
60. Curry RC Jr, Roberts WC. Status of the coronary arteries in the nephrotic syndrome. Analysis of 20 necropsy patients aged 15 to 35 years to determine if coronary atherosclerosis is accelerated. Am J Med. 1977 Aug. 63(2):183-92. [QxMD MEDLINE Link].
61. Mittal SK, Dash SC, Tiwari SC, Agarwal SK, Saxena S, Fishbane S. Bone histology in patients with nephrotic syndrome and normal renal function. Kidney Int. 1999 May. 55(5):1912-9. [QxMD MEDLINE Link].
62. Tessitore N, Bonucci E, D'Angelo A, Lund B, Corgnati A, Lund B, et al. Bone histology and calcium metabolism in patients with nephrotic syndrome and normal or reduced renal function. Nephron. 1984. 37(3):153-9. [QxMD MEDLINE Link].
63. Gulati S, Godbole M, Singh U, Gulati K, Srivastava A. Are children with idiopathic nephrotic syndrome at risk for metabolic bone disease?. Am J Kidney Dis. 2003 Jun. 41(6):1163-9. [QxMD MEDLINE Link].
64. Leonard MB, Feldman HI, Shults J, Zemel BS, Foster BJ, Stallings VA. Long-term, high-dose glucocorticoids and bone mineral content in childhood glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. N Engl J Med. 2004 Aug 26. 351(9):868-75. [QxMD MEDLINE Link].
65. Mahmoodi BK, ten Kate MK, Waanders F, Veeger NJ, Brouwer JL, Vogt L. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: results from a large retrospective cohort study. Circulation. 2008 Jan 15. 117(2):224-30. [QxMD MEDLINE Link].
66. Varghese SA, Powell TB, Budisavljevic MN, et al. Urine biomarkers predict the cause of glomerular disease. J Am Soc Nephrol. 2007. 18:913-22. [QxMD MEDLINE Link].
67. Cohen EP, Lemann J. The role of the laboratory in evaluation of kidney function. Clin Chem. 1991. 37:785-796.
68. Russo LM, Bakris GL, Comper WD. Renal handling of albumin: a critical review of basic concepts and perspective. Am J Kidney Dis. 2002 May. 39(5):899-919. [QxMD MEDLINE Link].

69. Gupta K, Iskandar SS, Daeihagh P, et al. Distribution of pathologic findings in individuals with nephrotic proteinuria according to serum albumin. Nephrol Dial Transplant. 2008 May. 23(5):1595-9. [QxMD MEDLINE Link].
70. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med. 2009 Jul 2. 361(1):11-21. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
71. Hofstra JM, Beck LH Jr, Beck DM, Wetzels JF, Salant DJ. Anti-phospholipase A2 receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol. 2011 Jun. 6(6):1286-91. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
72. Baek, D.; Villen, J.; Shin, C.; Camargo, F.D.; Gygi, S.P.; Bartel, D.P. The impact of microRNAs on protein output. Nature 2008, 455, 64–71. [Google Scholar]
73. Leierer, J.; Mayer, G.; Kronbichler, A. Primary focal segmental glomerulosclerosis: miRNAs and targeted therapies. Eur. J. Clin. Investig. 2016, 46, 954–964. [Google Scholar]
74. Ramanathan, K.; Padmanabhan, G. MiRNAs as potential biomarker of kidney diseases: A review. Cell. Biochem. Funct. 2020. [Google Scholar] [CrossRef]
75. Luo, Y.; Wang, C.; Chen, X.; Zhong, T.; Cai, X.; Chen, S.; Shi, Y.; Hu, J.; Guan, X.; Xia, Z.; et al. Increased serum and urinary microRNAs in children with idiopathic nephrotic syndrome. Clin. Chem. 2013, 59, 658–666. [Google Scholar]
76. Zhang, Y.R.; Wu, Y.F.; Wang, H.; Lin, X.M.; Zhang, X.M. Role of microRNA-17-5p in the pathogenesis of pediatric nephrotic syndrome and related mechanisms. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi 2020, 22, 958–963. [Google Scholar]
77. Chen, T.; Wang, C.; Yu, H.; Ding, M.; Zhang, C.; Lu, X.; Zhang, C.Y.; Zhang, C. Increased urinary exosomal microRNAs in children with idiopathic nephrotic syndrome. EBioMedicine 2019, 39, 552–561. [Google Scholar]
78. Wang, H.; Hu, Z.; Chen, L. Decreased Serum miR-503 Level in Children with Nephrotic Syndrome. Clin. Lab. 2015, 61, 1917–1926. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
79. Lu, M.; Wang, C.; Yuan, Y.; Zhu, Y.; Yin, Z.; Xia, Z.; Zhang, C. Differentially expressed microRNAs in kidney biopsies from various subtypes of nephrotic children. Exp. Mol. Pathol. 2015, 99, 590–595. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
80. Wang, G.; Kwan, B.C.; Lai, F.M.; Chow, K.M.; Li, P.K.; Szeto, C.C. Urinary sediment miRNA levels in adult nephrotic syndrome. Clin. Chim. Acta 2013, 418, 5–11. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
81. Sui, W.; Lin, H.; Li, H.; Yan, Q.; Chen, J.; Dai, Y. Circulating microRNAs as potential biomarkers for nephrotic syndrome. Iran J. Kidney Dis. 2014, 8, 371–376. [Google Scholar]
82. Ellison, D.H.; Felker, G.M. Diuretic Treatment in Heart Failure. N. Engl. J. Med. 2017, 377, 1964–1975. [Google Scholar] [CrossRef]
83. Lupușoru, G.; Ailincăi, I.; Frățilă, G.; Ungureanu, O.; Andronesi, A.; Lupușoru, M.; Banu, M.; Văcăroiu, I.; Dina, C.; Sinescu, I. Tumor Lysis Syndrome: An Endless Challenge in Onco-Nephrology. Biomedicines 2022, 10, 1012. [Google Scholar] [CrossRef]
84. Roush, G.C.; Kaur, R.; Ernst, M.E. Diuretics: A review and update. J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. 2014, 19, 5–13. [Google Scholar] [CrossRef]
85. Pitt, B.; Filippatos, G.; Agarwal, R.; Anker, S.D.; Bakris, G.L.; Rossing, P.; Joseph, A.; Kolkhof, P.; Nowack, C.; Schloemer, P.; et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. N. Engl. J. Med. 2021, 385, 2252–2263. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

86. Kehrenberg, M.C.A.; Bachmann, H.S. Diuretics: A contemporary pharmacological classification? Naunyn. Schmiedebergs. Arch. Pharmacol. 2022, 395, 619–627. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
87. Novak, J.E.; Ellison, D.H. Diuretics in States of Volume Overload: Core Curriculum 2022. Am. J. Kidney Dis. 2022, 80, 264–276. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
88. Meena, J.; Bagga, A. Current Perspectives in Management of Edema in Nephrotic Syndrome. Indian J. Pediatr. 2020, 87, 633–640. [Google Scholar] [CrossRef]
89. Kallash M, Smoyer WE, Mahan JD. Rituximab Use in the Management of Childhood Nephrotic Syndrome. Front Pediatr. 2019. 7:178. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
90. Mühlig AK, Lee JY, Kemper MJ, Kronbichler A, Yang JW, Lee JM, et al. Levamisole in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome: Clinical Efficacy and Pathophysiological Aspects. J Clin Med. 2019 Jun 16. 8 (6):[QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
91. Sinha A, Puraswani M, Kalaivani M, Goyal P, Hari P, Bagga A. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus levamisole in frequently relapsing nephrotic syndrome: an open-label randomized controlled trial. Kidney Int. 2019 Jan. 95 (1):210-218. [QxMD MEDLINE Link].
92. Ravani P, Bonanni A, Rossi R, Caridi G, Ghiggeri GM. Anti-CD20 Antibodies for Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children. Clin J Am Soc Nephrol. 2015 Nov 19. 160 (5 Pt 1):1062-7. [QxMD MEDLINE Link].
93. Ruggenenti P, et al; Rituximab in Nephrotic Syndrome of Steroid-Dependent or Frequently Relapsing Minimal Change Disease Or Focal Segmental Glomerulosclerosis (NEMO) Study Group. Rituximab in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. J Am Soc Nephrol. 2014 Apr. 25 (4):850-63. [QxMD MEDLINE Link].
94. Maxted AP, Dalrymple RA, Chisholm D, McColl J, Tse Y, Christian MT, et al. Low-dose rituximab is no less effective for nephrotic syndrome measured by 12-month outcome. Pediatr Nephrol. 2019 May. 34 (5):855-863. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
95. Okutsu M, Kamei K, Sato M, Kanamori T, Nishi K, Ishiwa S, et al. Prophylactic rituximab administration in children with complicated nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2021 Mar. 36 (3):611-619. [QxMD MEDLINE Link].
96. Chan EY, Yu ELM, Angeletti A, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Repeated Rituximab to Maintain Remission in Idiopathic Childhood Nephrotic Syndrome: An International Study. J Am Soc Nephrol. 2022 Jun. 33 (6):1193-1207. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
97. Bonanni A, Rossi R, Murtas C, Ghiggeri GM. Low-dose ofatumumab for rituximab-resistant nephrotic syndrome. BMJ Case Rep. 2015 Sep 16. 2015:[QxMD MEDLINE Link].
98. Hibino S, Uemura O, Nagai T, Yamakawa S, Iwata N, Ito H, et al. Three year outcome of childhood idiopathic nephrotic syndrome under a unified immunosuppressive protocol. Pediatr Int. 2014 Sep 15. [QxMD MEDLINE Link].
99. Hahn D, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Mar 18. CD001533. [QxMD MEDLINE Link].
100. Christian MT, Webb NJA, Mehta S, Woolley RL, Afentou N, Frew E, et al. Evaluation of Daily Low-Dose Prednisolone During Upper Respiratory Tract Infection to Prevent Relapse in Children With Relapsing Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome: The PREDNOS 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Pediatr. 2022 Mar 1. 176 (3):236-243. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
101. Yadav M, Sinha A, Khandelwal P, Hari P, Bagga A. Efficacy of low-dose daily versus alternate-day prednisolone in frequently relapsing nephrotic syndrome: an open-label randomized controlled trial. Pediatr Nephrol. 2018 Sep 7. 6 (1):63-9. [QxMD MEDLINE Link].

102. Dufek S, Holtta T, Trautmann A, et al. Management of children with congenital nephrotic syndrome: challenging treatment paradigms. Nephrol Dial Transplant. 2018 Jun 21. [QxMD MEDLINE Link].
103. [Guideline] Boyer O, Schaefer F, Haffner D, Bockenhauer D, Hölttä T, Bérody S, et al. Management of congenital nephrotic syndrome: consensus recommendations of the ERKNet-ESPN Working Group. Nat Rev Nephrol. 2021 Apr. 17 (4):277-289. [QxMD MEDLINE Link].
104. Waldman M, Crew RJ, Valeri A, Busch J, Stokes B, Markowitz G, et al. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. Clin J Am Soc Nephrol. 2007 May. 2(3):445-53. [QxMD MEDLINE Link].
105. du Buf-Vereijken PW, Branten AJ, Wetzels JF. Idiopathic membranous nephropathy: outline and rationale of a treatment strategy. Am J Kidney Dis. 2005 Dec. 46(6):1012-29. [QxMD MEDLINE Link].
106. Fervenza FC, et al; MENTOR Investigators. Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. N Engl J Med. 2019 Jul 4. 381 (1):36-46.
107. Rožanc J. et al. Mesenchymal stem cells isolated from paediatric paravertebral adipose tissue show strong osteogenic potential. Biomedicines 10, 378 (2022). [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
108. Perico N. et al. Safety and preliminary efficacy of mesenchymal stromal cell (ORBCEL-M Cell) therapy in diabetic kidney disease: a randomized clinical trial (NEPHSTROM). J. Am. Soc. Nephrol 10.1681/ASN.0000000000000189 (2023). [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
109. Vivarelli M. et al. A phase 1 study of autologous mesenchymal stromal cells for severe steroid-dependent nephrotic syndrome. JCI Insight 10.1172/jci.insight.169424 (2023). [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
110. Packham DK, Fraser IR, Kerr PG & Segal KR Allogeneic mesenchymal precursor cells (MPC) in diabetic nephropathy: a randomized, placebo-controlled, dose escalation study. EBioMedicine 12, 263–269 (2016). [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
111. Morello W. et al. First clinical application of cord blood mesenchymal stromal cells in children with multi-drug resistant nephrotic syndrome. Stem Cell Res. Ther 13, 420 (2022).
112. Starc N. et al. Phenotypic and functional characterization of mesenchymal stromal cells isolated from pediatric patients with severe idiopathic nephrotic syndrome. Cytotherapy 20, 322–334 (2018). [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
113. Joswig AJ et al. Repeated intra-articular injection of allogeneic mesenchymal stem cells causes an adverse response compared to autologous cells in the equine model. Stem Cell Res. Ther 8, 42 (2017). [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
114. Liau LL, Ruszymah BHI, Ng MH & Law JX Characteristics and clinical applications of Wharton's jelly-derived mesenchymal stromal cells. Curr. Res. Transl. Med 68, 5–16 (2020).
115. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int. 2021, 100, S1–S276. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
116. Kallash, M.; Mahan, J.D. Mechanisms and Management of Edema in Pediatric Nephrotic Syndrome. Pediatr. Nephrol. 2021, 36, 1719–1730. [Google Scholar] [CrossRef]
117. Trautmann, A.; Boyer, O.; Hodson, E.; Bagga, A.; Gipson, D.S.; Samuel, S.; Wetzels, J.; Alhasan, K.; Banerjee, S.; Bhimma, R.; et al. IPNA Clinical Practice Recommendations for the Diagnosis and Management of Children with Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome. Pediatr. Nephrol. 2023, 38, 877–919. [Google Scholar] [CrossRef]

118. Hampson, K.J.; Gay, M.L.; Band, M.E. Pediatric Nephrotic Syndrome: Pharmacologic and Nutrition Management. Nutr. Clin. Pract. 2021, 36, 331–343. [Google Scholar] [CrossRef]
119. Berthon, B.S.; MacDonald-Wicks, L.K.; Wood, L.G. A Systematic Review of the Effect of Oral Glucocorticoids on Energy Intake, Appetite, and Body Weight in Humans. Nutr. Res. 2014, 34, 179–190. [Google Scholar] [CrossRef]
120. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Int. 2012, 2, S139–S274. [Google Scholar]
121. Hampson, K.J.; Gay, M.L.; Band, M.E. Pediatric Nephrotic Syndrome: Pharmacologic and Nutrition Management. Nutr. Clin. Pract. 2021, 36, 331–343. [Google Scholar] [CrossRef]
122. Brown, W.W.; Wolfson, M. Diet as Culprit or Therapy: Stone Disease, Chronic Renal Failure, and Nephrotic Syndrome. Med. Clin. N. Am. 1993, 77, 783–794. [Google Scholar]
123. Kaku, Y.; Ohtsuka, Y.; Komatsu, Y.; Ohta, T.; Nagai, T.; Kaito, H.; Kondo, S.; Ikezumi, Y.; Tanaka, S.; Matsumoto, S.; et al. Clinical Practice Guideline for Pediatric Idiopathic Nephrotic Syndrome 2013: General Therapy. Clin. Exp. Nephrol. 2015, 19, 34–53. [Google Scholar] [CrossRef]
124. Hampson, K.J.; Gay, M.L.; Band, M.E. Pediatric Nephrotic Syndrome: Pharmacologic and Nutrition Management. Nutr. Clin. Pract. 2021, 36, 331–343. [Google Scholar] [CrossRef]
125. Wanner, C.; Tonelli, M. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: Summary of Recommendation Statements and Clinical Approach to the Patient. Kidney Int. 2014, 85, 1303–1309. [Google Scholar] [CrossRef]
126. Bagga, A.; Indian Pediatric Nephrology Group. Indian Academy of Pediatrics Revised Guidelines for Management of Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome. Indian J. Nephrol. 2008, 18, 31–39. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
127. Brown, W.W.; Wolfson, M. Diet as Culprit or Therapy: Stone Disease, Chronic Renal Failure, and Nephrotic Syndrome. Med. Clin. N. Am. 1993, 77, 783–794. [Google Scholar] [CrossRef]
128. Agrawal, S.; Zaritsky, J.J.; Fornoni, A.; Smoyer, W.E. Dyslipidaemia in Nephrotic Syndrome: Mechanisms and Treatment. Nat. Rev. Nephrol. 2017, 14, 57–70. [Google Scholar] [CrossRef]
129. Polderman, N.; Cushing, M.; McFadyen, K.; Catapang, M.; Humphreys, R.; Mammen, C.; Matsell, D.G. Dietary Intakes of Children with Nephrotic Syndrome. Pediatr. Nephrol. 2021, 36, 2819–2826. [Google Scholar] [CrossRef]
130. Stanford Medicine Children's Health. Available online: https://www.stanfordchildrens.org/en/topic/default?id=nutrition-and-nephrotic-syndrome-90-P03099 (accessed on 4 March 2023).
131. Hampson, K.J.; Gay, M.L.; Band, M.E. Pediatric Nephrotic Syndrome: Pharmacologic and Nutrition Management. Nutr. Clin. Pract. 2021, 36, 331–343. [Google Scholar] [CrossRef]
132. Nielsen, C.; Jensen, J.-E.B.; Cortes, D. Vitamin D Status Is Insufficient in the Majority of Children at Diagnosis of Nephrotic Syndrome. Dan. Med. J. 2015, 62, A5017. [Google Scholar] [PubMed]
133. Kaku, Y.; Ohtsuka, Y.; Komatsu, Y.; Ohta, T.; Nagai, T.; Kaito, H.; Kondo, S.; Ikezumi, Y.; Tanaka, S.; Matsumoto, S.; et al. Clinical Practice Guideline for Pediatric Idiopathic Nephrotic Syndrome 2013: General Therapy. Clin. Exp. Nephrol. 2015, 19, 34–53. [Google Scholar] [CrossRef]

134. Bhatt, G.C.; Jain, S.; Das, R.R. Zinc Supplementation as an Adjunct to Standard Therapy in Childhood Nephrotic Syndrome—A Systematic Review. World J. Clin. Pediatr. 2016, 5, 383. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
135. Uy, N.; Graf, L.; Lemley, K.V.; Kaskel, F. Effects of Gluten-Free, Dairy-Free Diet on Childhood Nephrotic Syndrome and Gut Microbiota. Pediatr. Res. 2015, 77, 252–255. [Google Scholar] [CrossRef]
136. Javanbakht, M.H.; Sadria, R.; Djalali, M.; Derakhshanian, H.; Hosseinzadeh, P.; Zarei, M.; Azizi, G.; Sedaghat, R.; Mirshafiey, A. Soy Protein and Genistein Improves Renal Antioxidant Status in Experimental Nephrotic Syndrome. Nefrologia 2014, 34, 483–490. [Google Scholar] [CrossRef]
137. Barsotti, G.; Cupisti, A.; Morelli, E.; Ciardella, F.; Giovannetti, S. Vegan Supplemented Diet in Nephrotic Syndrome. Nephrol. Dial. Transplant. 1990, 1, 75–77. [Google Scholar] [CrossRef]
138. Turolo, S.; Edefonti, A.; Morello, W.; Bolzan, G.; Syren, L.M.; Tamburello, C.; Agostoni, C.; Montini, G. Adherence to the Mediterranean Diet Improves Fatty Acids Profile in Pediatric Patients with Idiopathic Nephrotic Syndrome. Nutrients 2021, 13, 4110. [Google Scholar] [CrossRef]
139. Kang, Y.; Feng, D.; Law, H.K.W.; Qu, W.; Wu, Y.; Zhu, G.H.; Huang, W.Y. Compositional Alterations of Gut Microbiota in Children with Primary Nephrotic Syndrome after Initial Therapy. BMC Nephrol. 2019, 20, 434. [Google Scholar] [CrossRef]
140. Rahmani, A.; Naseri, M.; Mohkam, M.; Motaharifard, M.S.; Bakhtiary, M.; Shakeri, N.; Ilkhani, R. Clinical Efficacy of Persian Medicine Diet Combined with Western Medicine-Based Diet on Proteinuria in Pediatric Nephrotic Syndrome: A Randomized Controlled Clinical Trial. Evid. Based Complement. Altern. Med. 2022, 2022, 2279209. [Google Scholar] [CrossRef]