

ИНФОРМАЦИЯ О МЕЖДУНАРОДНОМ РАБОЧЕМ СОВЕЩАНИИ «СТРАТЕГИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОГО НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА»

28-30 января 2004 г. в старинном Швейцарском городе Базель состоялось рабочее совещание терапевтов и педиатров-нефрологов, посвященное вопросам диагностики и терапии нефротического синдрома. В мероприятии приняло участие 225 человек из 12 стран, среди которых были классики нефрологии – С. Ponticelli, F. Meyrier, S. Korbett, P. Niaudet.

В состав Российской делегации вошли профессор Н. Томилина (гл. нефролог РФ), М. Игнатова (председатель научного общества детских нефрологов), Т. Краснова, А. Цыгин, А. Суханов, М. Соболева, которые представили несколько стендовых докладов и приняли участие в научной сессии с двумя сообщениями.

Совещание завершилось трехчасовой интерактивной игрой, в которой в течение 3-х часов участники непрерывно отвечали на вопросы. Члены Российской делегации вошли в тройку лучших – «знарок нефротического синдрома». Рабочий язык совещания – английский.

В настоящей публикации будет представлен краткий обзор основных лекций и резюме докладов.

«КОНТРОЛЬ ПРОТЕИНУРИИ: ПРЕДИКТОРЫ И ПРОТЕКТОРЫ» Efsthios Alexopoulos

Нефротический синдром (НС) связан с уровнем протеинурии выше 3,5 г/1,73 м² поверхности тела в день и сопровождается целым спектром клинически важных осложнений, среди которых особую значимость имеют задержка натрия, гипоальбуминемия, гиперлипидемия, тромбоэмболия. Абсолютно ясно и подтверждено избытком клинических исследований, что пациенты с НС и персистирующей протеинурией имеют плохой прогноз. Параметры почечной выживаемости и общей смертности у больных с НС, независимо от их лежащей в основе этого синдрома истории, тесно связаны с таким простым параметром как протеинурия. Последняя не только отражает степень повреждения гломерул, но и является независимым фактором

риска для прогрессирования почечной болезни. Большое значение придается теперь реакции почечных канальцев, которые терпят большую нагрузку. Пытаясь удержать белок, почечные канальцы могут выделять про- и противовоспалительные цитокины, а также вещества, способствующие фиброзу почечных структур.

Контроль над протеинурией – важнейшая стратегия, направленная на сохранение сниженной ренальной функции. Пациенты с НС, включая фокально-сегментарный склероз, равно как пациенты с диабетической и недиабетической нефропатией, поддающиеся терапии (речь идет о снижении протеинурии), имеют лучший прогноз – ХПН у них развивается позже. Уменьшение протеинурии – важный индикатор эффективности терапии. Таким образом, тяжесть протеинурии – ключевой фактор прогноза у больных с НС. Снижение протеинурии должно быть главной терапевтической целью, так как именно это связано с улучшением почечного прогноза.

«ЦИКЛОСПОРИН А УМЕНЬШАЕТ ПРОТЕИНУРИЮ С ПОМОЩЬЮ НЕИММУНОЛОГИЧЕСКОГО, ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА» Alain Meyrier

Ремиссия идиопатического нефротического синдрома (НС) под влиянием терапии циклоспорином А (ЦсА) долго считалась результатом эффекта препарата на секрецию цитокинов. Однако ЦсА снижает протеинурию через неиммунологические механизмы, что продемонстрировано у пациентов с синдромом Альпорта и диабетическим гломерулосклерозом.

В опытах на животных и клинических испытаниях было показано положительное влияние ЦсА на механизмы фильтрации белка в ситуации, когда нет гемодинамического феномена. Докладчик подробно привел результаты лечения ЦсА собак с синдромом Альпорта, и остановился на «новой нише» этого препарата – наследственных неиммунных нефропатиях, особенно при прогрессировании протеинурии.

«ИДИОПАТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ МИНИМАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ: ЛЕЧЕНИЕ»

Stephen M. Korbet

Болезнь минимальных изменений у взрослых

При патогистологических исследованиях характеризуется диффузными эпителиальными сглаживаниями (электронно-микроскопически) и отсутствием патологических изменений при световой и иммунофлуоресцентной микроскопии. Степень мезангиальных «выростов» определяет гистологические варианты болезни минимальных изменений и имеет прогностическое значение — можно прогнозировать ответ на терапию.

Клиническая характеристика

Болезнь минимальных изменений характеризуется НС. В отличие от детей, почечная недостаточность, гипертензия, гематурия у взрослых могут присутствовать. Почечное повреждение обычно самоограничивается, и поэтому к результатам почечной биопсии надо подходить критически, чтобы не пропустить фокально-сегментарный гломерулосклероз.

Лечение и течение болезни у взрослых с болезнью минимальных изменений

Спонтанные ремиссии НС при болезни минимальных изменений возможны у 70 % пациентов в течение первого года болезни. У взрослых спонтанная ремиссия — более редкое явление, чем у детей, все взрослые с НС нуждаются в более агрессивной, чем дети, начальной терапии болезни.

Рецидивы у взрослых с болезнью минимальных изменений

Рецидивы обычно случаются у 80 % пациентов, чаще через 3 месяца после ремиссии. У пациентов с зависимостью от стероидов и недостаточным ответом на алкилирующие агенты ЦсА является препаратом выбора, особенно предпочтителен препарат у пациентов с частыми рецидивами. Доказано, что ЦсА хорошо переносится взрослыми и детьми, и риск нефротоксичности не столь высок, как полагали ранее — его можно оценить как минимальный.

Отдаленное наблюдение у взрослых с болезнью минимальных изменений

Отдаленный прогноз у взрослых и детей с болезнью минимальных изменений различен. У 25 % пациентов сохраняется гипертензия, у 14 % развивается ХПН, обычно в возрасте после 60 лет. В то же время, прогрессирование конечной стадии почечного заболевания чаще всего связано с развитием ФГС.

У взрослых возможны такие осложнения НС, как тромбозы, серьезные инфекции, инфаркт миокарда, причем более чем 70 % всех смертей случались в первые три года болезни.

ПЕРВИЧНЫЙ ФОКАЛЬНО-СЕГМЕНТАРНЫЙ ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗ: ЛЕЧЕНИЕ

Stephen M Korbet

Первичный фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) выявляется у 20 % пациентов с протеинурией, как во взрослой, так и в детской популяции. ФСГС в 2-4 раза чаще встречается у афро-американцев, чем у европеоидов (40-80 % против 12-25 %, соответственно).

Гистологическая характеристика

Классический ФСГС характеризуется фокальным сегментарным изменением в гломерулах. Подоциты — самая важная ультраструктурная характеристика ФСГС. Клеточное повреждение, называемое «коллатоидной гломерулопатией», определяется как сегментарный или общий коллапс гломерулярных капилляров. Отмечается и присутствие пенистых клеток, гипертрофия и гиперплазия окружающего гломерулярного эпителия, в некоторых исследованиях указано на наличие некоторого интерстициального фиброза.

Клиническая характеристика

Пациенты с первичным ФСГС имеют протеинурию (очень часто нефротический синдром), микрогематурию, гипертензию и почечную недостаточность. Экстраренальные проявления наблюдаются у 30 % взрослых. Пациенты с клеточным повреждением обычно афро-американцы, имеют массивную протеинурию (более 10 г в сутки) и умеренную уремию.

Клиническое течение

Нефротические пациенты с ФСГС приходят к конечной стадии почечного заболевания в течение 6-8 лет. Больные с массивной протеинурией имеют худший прогноз, прогрессирование заболевания до конечной стадии длится 3 года. В то же время, при протеинурии не-нефротического уровня у 80 % пациентов выживаемость может быть 10 лет и более. Спонтанные ремиссии у больных с ФСГС редкие.

Лечение

Лечение с пролонгированным курсом стероидов приводит к ремиссии более чем у 50 % больных. Высокие дозы преднизолона дают пациентам в течение 2-3 месяцев, затем дозировку постепенно уменьшают. Среднее время до полной ремиссии — 3-4 месяца, у большинства пациентов она может быть достигнута только через 5-9 месяцев от начала лечения. Полагают, что стероид-резистентные формы у взрослых теперь

определяются как персистенция НС после 4 месяцев приема преднизолона (1 мг/кг/день). Характерная особенность ФСГС — интолерантность и резистентность к продолжительному использованию стероидов.

Лечение рецидивов

Курс цитотоксической терапии 2-3 месяца, часто в комбинации с коротким курсом преднизолона, может вести к ремиссии более чем у 70 % больных. Циклоспорин А весьма успешно и часто приводит к ремиссии стероид-отвечающих больных с первичным ФСГС в последующих рецидивах. Снижение протеинурии, связанное с циклоспорином А, сделало этот препарат просто необходимым в лечении для стероид-чувствительных больных с высокой частотой рецидивов НС. Было доложено, что гиперхолестеринемия неблагоприятно влияет на антипротеинурическую функцию циклоспорина А. ЦсА может быть использован и у пациентов, которым стероиды противопоказаны.

Лечение стероид-резистентного ФСГС

Ответ на лечение у стероид-резистентного ФСГС разочаровывает. Циклофосфамид (курс 2-3 месяца) вызывает ремиссию с частотой менее 20 %. Использование циклоспорина А значительно лучше (более 60 %) приводит к ремиссии (частичной и полной), чем подобные наблюдения в группах контроля. Прогрессирование заболевания до конечной стадии было значительно меньше при использовании циклоспорина А (25 % против более 50 % в плацебо).

Автором предложены следующие схемы лечения ФСГС:

Лечение нефрологических больных с первичным ФСГС:

Первичное лечение -

- А. Преднизолон 1 мг/кг в сутки, до 80 мг, в течение 3-4 недель.
- Б. В более старшем возрасте (более 60 лет) альтернатива преднизолон 1-2 мг/кг в сутки, до 120 мг, в течение 4-5 месяцев.
- В. У больных, показывающих ответ на лечение, возможно медленное снижение преднизолона 3 месяца.
- Г. У стероид-резистентных больных преднизолон более 4 недель и циклоспорин А.

Терапия рецидивов или стероид-зависимых больных -

- А. Циклофосфамид 2 мг/кг в день или хлорамбуцил 0,1-0,2 мг/кг в день в течение 2-3 месяцев.
- Б. Циклоспорин А, 5-6 мг/кг в день в течение 6 месяцев. Установленный к основному уровню 125-225 нг/мл.
Если ответ есть, продолжить в течение первого года, затем медленно снижать и уйти от нее.
Если ответа нет после 6 месяцев, циклоспорин А в дальнейшем не использовать.
- В. У пациентов, у которых рецидив после продолжительной ремиссии без преднизолона (более 6 мес.), назначить монотерапию преднизолоном.

Терапия стероид-резистентных пациентов:

- А. Циклоспорин А 5-6 мг/кг в день в течение 6 месяцев. Установленный к основному уровню 125-225 нг/мл.
Если ответа нет, продолжить в течение 1 года, затем попытаться снизить дозу и уйти от нее.
Отсутствие ответа на ЦсА в течение 6 мес. — повод отказаться от циклоспорина А в последующем.
- Б. Низкие дозы преднизолона (15 мг в день) могут увеличить ответ на ЦсА.
Продолжительность такой терапии в течение 6 месяцев, с постепенным снижением дозы ЦсА и гормонов, в течение 4-8 недель.

«ТЕРАПИЯ ЦИКЛОСПОРИНОМ А У ДЕТЕЙ С ИДИОПАТИЧЕСКИМ НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ»

Patrick Niaudet

ЦсА эффективен у 80 % пациентов со стероид-зависимым (чувствительным) идиопатическим нефротическим синдромом (ИНС). Большинство пациентов, тем не менее, имеют рецидивы, когда не принимают лекарства. Хотя ЦсА менее эффективен у больных со стероид-резистентным ИНС, некоторые исследования показывают, что эти лекарства можно успешно комбинировать с кортикостероидами. Обсуждается возможность применения ЦсА с курсами плазмафереза. Гистологические исследования почечной паренхимы — надежный путь оценки хронической циклоспориновой нефротоксичности.

Циклоспорин при стероид-зависимом ИНС

Больные, получающие ЦсА, имеют меньше рецидивов и нуждаются в меньшей дозе стероидов. Некоторые пациенты переживали рецидивы нефротического синдрома, когда доза циклоспорина снижалась или когда препарат отменялся, что позволило ввести термин — «ЦсА-зависимость». Меньший эффект ЦсА развивается в случаях, когда вначале была назначена недостаточная доза препарата, и только потом дозировка увеличивалась. Кроме того, пациенты, которым в начале терапии ЦсА давали в недостаточной дозе или его назначали слишком поздно, более склонны к рецидивам, и потребность в преднизолоне у них выше.

Гиперхолестеринемия может ингибировать циклоспориновую эффективность. Признавая высокую эффективность ЦсА, автор заключил, что стероид-зависимые пациенты, перед использованием у них ЦсА, должны лечиться алкилирующими агентами.

Циклоспорин у стероид-резистентных больных с ИНС

Первые исследования по использованию ЦсА у стероид-резистентных больных с ИНС показали отрицательные результаты. Однако расширение исследований в этой области и более частое назначение ЦсА, в тех случаях, когда он просто необходим, по-

казали, что ЦсА эффективен у 40 % стероид-резистентных больных. Он может быть использован в комбинации с кортикостероидами. У больных с высоким уровнем холестерина в сыворотке крови доза циклоспорина может быть увеличена. Мониторинг сывороточного креатинина обязателен.

«ЛЕЧЕНИЕ ЛЮПУС-НЕФРИТА» Claudio Ponticelli

Выбор длительности лечения люпус-нефрита все еще остается большой сложной задачей для клиницистов. Пролонгированное назначение кортикостероидов часто ведет к инвалидизации. Циклофосфамид, даже когда дают интермиттированно внутривенно пульсами, может подвергать больного высокому риску повреждений яичников, инфекций и неоплазий. Мусорphenolate mofetil – возможная альтернатива циклофосфамиду, но исследований на длительный эффект у пациентов с люпус-нефритом все еще мало.

Хорошие результаты наблюдались при использовании лечения, основанного на высоких дозах стероидов в комбинации с оральным циклофосфамидом активной фазы до ремиссии, применяя в дальнейшем низкие дозы стероидов «плюс» азатиоприн. Другие исследования показали хорошие результаты циклоспорина А. Мультицентровые исследования показали, что при лечении люпус-нефрита ЦсА может считаться терапией выбора.

ЛЕЧЕНИЕ ФОКАЛЬНОГО И СЕГМЕНТАРНОГО ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗА (ФСГС) ДЕТЕЙ, ПОЛУЧАВШИХ ПУЛЬСЫ МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОНОМ И ЦИКЛОСПОРИН А

А. Цыгин, Т. Вознесенская,
В. Варшавский, Т. Сергеева

Лечение пульсами метилпреднизолона и пролонгированное лечение циклоспорином А может принести пользу примерно у половины пациентов со стероид-резистентным ФСГС. Раннее первичное лечение дает лучшие возможности для ремиссии. Большинство больных с полной и частичной ремиссией не имели гистопатологических знаков ЦсА – почечной токсичности.

РЕЗУЛЬТАТЫ МУЛЬТИЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ САНДИММУНА-НЕОРАЛА (ЦИКЛОСПОРИН А) У ДЕТЕЙ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

М. Игнатова, Е. Харина, Р. Турпитко,
В. Обухова, Л. Приходина, Н. Коровина,
Н. Хрущева, Г. Маковецкая,
М. Соболева, А. Канатбаева

Мультицентровое исследование показало высокую эффективность Неорала у детей со стероид-чувстви-

тельным нефротическим синдромом (стероид-зависимый и с частыми рецидивами) и со стероид-резистентным нефротическим синдромом. У некоторых больных со стероид-резистентным нефротическим синдромом, не имевших положительного результата после пульс-терапии стероидами и алкилирующими агентами, достижение полной или частичной ремиссии возможно только при использовании Неорала. Побочные эффекты ЦсА незначительны, препарат имеет хорошие перспективы в лечении нефротического синдрома.

ИММУНОСУПРЕССАНТЫ ПРИ НЕФРОТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ Rune Bjerneklekk, Bjarne M. Iversen

При болезни минимальных изменений большинство больных отвечают на кортикостероидную терапию. Комбинация циклоспорина А и кортикостероидов может ввести в ремиссию и привести к переводу пациентов на монотерапию низкими дозами кортикостероидов. При частых рецидивах комбинация циклоспорин А плюс кортикостероиды весьма эффективна. ФСГС, по мнению авторов, гетерогенное заболевание, которое плохо классифицировано. Для лечения ФСГС ЦсА или такролимус рекомендуется для инцидентальной терапии, в сочетании с преднизолоном.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЦИКЛОСПОРИНА В ЛЕЧЕНИИ НЕФРОТИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНОЗНОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

D.S. Goumenos, P. Kalliakmani, S. Tsakas,
F. Sotsiou, J.G. Vlachojannis

Использование низких доз циклоспорина А и преднизолона при идиопатической мембранозной нефропатии приводит к высокой частоте ремиссии при нефротическом синдроме без циклоспориновой нефротоксичности. Тем не менее, клиническая ремиссия не сопровождалась гистологическими улучшениями. Это свидетельствует, что прогрессирование болезни продолжается, даже если ремиссия протеинурии наступила.

БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ЦИКЛОСПОРИНОМ (НЕОРАЛ) У ДЕТЕЙ С ИДИОПАТИЧЕСКИМ НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Dr. Salman Imtiaz, Prof. Fazal Akhtar

ЦсА вызывает ремиссию при стероид-зависимом и стероид-резистентном идиопатическом нефротическом синдроме. Это отдалает почечную недостаточность, которая возникает у пациентов с персистенцией протеинурии.

М.К. Соболева

* * *