

А.Г. Тимофеева, Т.В. Сергеева, Т.В. Маргиева, Т.С. Вознесенская, О.В. Комарова, А.Н. Цыгин

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Эффективность иммуносупрессивной терапии при нефротическом синдроме у детей

В ИССЛЕДОВАНИИ ПРОВЕДЕНА ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ИММУНОСУПРЕССИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ СТЕРОИДЗАВИСИМОМ И СТЕРОИДРЕЗИСТЕНТНОМ ВАРИАНТАХ НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ: ТРАДИЦИОННЫХ АЛКИЛИРУЮЩИХ АГЕНТОВ (ЦИКЛОФОСФАМИД, ХЛОРБУТИН), ЦИКЛОСПОРИНА И МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛА. НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНЫМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СТЕРОИДЗАВИСИМОГО НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА ОКАЗАЛСЯ ЦИКЛОСПОРИН — ЧАЩЕ УДАВАЛОСЬ ОТМЕНИТЬ СТЕРОИДЫ, РЕЖЕ РАЗВИВАЛСЯ РЕЦИДИВ НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА. ПРИ СТЕРОИДРЕЗИСТЕНТНОМ НЕФРОТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ ПОЛНАЯ/ЧАСТИЧНАЯ РЕМИССИЯ БЫЛА ДОСТИГНУТА БОЛЕЕ, ЧЕМ У 80% БОЛЬНЫХ ТАКЖЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЦИКЛОСПОРИНОМ. ПРИ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ФОРМАХ СТЕРОИДРЕЗИСТЕНТНОГО НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛА ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ ДОСТИГНУТ У ВСЕХ ИССЛЕДУЕМЫХ ДЕТЕЙ ПРИ ПРОДОЛЖАЮЩЕМСЯ ПРИЕМЕ СТЕРОИДОВ. ТЕРАПИЯ ТРАДИЦИОННЫМИ АЛКИЛИРУЮЩИМИ АГЕНТАМИ (ЦИКЛОФОСФАМИД, ХЛОРБУТИН) ОКАЗАЛАСЬ МЕНЕЕ ЭФФЕКТИВНОЙ КАК С ЦЕЛЬЮ ОСВОБОЖДЕНИЯ ОТ СТЕРОИДНОЙ ЗАВИСИМОСТИ, ТАК И С ЦЕЛЬЮ ДОСТИЖЕНИЯ СТОЙКОЙ РЕМИССИИ СТЕРОИДРЕЗИСТЕНТНОГО НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ, ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ, АЛКИЛИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ, ЦИКЛОСПОРИН, МИКОФЕНОЛАТ МОФЕТИЛ, ДЕТИ.

113

Контактная информация:

Тимофеева Анна Георгиевна,
кандидат медицинских наук,
ученый секретарь Научного центра
здоровья детей РАМН
Адрес: 119 991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 967-15-96
Статья поступила 09.02.2007 г.,
принята к печати 01.10.2007 г.

По современным представлениям, основным методом лечения нефротического синдрома у детей остается кортикостероидная терапия [1–3]. Другая иммуносупрессивная терапия применяется при стероидрезистентном, стероидзависимом и часто рецидивирующем нефротическом синдроме в связи с развитием осложнений от применения преднизолона [4–8]. До недавнего времени основными препаратами, применяемыми в этих случаях, были алкилирующие агенты — циклофосфамид и хлорбутин. В настоящее время в клинической практике для лечения нефротического синдрома широко применяются препараты, ранее используемые только в трансплантологии [9, 10].

Целью исследования явилось сравнительное изучение эффективности различных иммуносупрессивных препаратов при нефротическом синдроме у детей.

В исследование было включено 118 детей с нефротическим синдромом в возрасте от 1 года 3 мес до 16 лет.

В зависимости от чувствительности к преднизолону больные были разделены на 2 группы: в первую группу вошли 57 пациентов со стероидзависимым нефротическим синдромом, во вторую — 61 больной со стероидрезистентным нефротическим синдромом. Стероидзависимым считали нефротический синдром, рецидивы которого наступают при снижении дозы преднизолона или после его отмены не далее, чем через 2 нед; стероидрезистентным — нефротический синдром, ремиссия которого не развивалась в течение 8 нед лечения преднизоло-

A.G. Timofeyeva, T.V. Sergeyeva, T.V. Margiyeva,
T.S. Voznesenskaya, O.V. Komarova, A.N. Tsygin

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

Efficacy of the immunosuppressive therapy against the nephrotic syndrome among children

THE RESEARCHERS EVALUATED THE EFFICACY OF DIFFERENT IMMUNOSUPPRESSIVE MEDICATIONS IN CASE OF STEROID-DEPENDENT AND STEROID-RESISTANT VARIANTS OF THE NEPHROTIC SYNDROME AMONG CHILDREN: TRADITIONAL ALKYLATING AGENTS (CYCLOPHOSPHAMIDE, CHLORBUTIN), CYCLOSPORINE AND MYCOPHENOLATE MOFETIL. CYCLOSPORINE PROVED TO BE MOST EFFICIENT IN TREATMENT AGAINST STEROID-DEPENDENT NEPHROTIC SYNDROME, AS THE RESEARCHERS WERE MORE OFTEN ABLE TO CANCEL THE STEROIDS, WHILE THE RECURRENCE OF THE NEPHROTIC SYNDROME DEVELOPED LESS OFTEN. IN THE EVENT OF THE STEROID-RESISTANT NEPHROTIC SYNDROME, THE FULL/PARTIAL REMISSION WAS ACHIEVED AMONG MORE THAN 80% PATIENTS ALSO TREATED BY CYCLOSPORINE. IN CASE OF THE PROLIFERATING FORMS OF THE STEROID-RESISTANT NEPHROTIC SYNDROME, THE POSITIVE OUTCOME WAS ACHIEVED AMONG ALL THE CHILDREN UNDER OBSERVATION, IF MYCOPHENOLATE MOFETIL AND STEROIDS WERE FURTHER APPLIED. THERAPY BY THE CONVENTIONAL ALKYLATING AGENTS (CYCLOPHOSPHAMIDE, CHLORBUTIN) PROVED TO BE LESS EFFICIENT BOTH FOR THE RELIEF FROM THE STEROID DEPENDENCE AND PERSISTENT REMISSION OF THE STEROID-RESISTANT NEPHROTIC SYNDROME.

KEY WORDS: NEPHROTIC SYNDROME, IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY, ALKYLATING AGENTS, CYCLOSPORINE, MYCOPHENOLATE MOFETIL, CHILDREN.

ном в стандартной дозе при приеме *per os* или в течение 6 нед лечения преднизолоном и 3 внутривенных введений метилпреднизолона в дозе 30 мг/кг массы тела на введение. Всем больным со стероидрезистентным нефротическим синдромом была проведена биопсия почки. Среди морфологических вариантов (табл. 1) преобладал фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), вторым по частоте был мезангиопролиферативный гломерулонефрит (МПГН).

В исследовании сопоставлялась эффективность «традиционных» алкилирующих цитотоксических препаратов — циклофосфамида или хлорбутина, с эффективностью циклоспорина А и микофенолата мофетила. Основной целью назначения иммуносупрессивных препаратов при стероидзависимом нефротическом синдроме является прекращение приема преднизолона, сохранение и удлинение ремиссии, а при стероидрезистентном нефротическом синдроме — индукция ремиссии. При стероидзависимом нефротическом синдроме лечение алкилирующими агентами проводилось у 20-ти больных, циклоспорином — у 26 детей, микофенолата мофетилем — у 11 пациентов. При стероидрезистентном нефротическом синдроме иммуносупрессивная терапия включала в себя алкилирующие препараты у 10 пациентов, циклоспорин — у 40 детей и микофенолата мофетил — у 11 больных.

Курсовая доза хлорамбуцила (0,2 мг/кг массы тела в сут) и циклофосфамида (2 мг/кг массы тела в сут) достигалась в течение 3–4 месяцев. Микофенолат мофетил применялся в дозе 1000 мг/м² поверхности тела в сут, длительность приема составляла 1,5–3 года. Циклоспорин назначали в дозе 3–6 мг/кг массы тела в сут под контролем уровня препарата в сыворотке крови: «базальная» концентрация (C₀) поддерживалась в пределах 80–120 нг/мл, концентрация через 2 ч после приема препарата (C₂) — 600–800 нг/мл.

При стероидзависимом нефротическом синдроме в условиях применения алкилирующих цитотоксических препаратов (n = 20) полная ремиссия нефротического синдрома достигалась у 100% больных. Однако, преднизолон удалось отменить только у 11 детей. При наблюдении в течение более 3 лет стойкая ремиссия сохранялась только у 3 (16,7%) из 18 пациентов, которые оставались к этому времени под наблюдением. У 12 (66,7%) из этих 18 детей развился рецидив нефротического синдрома в сроки от 1 мес до 1 года 4 мес после прекращения лечения. У остальных 3 больных рецидив наступил еще во время терапии. В среднем число рецидивов в год после лечения алкилирующими препаратами составило 0,81. Применение циклоспорина при стероидзависимом нефротическом синдроме в наших наблюдениях (n = 26) позволило отменить преднизолон у 21 больного, а у 5 детей существенно снизить дозу — до 10 мг через день. Впоследствии, у 9 пациентов из числа тех, у кого был отменен преднизолон, вновь развился рецидив нефротического синдрома (у 2 — на фоне снижения дозы циклоспорина вдвое). Стойкая клинко-лабораторная ремиссия (не менее 1,5 лет) отмечалась у 9 детей. В среднем число рецидивов в год уменьшилось с 3,4 до 0,01. На фоне терапии микофенолата мофетилем при стероидзависимом нефротическом синдроме у одного больного уда-

лось полностью отменить преднизолон, у остальных доза преднизолона была уменьшена более чем в 2 раза. Частота рецидивов в среднем уменьшилась с 4,2 до 0,6 в год.

Сопоставление эффективности различных иммуносупрессивных препаратов при стероидзависимом нефротическом синдроме выявило наибольшую эффективность циклоспорина. В условиях терапии данным препаратом достоверно чаще удавалось отменить преднизолон, наиболее редкими были рецидивы нефротического синдрома. При применении микофенолата мофетила частота рецидивов была несколько меньше, чем при лечении алкилирующими препаратами, но у этих больных очень редко удавалось отменить преднизолон (рис. 1).

В активной стадии стероидрезистентного нефротического синдрома применение алкилирующих цитотоксических средств положительный эффект достигнут у половины наблюдавшихся нами детей: у 2 больных развилась полная ремиссия нефротического синдрома, у 2 — значительно уменьшилась активность болезни, у 1 пациента развилась частичная ремиссия нефротического синдрома.

При назначении циклоспорина детям со стероидрезистентным нефротическим синдромом полная клинко-лабораторная ремиссия достигнута у 20 (50%) из них, частичная — у 9 (22,5%) пациентов, снижение активности — у 4 (10%); отсутствие эффекта отмечено у 7 (17,5%) больных.

Эффективность циклоспорина при стероидрезистентном нефротическом синдроме мы изучали отдельно при пролиферативных, представленных преимущественно мезангиопролиферативным гломерулонефритом, и непролиферативных (фокально-сегментарный гломерулосклероз) морфологических его вариантах (табл. 1). Полная ремиссия болезни достигнута у 41% больных с фокально-сегментарным гломерулосклерозом и у 66,7% — с мезангиопролиферативным гломерулонефритом; частичная ремиссия получена у 23% (n = 5) и у 20% (n = 5) больных соответственно. Терапия циклоспорином не оказала положительного воздействия у 27% пациентов с фокально-сегментарным гломерулосклерозом (n = 6) и у 6,67% — с мезангиопролиферативным гломерулонефритом (n = 1). У остальных пациентов отмечено снижение активности болезни (2 — с фокально-сегментарным гломерулосклерозом, 1 — с мезангиопролиферативным гломерулонефритом). Под нашим наблюдением было 11 детей со стероидрезистентным нефротическим синдромом, которым проводилась терапия микофенолата мофетилем. Эффект в зависимости от морфологического варианта гломерулонефрита представлен в табл. 2. Из 11 больных со стероидрезистентным нефротическим синдромом у 3 наступила полная ремиссия заболевания, у 4 — частичная, у 3 пациентов существенно снизилась степень протеинурии, только у одного не отмечено ответа на терапию.

Особого внимания заслуживают больные с мембранопролиферативным гломерулонефритом, поскольку известно, что среди них наибольшее число пациентов являются резистентными ко всем видам терапии. В наших наблюдениях эти больные были резистентны не только к стандартным дозам преднизолона, но и к пульс-терапии метилпреднизолоном.

Таблица 1. Результаты биопсии почки у детей со стероидрезистентным нефротическим синдромом (n = 61)

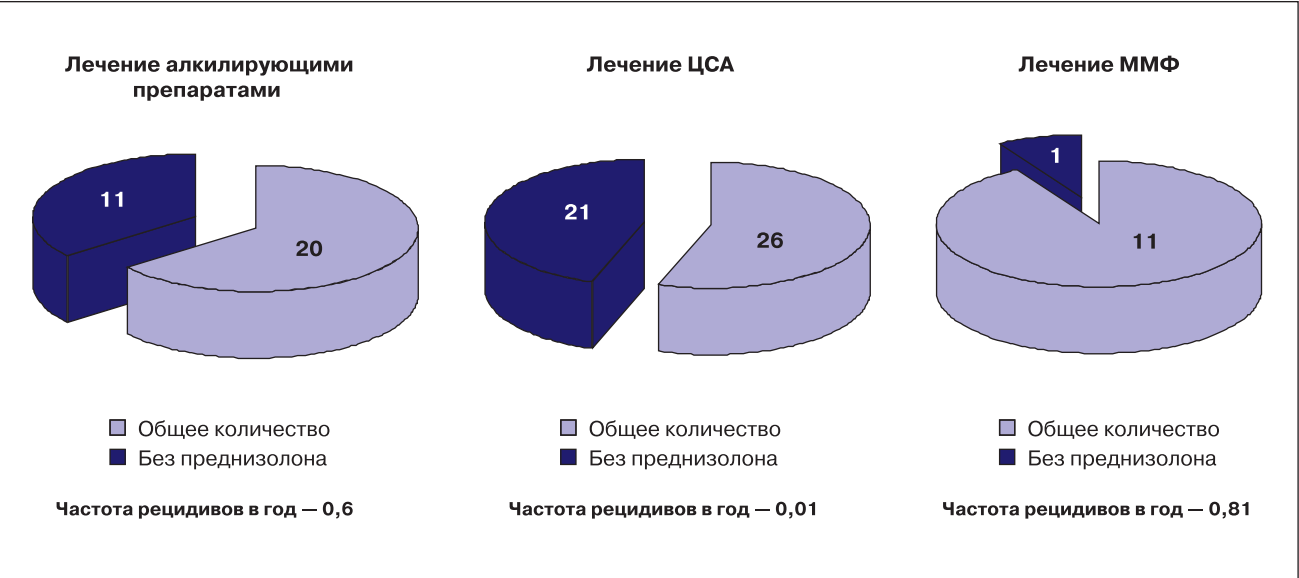
Иммуносупрессивная терапия	БМИ	IgM-нефропатия	ФСГС	МПГН	МКГН	Всего детей
Алкилирующие препараты	1	2	5	2	–	10
Микофенолата мофетил	–	–	2	4	5	11
Циклоспорин	–	3	21	15	1	40
Всего детей	1 (1,7%)	5 (8,8%)	28 (49,1%)	21 (29,8%)	6 (10,5%)	61

Примечание:

БМИ — болезнь минимальных изменений; ФСГС — фокально-сегментарный гломерулосклероз;

МПГН — мезангиопролиферативный гломерулонефрит; МКГН — мезангиокапиллярный гломерулонефрит.

Рис. 1. Эффективность иммуносупрессивной терапии при стероидзависимом нефротическом синдроме



У 2 из этих 5 больных была азотемия. Из 5 больных с мембранопротрофическим гломерулонефритом у 2 получена полная ремиссия болезни, у 2 — частичная и у 1 — уменьшение выраженности протеинурии, т.е. терапия в разной степени была эффективна у всех 5 пациентов с мембранопротрофическим гломерулонефритом. Уровень креатинина у 2 больных с азотемией нормализовался, т.е. произошло восстановление функций почек.

В среднем значительно уменьшилась степень протеинурии: с 3,65 г/сут в начале терапии до 1,15 г/сут через 3 мес и до 0,57 — 0,49 г/сут через 6–12 мес от начала терапии.

Сравнение эффективности разных видов иммуносупрессивной терапии при стероидрезистентном нефротическом синдроме показало, что традиционные цитотоксические препараты наименее эффективны. Наиболее эффективным оказался циклоспорин, при применении которого положительный эффект был достигнут более, чем у 80% больных, преимущественно в виде полной ремиссии. При терапии микофенолата мофетилем, в основном, достигалась частичная ремиссия (рис. 2).

В наших наблюдениях из побочных действий алкилирующих препаратов наблюдалось увеличение частоты респираторных инфекций. Только у одного из 22 пациентов, лечившихся микофенолата мофетилем, было отмечено кратковременное повышение сывороточного уровня печеночных трансаминаз, потребовавшее временной отмены препарата. В условиях лечения циклоспорином у 5 больных снизилась скорость клубочковой фильтрации и составила 55–68 мл/мин (по формуле Шварца). У 3 из этих 5 детей скорость клубочковой фильтрации восстановилась при снижении дозы циклоспорина, у 2 пациентов препарат был отменен. У 4 пациентов через 1,5–2 года от начала приема циклоспорина проведена биопсия почки, выявившая признаки циклоспориновой нефротоксичности у 3 больных.

Таким образом, сопоставление эффективности различных иммуносупрессивных препаратов при нефротическом синдроме у детей показало, что наиболее эффективным, как при стероидзависимом, так и при стероидрезистентном нефротическом синдроме является циклоспорин. При стероидзависимом нефротическом синдроме лечение данным препаратом в большинстве случаев позволяло отменить преднизолон и заметно уменьшало число рецидивов. Неожиданно низкой оказалась эффективность алкилирующих препаратов. В 1970-е годы при часто рецидивирующем и стероидзависимом нефротическом синдроме применение цитотоксической

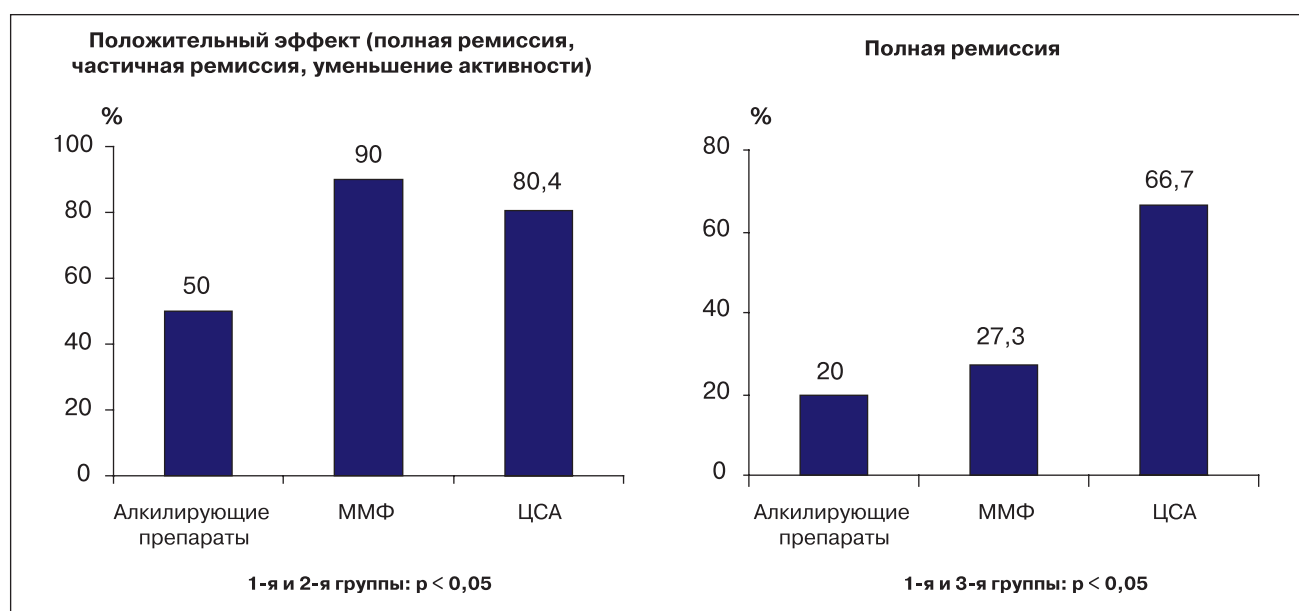
терапии хлорбутином или циклофосфамидом приводило к удлинению ремиссии в среднем до 3 лет 9 мес [6, 11]. Остается неясным, почему снизилась эффективность алкилирующих препаратов. Надо оговориться, что в представленной в настоящем исследовании группе детей, леченных алкилирующими цитотоксическими препаратами, эти препараты полностью отменялись, тогда как в группе пациентов, леченных циклоспорином, большинство пациентов к концу наблюдения продолжали его получать, хотя и в уменьшенной дозе. Возможно, что сопоставление числа рецидивов нефротического синдрома после отмены циклоспорина не выявит существенных различий между алкилирующими препаратами и циклоспорином. В настоящее время можно говорить, что на время приема циклоспорина у подавляющего большинства детей со стероидзависимым нефротическим синдромом удается отменить преднизолон и избежать рецидивов нефротического синдрома. При продолжающемся приеме микофенолата мофетила число рецидивов уменьшается так же существенно, как и при приеме циклоспорина. Однако, эффективность микофенолата мофетила в отношении возможности отмены преднизолона при стероидзависимом нефротическом синдроме гораздо меньше по сравнению с циклоспорином и даже по сравнению с алкилирующими препаратами. При стероидрезистентном нефротическом синдроме алкилирующие препараты менее эффективны, чем микофенолата мофетил и циклоспорин. Преимущества последнего особенно очевидны при сопоставлении частоты достижения полной ре-

Таблица 2. Эффективность микофенолата мофетила в зависимости от морфологической формы гломерулонефрита (n = 11)

	МКГН (n = 5)	МПГН (n = 4)	ФСГС (n = 2)
Полная ремиссия	2	1	0
Неполная ремиссия	2	2	1
Снижение протеинурии	1	1	0
Отсутствие эффекта	0	0	1

Примечание:
МКГН — мезангиокапиллярный гломерулонефрит;
МПГН — мезангиопротрофический гломерулонефрит;
ФСГС — фокально-сегментарный гломерулосклероз.

Рис. 2. Эффективность иммуносупрессивной терапии при стероидрезистентном нефротическом синдроме у детей



миссии. Таким образом, в настоящее время наиболее эффективным как при стероидзависимом, так и при стероидрезистентном нефротическом синдроме является циклоспорин. Наиболее безопасным в отношении осложнений является микофенолат мофетил. Интересно, что у трансплантированных больных этот препарат часто вызывает гастроэнтерологические осложнения [12]. Хотя в представленных наблюдениях мы не видели опасных для жизни осложнений от применения алкилирующих препаратов, они хорошо известны, как в мировой литературе, так и по нашим прежним наблюдениям [13–16]. Алкилирующие агенты вызывают цитопению, гонадотоксичность, онкологические заболевания, гастроэнтерологические осложнения, некроз поджелудочной железы, тяжелое течение инфекций. Большим недостатком циклоспорина является нефротоксичность и связанная с этим необходимость биопсии почки. Известно, что имеющиеся в распоряжении клиницистов методы исследования функций почек не позволяют рано диагностировать циклоспориновую нефротоксичность [17].

Таким образом, в настоящее время проблему лечения стероидзависимого нефротического синдрома у детей нельзя считать решенной. При необходимости отмены преднизолона циклоспорин является препаратом, назначение которого наиболее целесообразно. Применение циклоспорина должно сочетаться с мониторингом функций почек и проведением биопсии почки для контроля за нефротоксичностью. При стероидрезистентном нефротическом синдроме показано лечение циклоспорином. При наличии противопоказаний к назначению циклоспорина препаратом выбора может быть микофенолат мофетил. В связи с низкой эффективностью и потенциально возможными тяжелыми осложнениями при применении алкилирующих агентов, в настоящее время при нефротическом синдроме у детей эти препараты могут быть применены при невозможности лечения циклоспорином или микофенолат мофетилом. Следует продолжить исследования отдаленных результатов терапии и осложнений при применении циклоспорина или микофенолата мофетила.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Clark A.G., Barratt T.M. Steroid-Responsive Nephrotic Syndrome. In: Barratt T.M., Avner E.D., Harmon W.E. // *Pediatric Nephrology*. — 1999. — P. 731–747.
- International Study of Kidney Disease in Children. Early identification of frequent relapsers among children with minimal change nephrotic syndrome // *J. Pediatr.* — 1982. — № 101. — P. 514–518.
- International Study of Kidney Disease in Children. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone // *J. Pediatr.* — 1981. — № 98. — P. 561–564.
- Barratt T.M., Soothill J.F. Controlled trial of cyclophosphamide in steroid sensitive relapsing nephrotic syndrome of childhood // *Lancet*. — 1970. — № 2. — P. 479–482.
- International Study of Kidney Disease in Children. Prospective controlled trial of cyclophosphamide in children with nephrotic syndrome // *Lancet*. — 1974. — № 2. — P. 423–427.
- Barratt T.M., Bercowsky A., Osofsky S.G. et al. Cyclophosphamide treatment in steroid-sensitive relapsing nephrotic syndrome of childhood // *Lancet*. — 1975. — № 1. — P. 55–58.
- Garin E.H., Pryor N.D., Fennell R.S. et al. Pattern of response to prednisone in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome as a criterion selecting patients for cyclophosphamide therapy // *J. Pediatr.* — 1978. — № 92. — P. 304–308.
- Geary D.F., Farine M., Thorner P. et al. Response to cyclophosphamide in steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis. A reappraisal // *Clin. Nephrol.* — 1984. — № 22. — P. 109–113.
- Niaudet P., Habib R. Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrosis // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 1994. — № 5. — P. 1049–1051.
- Gellermann J., Querfeld U. Frequently relapsing nephrotic syndrome: treatment with mycophenolate mofetil // *Pediatr. Nephrol.* — 2004. — № 19. — P. 101–104.
- Сергеева Т.В. Влияние комплексной терапии на течение и исход хронического гломерулонефрита у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — 1988.
- Moudgil A., Bagga A., Jordan S.C. Mycophenolate mofetil therapy infrequently relapsing steroid-dependent and steroid-resistant nephritic syndrome of childhood: current status and future directions // *Pediatr. Nephrol.* — 2005. — № 20. — P. 1376–1381.
- Hsu A.C., Folami A.O., Bain J. et al. Gonadal functions in males treated with cyclophosphamide for nephrotic syndrome // *Fertil. Steril.* — 1979. — № 31. — P. 173–177.
- Trompeter R.S., Evans P.R., Barratt T.M. Gonadal function in boys with steroid responsive nephrotic syndrome treated with cyclophosphamide for short periods // *Lancet*. — 1981. — № 1. — P. 1177–1179.
- Buchanan J.D., Fairley K.F., Barris J.U. Return of spermatogenesis after stopping cyclophosphamide therapy // *Lancet*. — 1975. — P. 156–157.
- Muller W., Brandis M. Acute leukemia after cytotoxic treatment for non malignant disease in childhood // *Eur. J. Pediatr.* — 1981. — № 136. — P. 105–108.
- Niaudet P. Steroid-Resistant Idiopathic Nephrotic Syndrome. In: Barratt T.M., Avner E.D., Harmon W.E. // *Pediatric Nephrology*. — 1999. — P. 749–763.