

Новое в лечении нефротического синдрома

Т.В.Сергеева, Т.С.Вознесенская, А.Н.Цыгин

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Сравнительное изучение эффективности циклоспорина А и микофенолата мофетила проведено у 27 детей с нефротическим синдромом, 18 из которых были стероидрезистентными. Установлена высокая эффективность обоих препаратов у стероидчувствительных больных, назначение циклоспорина А или микофенолата мофетила позволяет существенно снизить дозу преднизолона или отменить его. У стероидрезистентных больных оба препарата оказались эффективнее по сравнению с другими лекарственными средствами, применяемыми традиционно в настоящее время для лечения этих детей. Эффективность каждого из двух препаратов зависела от характера морфологических изменений в ткани почек.

Ключевые слова: дети, заболевания почек, нефротический синдром, лечение, стероидрезистентные иммуносупрессивные препараты

Novelties in treatment of nephrotic syndrome

T.V.Sergeeva, T.S.Voznesenskaya, A.N.Tsyguin

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

The authors carried out a comparative study of efficiency of cyclosporine and mycophenolate mofetil in 27 children with the nephrotic syndrome; of these, 18 children were steroid-resistant. We determined a 100-percent efficiency of the both drugs in steroid-sensitive patients, with the administration of cyclosporine or mycophenolate mofetil making it possible to either considerably decrease the dose of prednisolone, or discontinue it. The efficacy of each of the two drugs was noted to depend upon the character of morphological alteration in the renal tissues.

Key words: children, renal diseases, nephrotic syndrome, treatment, immunosuppressive drugs

По современным представлениям, достижение ремиссии при заболеваниях почек, сопровождающихся нефротическим синдромом, является трудной и важной задачей практикующих нефрологов. Нефротический синдром вызывает осложнения, потенциально представляющие угрозу для жизни больного. К ним относятся гиповолемический шок, тяжелые инфекции, обусловленные снижением иммунной защиты [1–3]. Летальность вследствие нефротического синдрома все еще составляет 2,5–7,2% [4, 5]. Кроме того, персистенция нефротического синдрома сопровождается инвалидизацией больного из-за осложнений со стороны костной системы, желудочно-кишечного тракта и, наконец, чревата прогрессированием заболевания до стадии хронической почечной недостаточности [2, 6].

У подавляющего большинства больных с нефротическим синдромом удается добиться ремиссии в результате стандартного курса кортикостероидной терапии. Трудности возникают при стероидзависимости и стероидрезистентности. До последнего времени выходом из ситуации было применение цитостатиков. В настоящий момент у стероидрезистентных больных, не ответивших на стандартный курс лечения цитотоксическими препаратами, успешно используются различные протоколы, включающие применение кортикостероидов

и цитотоксических препаратов в сверхвысоких дозах и в течение длительного времени. К таким методам терапии можно отнести пульс-терапию солумедролом, циклофосфаном, схемы Mendoza, Ponticelli [7–11]. Отдельные публикации касаются успешного применения дефлазакорта, винкристина, пefлоксацина, левамизола, такролимуса [12–19]. Такролимус как и циклоспорин А и микофенолат мофетил, хорошо зарекомендовали себя при лечении и профилактике отторжения пересаженной почки [20, 21]. Успешное применение этих иммуносупрессоров для терапии нефротического синдрома, рецидивирующего в пересаженную почку, явилось, наряду с патогенетическими основаниями, стимулом для их использования у больных нефротическим синдромом, не подвергавшихся пересадке почки [22]. В настоящее время накапливается опыт применения иммуносупрессоров, используемых в трансплантологии, у больных с нефротическим синдромом [23–27].

Цель настоящего исследования – сопоставить эффективность двух иммуносупрессивных препаратов – циклоспорина А и микофенолата мофетила при нефротическом синдроме у детей.

Пациенты и методы

Циклоспорина А получали 13 детей с нефротическим синдромом. Двое из них были стероидчувствительными: 1 ребенок имел частые рецидивы, другой – стероидзависимость. 11 детей были стероидрезистентными; предшествующая терапия стероидами, в том числе сверхвысокими дозами, и цитостатиками была неэффективной. У 8 стероидрезистентных больных при биопсии почки был выявлен фокально-сегмен-

Для корреспонденции:

Сергеева Тамара Васильевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения нефрологии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 117296, Москва, Ломоносовский пр-т, 2/62
Телефон: (095) 134-0449

Статья поступила 05.01.2003 г., принята к печати 07.04.2003 г

тарный гломеруло-склероз, у 3 – пролиферативные формы гломерулонефрита (у 2 – мезангиопролиферативный и у 1 – мезангиокапиллярный). Доза препарата составила 3–8 мг/кг в сутки, длительность курса от 6 мес до 1 года. Лечение проводилось под контролем концентрации циклоспорина в крови.

Микофенолат мофетил получали 14 детей с нефротическим синдромом. У 7 из них был диагностирован часто рецидивирующий или зависимый стероидчувствительный вариант заболевания. Семь больных страдали стероидрезистентным нефротическим синдромом. У 2 детей при биопсии почки был обнаружен фокально-сегментарный гломерулосклероз, у 5 – пролиферативные формы гломерулонефрита (у 4 – мезангиопролиферативный и у 1 быстро прогрессирующий экстракапиллярный гломерулонефрит). До назначения препарата все больные лечились кортикостероидами и цитостатиками, включая сверхвысокие дозы, без эффекта. Доза составила от 26 до 30 мг/кг в сутки, длительность курса от 3 до 14 мес.

Результаты исследования и их обсуждение

У 2 больных со стероидчувствительным нефротическим синдромом, получавших циклоспорин А, развилась полная ремиссия заболевания, преднизолон был полностью отменен. Из 8 больных с фокально-сегментарным гломерулосклерозом 3 ребенка в ответ на циклоспорин А развили полную ремиссию заболевания, 3 – частичную ремиссию, у 2 детей наблюдалось отчетливое уменьшение выраженности нефротического синдрома. Т. е., у всех больных применение циклоспорина А оказалось эффективным в различной степени. Из 3 детей с пролиферативными формами гломерулонефрита у 2 достигнута частичная ремиссия, у 1 ребенка эффект отсутствовал.

У всех 7 больных со стероидчувствительным нефротическим синдромом, леченных селлсептом, была получена полная ремиссия заболевания, доза преднизолона уменьшена по отношению к той индивидуальной для каждого пациента дозе, в условиях которой удерживалась ремиссия (см. таблицу).

При лечении микофенолата мофетилем 2 больных с фокально-сегментарным гломерулосклерозом частичная ремиссия нефротического синдрома была достигнута у одного, у второго ребенка эффект отсутствовал. У 5 больных с пролиферативными формами гломерулонефрита в условиях терапии селлсептом был получен эффект разной степени выраженности: уменьшение активности у 1, частичная ремиссия у 3, полная ремиссия заболевания у 1. Таким образом, при стероидрезистентном нефротическом синдроме микофенолат мофетил был эффективен у 6 из 7 детей.

У 18 стероидрезистентных больных (у 11 леченных циклоспорином А и 7 – селлсептом) оба изучаемых препарата были

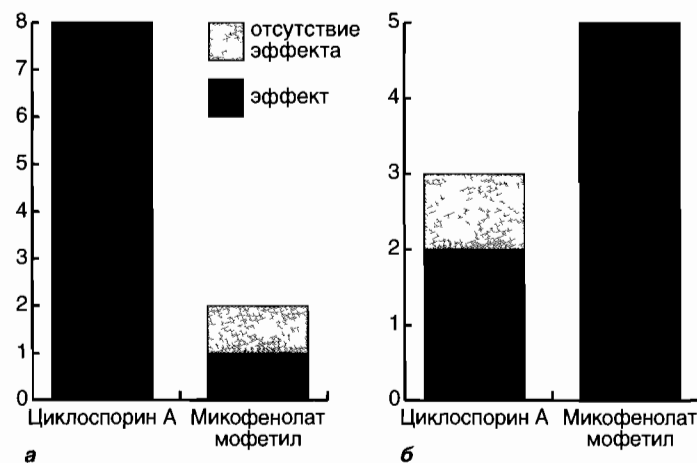


Рисунок. Эффективность микофенолата мофетила и циклоспорина А при гломерулонефрите, проявляющемся стероидрезистентным нефротическим синдромом.

а) при фокально-сегментарном гломерулосклерозе;
б) при пролиферативных формах гломерулонефрита.

статистически значимо эффективнее, чем предшествующая пульс-терапия солумедролом и цитостатиками ($p < 0,05$). Эффективность циклоспорина А и микофенолата мофетила при стероидрезистентном нефротическом синдроме в целом была одинакова. Однако циклоспорин А оказался более эффективным при фокально-сегментарном гломерулосклерозе, тогда как микофенолат мофетил – при пролиферативных формах гломерулонефрита (см. рисунок).

В процессе лечения циклоспорином А наблюдали следующие осложнения: повышение артериального давления – у 3, увеличение уровня мочевины и креатинина крови – у 5, аллергические реакции – у 2, панкреатит – у 1 ребенка. При применении микофенолата мофетила отмечено повышение активности трансаминаз крови у 1 больного, что потребовало временной отмены препарата.

Циклоспорин А – иммуносупрессивное средство, представляет собой циклический полипептид, состоящий из 11 аминокислот. Избирательно действует на Т-лимфоциты, подавляя все иммунные реакции, контролируемые ими, особенно продукцию цитокинов. Циклоспорин А широко применяется в мире, хорошо зарекомендовал себя при стероидчувствительном нефротическом синдроме, реже применяется при стероидрезистентном нефротическом синдроме [28, 29]. Наши наблюдения отличаются преобладанием стероидрезистентных больных (11 из 13 детей). F.Waldo [30] предложена схема лечения фокально-сегментарного гломерулосклероза, являющегося наиболее частой причиной стероидрезистентного нефротического синдрома. В отечественной нефрологии нет опыта применения этого протокола. Четверо наблюдавшихся нами детей получили терапию циклоспорином А согласно протоколу F.Waldo и соавт. У всех 4 больных в условиях пульс-терапии солумедролом в сочетании с циклоспорином А, достигнута ремиссия нефротического синдрома. В собственных исследованиях автора, предложившего протокол, результаты были скромнее. Одним из вариантов сочетанной терапии стероидами и циклоспорином является применение небольших доз преднизолона в альтернирующем режиме с циклоспорином А [31].

Микофенолат мофетил – производное микофеноловой кислоты (морфолиноэтиловый эфир). Является ингибитором

Таблица. Результаты применения микофенолата мофетила у больных со стероидчувствительным нефротическим синдромом (n = 7)

№ п/п	Доза преднизолона до лечения микофенолата мофетилем	Доза преднизолона при приеме микофенолата мофетилем
1	30 мг/48 ч	10 мг/48 ч
2	40 мг/24 ч	20 мг/48 ч
3	50 мг/24 ч	20 мг/48 ч
4	60 мг/24 ч	20 мг/48 ч
5	60 мг/24 ч	5 мг/48 ч
6	20 мг/24 ч	Отменен
7	20 мг/24 ч	5 мг/48 ч

инозинмонофосфатдегидрогеназы, вследствие чего подавляет синтез нуклеотидов и оказывает выраженное цитотоксическое действие на лимфоциты. Экспериментальными исследованиями последних 3–4 лет показано, что микофенолат мофетил подавляет пролиферацию мезангиальных клеток, продукцию цитокинов и молекулы адгезии [32–34]. Появились сообщения о применении его у ограниченного числа больных с нефротическим синдромом без трансплантации почки [26, 27, 35, 36].

Оба препарата, примененные нами в представленных наблюдениях, стали использоваться у детей с нефротическим синдромом после того, как достаточно хорошо зарекомендовали себя у больных, подвергшихся пересадке почки. При нефротическом синдроме их применение теоретически обосновано существующими представлениями о патогенезе в соответствии с которыми данная этиология рассматривается прежде всего как результат дисфункции Т-лимфоцитов [37].

В отличие от имеющихся публикаций нам удалось показать преимущества применения циклоспорина А при фокально-сегментарном гломерулосклерозе, а микофенолата мофетила – при пролиферативных формах гломерулонефрита. Небольшое число наблюдений не позволяет быть категоричными в выводах, наши исследования будут продолжены.

В наших наблюдениях практически не было осложнений от применения микофенолата мофетила, что выгодно отличает этот препарат от других цитостатиков. Нефротоксичность циклоспорина известна, в связи с чем следует считать обязательным проведение биопсии почки. Недавние исследования показали, что функциональные параметры не заменяют морфологические в оценке нефротоксичности циклоспорина [38].

Заключение

Показана эффективность циклоспорина А и микофенолата мофетила у стероидчувствительных больных с нефротическим синдромом. Назначение этих препаратов и позволяет снизить дозу преднизолона или отменить его.

Больные со стероидрезистентным нефротическим синдромом подлежат биопсии почки.

При стероидрезистентном нефротическом синдроме, обусловленном фокально-сегментарным гломерулосклерозом, при отсутствии эффекта от применения сверхвысоких доз кортикостероидов и цитостатиков показано лечение циклоспорином А. Противопоказанием для назначения циклоспорина А служит выраженный склероз клубочков и особенно интерстиция.

При стероидрезистентном нефротическом синдроме, обусловленном пролиферативными формами гломерулонефрита, показано назначение микофенолата мофетила.

Литература

- Clark A G, Barratt T M. Steroid-Responsive Nephrotic Syndrome in Barratt T M «Pediatric Nephrology». Baltimore; 1998; 731.
- Niaudet P. French Society of Pediatric Nephrology Comparison of cyclosporine and chlorambucil in the treatment of steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre controlled trial. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 1–3.
- Lin C Y, Chen C H, Lee P.P., et al. In vitro B-lymphocyte switch disturbance from IgM into IgG in IgM mesangial nephropathy. *Pediatr Nephrol* 1989, 3: 254–8.

- International Study of Kidney Disease in Childhood. Minimal change nephrotic syndrome death during the first 5 to 15 years observation. *Pediatrics* 1984, 73: 497–501.
- Trompeter R S, Lloyd B W, Hicks J., et al. Long term outcome for children with minimal change nephrotic syndrome. *Lancet* 1985, 1: 368–70.
- Ingulli E., Tejani A. Racial differences in the incidence and outcome of idiopathic focal and segmental glomerulosclerosis in children. *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 393–7.
- Mendoza S A., Reznik V M., Griswold W., et al. Treatment of steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents. *Pediatr Nephrol* 1990, 4: 303–7.
- Ponticelli C., Zucchelli P., Passerini P., et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995, 48: 1600–4.
- Emre S., Sirin A., Alpay H., et al. Pulse methylprednisolone therapy in children with membranoproliferative glomerulonephritis. *Acta Paediatr Jap* 1995; 37: 626–9.
- Bergstein J.M., Andreoli S.P. Response of type I membranoproliferative glomerulonephritis to pulse methylprednisolone and alternate-day prednisone therapy. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 268–71.
- Elhence R., Gulati S., Kher V., et al. Intravenous puls cyclophosphamid – a new regime for steroid-resistant minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 1–3.
- Trompeter R S. Steroid resistant nephrotic syndrome. a review of the treatment of focal segmental glomerulosclerosis in children. In Murakami K, Kitagawa T, Yabuta K, et al. Recent Advances in Pediatric Nephrology. Amsterdam: Excerpta Medica, 1987; 363–71.
- Almeida M P., Almeida H A., Rosa F C. Vincristine in steroid resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 79–80.
- Mc Cauley J., Shapiro R., Ellis D., et al. Pilot trial of FK 506 in the management of steroid resistant nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1286–90.
- Bagga A., Sharma A., Srivastava R.N. Levamisole therapy in corticosteroid dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 418–22.
- Balsan S., Lenoir G., Steru D., et al. Effects of long term deflazacort maintenance therapy on mineral metabolism and statural growth in children. *Calc Tiss Intern* 1987; 40: 303–9.
- Olgaard K. Glucocorticoid induced osteoporosis in the lumbar spine, forearm and mandible of nephrotic patients a double blind study on the high dose long-term effects of prednisone versus deflazacort. *Calc Tiss Intern* 1992; 50: 490–7.
- Broyer M., Tezzi F., Gagnadoux M., et al. A randomized double blind study of deflazacort versus prednisone in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome (abstract). *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 414.
- Pruna A. Pefloxacin as first line treatment in nephrotic syndrome. *Lancet* 1992, 340: 728–729.
- Feld L.G., Stablein D., Fivush B., et al. Renal transplantation in children from 1987–1996: The 1996 annual report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Transplant* 1997; 1: 146–62.
- Ettenger R., Cohen A., Nast C., et al. Mycophenolate mofetil as maintenance immunosuppression in pediatric renal transplantation. *Transplant Proc* 1997; 29(1–2): 340–1.
- Jacqz-Agrain E., Khan Shaghagi E., Baudouin V., et al. Pharmacokinetics and tolerance of mycophenolate mofetil in pediatric renal transplant children. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 95–9.
- Filler G., Ehrlich J. Mycophenolate mofetil for rescue therapy in acute renal transplant rejection in children should always be monitored by measurement of trough concentration. *Nephrol Dial Transplant* 1997, 12: 374–5.
- Niaudet P., Reigneau O., Humbert H. A pharmacokinetic study of Neoral in childhood steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 154–5.
- Seikaly M G, Prashner H., Nolde-Hurlbert B., et al. Long-term clinical and pathological effects of cyclosporine in children with nephrosis. *Pediatr Nephrol* 2000, 14: 214–7.

26. Dooley M.A., Cosio F.J., Nachman P.H., et al. Mycophenolate mofetil therapy in lupus nephritis: clinical observations. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 833–9.
27. Briggs W.A., Choi M.J., Scheel P.J. Follow-up on mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 898–9.
28. Ingulli E., Singh A., Baqi N., et al. Aggressive, long-term cyclosporine therapy for steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 1820–5.
29. Lieberman K., Tejani A. A randomized double blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 56–63.
30. Waldo F.B., Benfield M.R., Kohaut E.C. Therapy of focal and segmental glomerulosclerosis with methylprednisolone, cyclosporine A, and prednisone. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 397–400.
31. Niaudet P. and the French Society of Pediatric Nephrology. Treatment of childhood steroid resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. *J Pediatr* 1994; 125: 981–5.
32. Hauser R.A., Molekut R., Rosen B. Successful treatment of patient with severe refractory myasthenia gravis using mycophenolate mofetil. *Neurology* 1998; 51: 912–3.
33. Penny M.J., Boyd R.A., Hall B.M. Mycophenolate mofetil prevents the induction of active Heymann nephritis: association with Th2 cytokine inhibition. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2272–82.
34. Jayne D. Non-transplant uses of mycophenolate mofetil. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999; 8: 563–7.
35. Miller J., Zimmerman R., Radhakrishnan J., et al. Use of mycophenolate mofetil in resistant membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 250–6.
36. Nowack R., Gobel U., Klooker P., et al. Mycophenolate mofetil for maintenance Therapy of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis: a pilot study in 11 patients with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1965–71.
37. Shalhoub R.E. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet* 1974; 2: 556–60.
38. Hino S., Takemura T., Okada M., et al. Follow-up study of children with nephrotic syndrome treated with a long-term moderate dose cyclosporine. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 932–9.

НАУЧНАЯ ЖИЗНЬ

ВТОРОЙ РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии»

15–17 октября 2003 года

Конгресс посвящен актуальным проблемам педиатрии и детской хирургии. В рамках Конгресса пройдет всероссийская конференция «Клиническая иммунология в педиатрии и детской хирургии».

Форум будет проходить по адресу: Москва, Гостиничный комплекс «Космос», проспект Мира, 150.

На конгрессе соберутся педиатры, неонатологи, детские хирурги и онкологи, которые обсудят проблемы специализированной медицинской помощи детям. Ученые и практикующие врачи получат возможность обменяться мнениями по таким вопросам, как оптимизация диагностики, лечения, профилактики наиболее распространенных заболеваний детского возраста, новые пути решения проблем педиатрии и детской хирургии.

В рамках Конгресса впервые организована Всероссийская конференция «Клиническая иммунология в педиатрии и детской хирургии», которая позволит шире донести до практических врачей достижения современной иммунологии и определить пути оптимизации использования иммунотерапии в педиатрической практике.

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА

- Министерство здравоохранения Российской Федерации;
- Московский НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ;
- Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина;
- НИИ детской онкологии;
- Российская ассоциация педиатрических центров;
- Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины.

С научной программой конгресса, порядком регистрации и правилами оформления тезисов можно ознакомиться на сайте Конгресса www.congress2003@pedklin.ru и в Оргкомитете конгресса по адресу:

125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2, МНИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ,
Оргкомитет Конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии»
Телефоны: (095) 484-58-02; 483-36-53; 487-05-69;
Факс: (095) 484-58-02; 483-36-53; 487-05-69;
E-mail: congress@pedklin.ru

АДРЕС ОРГКОМИТЕТА КОНФЕРЕНЦИИ

«Клиническая иммунология в педиатрии и детской хирургии»:

125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2, МНИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ
Телефон: (095) 487-76-00; факс: (095)-484-58-02; E-mail: vsukhorukov@pedklin.ru