

Результаты использования Сандиммуна-Неорала при нефротическом синдроме, связанном с гломерулонефритом, у детей (по данным многоцентрового контролируемого исследования)

М.С.Игнатова¹, Е.А.Харина¹, Э.Г.Курбанова¹, В.А.Обухова¹, Н.А.Коровина², М.М.Литвак², Н.А.Хрущева³,
Г.А.Маковецкая⁴, М.К.Соболева⁵, А.Б.Канатбаева⁶

¹Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения РФ;

²Российская медицинская академия последиplomного образования, Москва;

³Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург;

⁴Самарский государственный медицинский университет;

⁵Новосибирский медицинский университет;

⁶Алма-Атинский медицинский университет

Представлены результаты многоцентрового исследования эффективности препарата Сандиммун-Неорал при гормоночувствительном и гормонорезистентном нефротическом синдроме, связанном с первичным гломерулонефритом, у детей. Показана его эффективность при различных морфологических вариантах гломерулонефрита, протекающих с нефротическим синдромом. Отмечена высокая эффективность этого препарата не только при гормоночувствительном, но и при гормонорезистентном нефротическом синдроме. Впервые в отечественной литературе показана возможность формирования циклоспоринзависимости при проведении терапии Сандиммуном.

Ключевые слова: Сандиммун-Неорал, нефротический синдром, гормоночувствительность, гормонорезистентность, гломерулонефрит, дети

Outcomes of administration of Sandimmune-Neoral in children with glomerulonephritis-related nephrotic syndrome (by data of a multicentre controlled clinical study)

M.S.Ignatova¹, E.A.Kharina¹, E.G.Kurbanova¹, V.A.Obukhova¹, N.A.Korovina², M.M.Litvak², N.A.Khrushcheva³,
G.A.Makovetskaya⁴, M.K.Soboleva⁵, A.B.Kanatbaeva⁶

¹Moscow Research Institute of Paediatrics and Pediatric Surgery, Ministry of Public Health of the Russian Federation;

²Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow;

³Uralian State Medical Academy, Ekaterinburg;

⁴Samara State Medical University, Samara;

⁵Novosibirsk Medical University, Novosibirsk;

⁶Alma-Ata Medical University, Alma-Ata

The authors report here the findings of a multicentre study of efficacy of Sandimmune-Neoral in hormone-sensitive and hormone-resistant nephrotic syndrome related to primary glomerulonephritis in children. The drug proved efficient in different morphological variants of glomerulonephritis, taking course with nephrotic syndrome. High efficacy of the drug was observed not only in hormone-sensitive, but in hormone-resistant nephrotic syndrome. The authors have for the first time in the Russian literature shown a possibility of formation of cyclosporin-dependence during therapy with Sandimmune-Neoral.

Key words: Sandimmune-Neoral, nephrotic syndrome, hormone-sensitivity, hormone-resistance, glomerulonephritis, children

Для корреспонденции:

Игнатова Майя Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела наследственных и приобретенных болезней почек НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ

Адрес: 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2

Телефон. (095) 488-5113

E-mail nephrolog @ pedklin ru

Статья поступила 17.09.2002 г., принята к печати 20.12.2002 г.

Одной из важнейших задач педиатрической нефрологии является лечение первичного гломерулонефрита. Большие сложности возникают при наличии у ребенка гормонорезистентного нефротического синдрома, связанного с тяжелым течением гломерулонефрита.

Развитие доказательной медицины свидетельствует о целесообразности и необходимости контролируемых исследований, действенности разнообразных лекарственных

средств для их направленного использования в широкой медицинской практике [1]. Для быстрого получения результатов оптимальным оказывается многоцентровое исследование новых медикаментов [2]. Это важно, когда испытывается эффективность достаточно дорогих лекарств и когда в одном лечебном учреждении наблюдается относительно немного больных, которым такой препарат необходим. К таким препаратам относится циклоспорин А (САНДИММУН-НЕОРАЛ, фирма «Новартис-Фарма», Швейцария), иммуносупрессант селективного действия, непосредственно влияющий на рецепторы интерлейкина-2, играющего важную роль в иммунопатологических реакциях [3]. Нефротический синдром у детей с гломерулонефритом оказывается состоянием, при котором, по данным зарубежных исследователей, целесообразно использовать циклоспорин [4, 5]. Однако частота ремиссии, по данным разных исследований, различается, поэтому возникает необходимость иметь собственный опыт [6]. Сандиммун и Сандиммун-Неорал начали применяться в специализированных нефрологических стационарах в России с 1996 г. Многоцентровое исследование начато по единому протоколу с 1999 г.

Цель работы: оценить эффективность Сандиммуна-Неорала при лечении нефротического синдрома, связанного с первичным гломерулонефритом, у детей на основе многоцентрового исследования в России и Казахстане.

Пациенты и методы

Прежде всего был создан протокол многоцентрового исследования эффективности Сандиммуна-Неорала. Критерием включения в исследование являлось наличие у ребенка в возрасте от 3 до 15 лет первичного гормоночувствительного нефротического синдрома и гормонорезистентного нефротического синдрома. При этом в группу гормоночувствительного нефротического синдрома отнесены больные с гормонозависимым нефротическим синдромом и часто рецидивирующим нефротическим синдромом. Под гормонозависимым нефротическим синдромом подразумевается рецидивирование в течение 2 нед после отмены или снижения дозы преднизолона, под часто рецидивирующим – возникновение обострений более двух в течение 6 мес или четырех в течение 12 мес. Гормонорезистентный нефротический синдром характеризуется отсутствием ремиссии после стандартного курса терапии преднизолоном в дозе 2 мг/кг в сутки в течение 6 нед.

Под нашим наблюдением в нефрологических клиниках Москвы, Екатеринбурга, Самары, Новосибирска (Россия), Алма-Аты (Казахстан) находилось 76 детей в возрасте от 3 до 15 лет (табл. 1).

С первичным гормонозависимым или часто рецидивирующим нефротическим синдромом было 39 больных, с гормонорезистентным нефротическим синдромом – 37 больных. Нефробиопсия проведена 44 больным. При этом у половины из них выявлялся мезангиопролиферативный гломерулонефрит. У остальных примерно в равном числе наблюдений отмечались минимальные изменения и фокально-сегментарный гломерулосклероз. Редким наблюдением были мембранозно-пролиферативные изменения в гломерулах (табл. 2).

Таблица 1. Число больных получивших лечение препаратом Сандиммун-Неоралом в больницах разных городов России и Казахстана

Город	Число больных	В том числе с диагнозом ГЧНС	ГРНС
Москва			
• Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ	33	17	16
• Городская больница	5	4	1
Новосибирск	10	6	4
Екатеринбург	15	6	9
Самара	3	1	2
Алма-Ата (Казахстан)	10	5	5
Всего:	76	39	37

Примечание:
ГЧНС – гормоночувствительный нефротический синдром;
ГРНС – гормонорезистентный нефротический синдром

Практически все дети до назначения Сандиммуна получали, кроме преднизолона в стандартной дозе 2 мг/кг в сутки per os, метилпреднизолон внутривенно, хлорбутин или циклофосфан перорально или в виде внутривенной пульс-терапии, плазмаферез без отчетливого эффекта.

Противопоказаниями для лечения циклоспорином были:

- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- стойкое повышение уровня креатинина в сыворотке крови более 130 мкмоль/л;
- выраженные склеротические изменения по данным нефробиопсии;
- указания на злокачественные образования в анамнезе;
- эпилепсия;
- стойкое нарушение функции печени.

Начальная доза Сандиммуна-Неорала составляла 3–3,5 мг/кг в сутки, которая разделялась на 2 приема.

При хорошей переносимости через 1 нед доза повышается до 5 мг/кг в сутки, при этом концентрация в крови должна была быть в пределах 80–150 нг/мл.

Лечение гормоночувствительного и гормонорезистентного нефротического синдрома различалось по методике использования Сандиммуна.

Терапия гормоночувствительного нефротического синдрома Сандиммун-Неоралом проводилась по достижении ремиссии при приеме адекватной дозы преднизолона. В дальнейшем преднизолон использовался в альтернирующем режиме. В последующем применении Сандиммуна-Неорала постепенно отменялся преднизолон.

При лечении гормонорезистентного нефротического синдрома максимальная доза Сандиммуна-Неорала применялась не менее 6 мес., в 1-й месяц использовался также преднизолон в дозе 1 мг/кг в сутки. В дальнейшем до прекращения приема Сандиммуна в полной дозе преднизолон приме-

Таблица 2. Морфологическая характеристика нефротического синдрома у детей, леченных Сандиммуном

Группы больных	Морфологические варианты			
	Минимальные изменения	ФСГС	МзПГН	МбПГН
ГЧНС (n=17)	9	4	8	0
ГРНС (n=28)	0	7	12	4
Всего (n=44)	9	11	20	4

Примечание:
ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз;
МзПГН – мезангиопролиферативный гломерулонефрит;
МбПГН – мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит

Таблица 3. Клиническая характеристика больных

Ответ на 1-й курс стероидов	Возраст, годы	Пол муж/жен	Длительность заболевания, годы	Активность заболевания	Состояние почечных функций
ГЧНС (n=39)	3–15	21/18	1–10	0–I степень (n=20) I–II степень (n=19)	ПН 0–1 (n=39)
ГРНС (n=37)	4–15	20/17	1–10	III степень (n=22) II степень (n=15)	ОПН (n=1) ПН 2Б (n=16) ПН 2а (n=20)

Примечание:
ПН – парциальные нарушения функции почек;
ОПН – острая почечная недостаточность

нялся альтернативным курсом (1 мг/кг/48 ч). При достижении ремиссии стероиды постепенно отменялись. Для поддержания эффекта доза сандиммуна постепенно ступенчато уменьшалась по 0,5–1 мг/кг/сут/мес до 2,5 мг/кг/сут или минимальной терапевтической дозы, индивидуально для больного. Длительность поддерживающей терапии Сандиммуном-Неоралом была не менее 12 мес. К 2002 г под нашим наблюдением находятся больные с гормонорезистентным нефротическим синдромом, которые получают лечение Сандиммуном-Неоралом более 4 лет. У некоторых из них отмечена циклоsporинзависимость.

Отменялся препарат либо по достижении ремиссии (улучшения), либо при развитии неконтролируемых осложнений. При появлении побочных действий доза уменьшалась на 1 мг/кг в сутки, при необходимости – еще на 1 мг/кг в сутки. При сохранении токсических эффектов препарат отменялся.

В связи с этническими и экономическими условиями Казахстана проведено сравнение эффективности изучаемого препарата на основании сопоставления результатов лечения в нефрологической клинике Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ и в нефрологическом стационаре Алма-Аты.

Критериями эффективности служили данные протеинограммы крови и мочи. Под полной ремиссией понималось состояние больного, когда протеинурия была < 4 мг/м²/ч или < 10 мг/кг/сут, а уровень альбумина в сыворотке крови – выше 35 г/л. О частичной ремиссии (улучшение) судили при сохранении протеинурии в пределах 5–40 мг/м²/ч и уровне альбумина сыворотки крови более 30 г/л. У больных с гормонорезистентным нефротическим синдромом оценивалось и состояние стабилизации основных клинико-лабораторных показателей, которое не удавалось получить при использовании других лечебных средств.

Результаты исследования и их обсуждения

Под наблюдением было 39 детей с гормоночувствительным нефротическим синдромом. Все дети получали адекватные дозы глюкокортикоидов, а также алкилирующие препараты. У большинства больных выявлялись гормонозависимость при минимальной активности нефротического синдрома и осложнения стероидной терапии в виде остеопороза, функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта, отставания в росте, катаракты, резко выраженного синдрома экзогенного гиперкортицизма.

Гормонорезистентный нефротический синдром был диагностирован у 37 больных. Распределение по полу, возрасту, и длительности заболевания было примерно одинаковым в обеих группах (табл. 3). Следует подчеркнуть, что при гормонорезистентном нефротическом синдроме Сандиммуном-Неорал назначался детям с максимальной активностью нефротического синдрома, и именно у них отмечались выраженные нарушения функций почек. Активность и состояние функций почек даны по классификации Г.Н.Сперанского и соавт. (1966) с дополнениями М.С.Игнатовой и Ю.Е.Вельтищева [7].

Суммарная эффективность в виде полной ремиссии заболевания отмечалась при лечении Сандиммуном-Неоралом более чем у половины детей (у 40 из 76). Частичная ремиссия имела место у 1/4 больных (у 24 из 76 детей), у остальных детей эффекта не было (в группе больных с гормонорезистентным нефротическим синдромом) и у 2 детей наблюдалось ухудшение в виде снижения функций почек. Практически у всех детей (у 35 из 40) с гормоночувствительным нефротическим синдромом развивалась полная ремиссия заболевания, которая позволила отменить преднизолон и избавить ребенка от осложнений стероидной терапии. У нескольких (у 5) детей из Екатеринбурга, Самары, Алма-Аты отмечалась нестойкая протеинурия, т.е. была неполная ремиссия.

При гормонорезистентном нефротическом синдроме у большинства больных (у 19 из 36) отмечалась частичная ремиссия в виде исчезновения отека, значительного уменьшения протеинурии, улучшения биохимических параметров крови, у 5 больных получена полная ремиссия, у 12 – эффект отсутствовал.

Побочные действия Сандиммуна-Неорала проявились следующим образом:

- гипертрихоз – у 40% больных;
- гиперплазия десен – у 28% больных;
- диспепсические явления – у 16% больных;
- контролируемое повышение артериального давления – у 16% больных.

Эти осложнения исчезали при уменьшении дозы Сандиммуна, т.е. отмечалась дозозависимость.

Основным осложнением лечения циклоsporином является его нефротоксичность. В этой связи считается необходимым повторное проведение нефробиопсии через 12 мес лечения циклоsporином. Однако в литературе имеются различные данные относительно возможности выявления нефротоксичности на основании повторных нефробиопсий. Для суждения о нефротоксичности, кроме рутинных тестов, нами использовались динамическая нефросцинтиграфия, причем применялся радиофармпрепарат ^{99m}TcDTPA, который выделяется путем гломерулярной фильтрации и не реабсорбируется, и ^{99m}TcMAG3, экскретирующийся только путем канальцевой секреции.

Оценивали два параметра: T_{max} – интервал между момен-

Таблица 4. Частота изменений показателей динамической нефросцинтиграфии с ^{99m}Tc-MAG3 до (А) и через 12 мес от начала (Б) лечения циклоsporином

Показатели	ГЧНС (n=9)		ГРНС (n=7)	
	А	Б	А	Б
T _{max} > 3 мин	0,89	0,44	1,0	0,89
T _{2/3} > 6 мин	0,33	0,33	0,86	0,72

Таблица 5. Эффективность Сандиммуна-Неорала при разной гистологической картине у больных с нефротическим синдромом

Гистологические данные	Полная ремиссия	Частичная ремиссия	Нет эффекта
Минимальные изменения (n=9)	9	0	0
Фокально-сегментарный гломерулосклероз (n=11)	3	4	4
Мезангио-пролиферативный гломерулонефрит (n=20)	8	7	5
Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит (n=4)	1	3	0
Всего	21	14	9

том инъекции радиофармпрепарата и достижением максимальной высоты ренограммы, и $T_{2/3}$ интервал между моментом инъекции и снижением высоты ренограммы на $1/3$. Увеличение этих показателей, при отсутствии обструкции мочевых путей расценивали как снижение функции гломерулярной или тубулярной соответственно. В течение 12 мес использования Сандиммуна у большинства детей с гормоночувствительным нефротическим синдромом и гормонорезистентным нефротическим синдромом, по данным динамической нефросцинтиграфии, функция почек не ухудшалась, что говорило об отсутствии выраженного нефротоксического эффекта (табл. 4). У тех 3 детей, у которых определялись нарушения по данным динамической нефросцинтиграфии, отмечалось и повышение уровня креатинина крови, что требовало отмены лечения сандиммуном. Необходимо подчеркнуть, что у этих детей при морфологическом анализе почечного биоптата признаки склерозирования почечной ткани и атрофические изменения в канальцах были выражены еще до лечения циклоспорином. Однако у 1 больной при их наличии развивалась ремиссия, и явлений нефротоксичности по данным нефросцинтиграфии не отмечалось.

Сравнение эффективности лечения Сандиммуном-Неоралом детей в России и Казахстане не выявило существенных различий. При гормоночувствительном нефротическом синдроме у детей обеих групп, как правило, развивалась полная ремиссия, а при гормонорезистентном нефротическом синдроме у большинства отмечалась частичная ремиссия. Однотипный результат лечения, отмеченный у детей в России и Казахстане, можно связать с единообразием в подходе к лечению на основании совместно разработанного протокола использования Сандиммуна-Неорала при нефротическом синдроме у больных.

Анализ действенности Сандиммуна-Неорала в зависимости от гистологической картины нефробиоптата показал, что наилучший эффект получен при минимальных изменениях и мезангио-пролиферативном гломерулонефрите. Однако у 3 больных с фокально-сегментарным гломерулосклерозом и 1 больного с мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом также наблюдалась полная ремиссия. Частичная ремиссия отмечалась у большой группы детей с мезангио-пролиферативным гломерулонефритом (табл. 5).

Заключение

Таким образом, результаты многоцентрового исследования, проведенного по единому протоколу, позволяют положительно оценить клиническую эффективность Сандим-

муна-Неорала при нефротическом синдроме у детей. Сандиммун-Неорал вызывал полную ремиссию заболевания у всех больных с гормонозависимым и часто рецидивирующим нефротическим синдромом. Эти данные близки результатам, полученным R.Habib, P.Niaudet [8]. При гормонорезистентном нефротическом синдроме полная ремиссия, как и ухудшение, была редкостью. Наши данные свидетельствуют об эффекте в виде полной и/или частичной ремиссии у 60% больных с гормонорезистентным нефротическим синдромом при лечении Сандиммуном-Неоралом. Это тем более значимо, что дети с гормонорезистентным нефротическим синдромом до лечения Сандиммуном-Неоралом получали практически все иммуносупрессанты без эффекта. Необходимо также отметить, что при использовании циклоспорина исчезли проявления гормонотоксичности при всех вариантах нефротического синдрома, связанного с гломерулонефритом. Отсутствие нефротоксичности циклоспорина удалось проследить при использовании динамической нефросцинтиграфии. При этом исследовании не выявлялось угнетающее влияние Сандиммуна-Неорала на гломерулярный и тубулярные отделы нефрона. В сочетании с традиционным исследованием функции почек биохимическими методами этот метод позволяет наблюдать за функцией почек больных, получающих Сандиммун-Неорал. Представленные данные свидетельствуют о том, что в распоряжение педиатра-нефролога поступает препарат, который может дать эффект и в тех случаях, когда другие иммуносупрессанты не действенны.

Однако остаются нерешенными проблемы прогнозирования развития циклоспоринзависимости, а также целесообразности лечения Сандиммуном-Неоралом в зависимости от степени активности и выраженности фибропластических изменений в нефробиоптате.

Литература

- 1 Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Пер с англ. М.: Медиа Сфера, 1998; 345.
- 2 Игнатова М.С., Харина Е.А., Курбанова Э.Г. и др. Эффективность Сандиммуна-Неорала при нефротическом синдроме у детей России и Казахстана по данным многоцентрового контролируемого Исследования. Педиатрия 2001, 6: 90–94.
- 3 Shevach E.M. The effects of cyclosporin A on immune system. Annu Rev Immunol, 1985; 3: 397–423.
- 4 Tejani A., Lieberman K. A randomized placebo (PL) controlled double blind trial of cyclosporine (CSA) in steroid resistant (SR) idiopathic focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) in children. A report of the New York, New Jersey Pediatric Nephrology Collaborative Study Group. J Am Soc Nephrol 1993, 4: 289–298.
- 5 Niaudet P. and the French Society of Pediatric Nephrology. Treatment of childhood steroid resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. J Ped 1994, 125: 981–985.
- 6 Broyer M., et al. Minimal changes and segmental glomerular sclerosis/ Oxford textbook of clinical nephrology, 2-nd. Ed. A Davison, et al., Oxford, New York, Tokio: Oxford medical press, 1998, 493–523.
- 7 Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Детская нефрология. Руководство для врачей, 2 изд., Л.: Медицина, 1989; 455.
- 8 Habib R., Niaudet P. Comparison between pre- and posttreatment renal biopsies in children receiving cyclosporine for idiopathic nephrosis. Clin Nephrol 1994; 42: 141–146.