

**А.Ю. Резников¹, Ю.Б. Юрасова¹, В.А. Гаврилова^{1,2},
М.Б. Сагалович¹, Э.К. Петросян², Ю.Г. Мухина²**

¹Российская детская клиническая больница, Москва

²Российский государственный медицинский университет
им. Н.И. Пирогова, Москва

Лечение стероид-резистентного нефротического синдрома у детей

Лечение стероид-резистентного нефротического синдрома (СРНС) – одна из сложных задач в современной нефрологии. Несмотря на широкий спектр иммуносупрессивных препаратов, используемых в лечении данной патологии, у части пациентов заболевание носит прогрессирующий характер с развитием почечной недостаточности. Использование новой схемы лечения у пациентов с СРНС (преднизолон+ЦиклоспоринА+микофеноловая кислота/микофенолат мофетил) продемонстрировало обнадеживающие результаты и может быть предложено в качестве альтернативной терапии.

Ключевые слова: *стероид-резистентный нефротический синдром, Циклоспорин А, микрофеноловая кислота, микрофенолат мофетил.*

Контактная информация: *Петросян Эдита Константиновна.*
Тел.: (495) 936-92-74. E-mail: ed3565@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2011

Стероид-резистентный нефротический синдром (СРНС), частота которого, по данным разных авторов, составляет около 10% среди других форм нефротического синдрома, – одна из актуальных проблем педиатрической нефрологии [1]. Отсутствие достижения ремиссии, несмотря на проводимую терапию, несет существенный риск прогрессирования заболевания и развития почечной недостаточности [2]. Несмотря на использование широкого спектра иммуносупрессивных препаратов в лечении СРНС, достижения ремиссии удается достичь в среднем у 60% детей.

В детском возрасте наиболее частая причина развития СРНС – фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС). Коллабирующая форма ФСГС нередко уже на старте иммуносупрессивной терапии

проявляется развитием почечной недостаточности, ограничивая спектр выбираемых иммуносупрессивных препаратов [3–5]. При этом у 20–30% детей с классическим СРНС, имеющих ФСГС, при генетическом обследовании выявляют мутации подоцит-специфических генов: гена нефрина, подоцина, α -актинина 4, CD2P [7–9]. Доказана несостоятельность иммуносупрессивной терапии при данных мутациях [10].

Среди часто используемых иммуносупрессивных препаратов следует выделить ингибиторы кальциневрина – Циклоспорин А [11], микрофенолат мофетил [12] и микрофеноловую кислоту. Алкилирующие иммуносупрессанты, к которым относятся циклофосфамид и хлорамбуцил, применяют крайне редко: первый – из-за отсутствия выраженного эффекта [13, 14], а второй – из-за возможности развития

A.Yu. REZNIKOV, Yu.B. YURASOVA, V.A. GAVRILOVA, M.B. SAGALOVICH, E.K. PETROSYAN, Yu.G. MUKHINA

Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in children

Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS) remains one of the challenges in modern nephrology. Despite the wide range of immunosuppressive drugs used in treatment of this pathology, in some patients the disease runs a progressive course with the development of renal failure. Using a new treatment regimen for patients with SRNS (prednisolone + cyclosporine A + mycophenolic acid/mycophenolate mofetil) has shown encouraging results and may be offered as an alternative therapy.

Key words: *steroid-resistant nephrotic syndrome, cyclosporine A, mycophenolic acid, mycophenolate mofetil.*

тяжелого побочного эффекта – олигоспермии [15].

В данной статье мы приводим опыт использования сочетанного применения Циклоспорина А (Сандиммуна Неорала) либо с микофенолат мофетилом (Селсептом), либо с микофеноловой кислотой (майфортиком) при сохранении глюкокортикоидной терапии в поддерживающей дозе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находились 5 детей со СРНС (2 мальчика и 3 девочки) в возрасте от 4 до 16 лет (в среднем – $9,2 \pm 5,06$ года). Длительность наблюдения – от 3 мес до 2 лет. У всех детей дебют заболевания характеризовался развитием полного нефротического синдрома (гипопротеинемия, гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия в сочетании с массивной протеинурией), в связи с чем был назначен преднизолон в терапевтической дозе 2 мг/кг/сут. Из-за отсутствия эффекта от проводимой терапии спустя 6–8 нед на фоне терапевтической дозы стероидов был констатирован СРНС. Для уточнения морфологической формы гломерулонефрита и определения дальнейшей тактики ведения всем детям были проведены нефробиопсии с морфологическим и иммуногистохимическим исследованием.

По результатам обследования у троих детей диагностирован фокально-сегментарный гломерулосклероз; у двоих – IgM-нефропатия. В дальнейшем всем больным проводили пульс-терапию метилпреднизолоном в дозе 20–30 мг/кг, не более 1 г за одну инфузию согласно протоколу (внутривенные инфузии метилпреднизолона в течение 30 мин три дня в неделю в течение двух недель и еженедельно в течение 6 недель). Эффективность ее была нестойкой, что потребовало назначения дополнительного иммуносупрессивного препарата – Циклоспорина А (дозу подбирали по концентрации Циклоспорина в крови – 800–900 нг/мл в точке C_2). Только один мальчик в возрасте 5 лет получал циклофосфамид по месту жительства, однако доза препарата не соответствовала терапевтической, длительность лечения циклофосфамидом также была неадекватной. На фоне проводимой терапии практически все дети достигли частичной ремиссии (уменьшилась протеинурия, увеличилась концентрация общего белка сыворотки крови, была менее выражена диспротеинемия, гиперхолестеринемия). Но в дальнейшем у всех детей отмечали рецидивы заболевания, требующие дополнительных внутривенных инфузий метилпреднизолона в описанном выше режиме, их эффективность была все менее значимой. Более того, у двоих девочек на фоне длительной терапии Циклоспорином А (1 год и 1,5 года) появились лабораторные признаки циклоспориновой токсичности (гиперкали-

емия, азотемия), что потребовало отмены препарата в одном случае и снижения дозы – в другом. Учитывая сохранение активности нефротического синдрома и отсутствие эффекта от проводимого лечения, было принято решение усилить иммуносупрессивную терапию, присоединив в качестве второго иммуносупрессанта либо микофеноловую кислоту (в дозе 720 мг/м²/сут), либо микофенолат мофетил (1000 мг/м²/сут). Одной из девочек (16 лет), у которой Циклоспорин А был отменен из-за его токсичности, вновь назначили его, но в дозе, меньшей терапевтической (по концентрации Циклоспорина А в крови).

Таким образом, все дети получали преднизолон *per os* в дозе 1 мг/кг/48 ч и Циклоспорин А: трое – в терапевтической дозе, двое – в дозе ниже терапевтической (концентрация Циклоспорина А в крови – 500–600 нг/мл в точке C_2). Трое больных получали микофеноловую кислоту, двое – микофенолат мофетил. Одному ребенку (мальчик 5 лет) данная терапия была назначена на фоне высокой активности нефротического синдрома с развитием почечной недостаточности.

С помощью данной схемы терапии на сегодняшний день достигнуты: полная ремиссия нефротического синдрома у девочки 13 лет (длительность лечения – 1 год 3 мес); стабильное состояние у ребенка 16 лет (длительность лечения – 1 год 11 мес) при сохранении активности нефротического синдрома. У девочки 7 лет и мальчика 4 лет, получающих данную терапию длительностью соответственно 6 и 3 мес, снижения протеинурии до нормальных показателей удалось достичь только путем присоединения микофеноловой кислоты (остальные биохимические маркеры нефротического синдрома сохраняются). У мальчика 5 лет эффекта не было, так как быстро прогрессировала почечная недостаточность, потребовавшая начать заместительную терапию.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение СРНС всегда было одной из сложных задач в нефрологии. Неутешительные результаты, полученные еще в XX столетии при использовании циклофосфамида (ремиссия наблюдалась только в 25% случаев), стимулировали нефрологов к поиску других иммуносупрессирующих препаратов [13, 14]. Так, в 1980–1990 годах активно использовали другой алкилирующий препарат – хлорамбуцил, отличающийся большей эффективностью, однако возможное развитие олигоспермии ограничило его широкое использование [15]. Внедрение Циклоспорина А в лечение СРНС обнадежило педиатров-нефрологов. Действительно, немало работ, посвященных лечению СРНС данным препаратом, продемонстрировало весьма утешительные результаты – возможность

достижения ремиссии в 80–85% случаев [11]. Появление препаратов микофеноловой кислоты в консервативной нефрологии расширило спектр используемых иммуносупрессивных препаратов, тем самым увеличивая процент достигших ремиссии пациентов [12]. Тем не менее, как показала практика, ни один из перечисленных препаратов не может гарантировать успех в лечении СРНС, поиск новых подходов к лечению остается актуальным.

В нашем исследовании полная ремиссия была достигнута у одного (20%), частичная ремиссия – у двоих (40%) детей с короткой длительностью терапии; у одной девочки мы добились клинической стабилизации при сохранении лабораторной активности нефротического синдрома. Полное отсутствие эффекта отмечено только у одного ребенка, лечение которого проводили на фоне почечной недостаточности.

Полученные данные, учитывая столь небольшую группу больных с различной длительностью заболевания, безусловно, не позволяют нам предлагать данную схему как стандарт в лечении СРНС. Однако весьма утешительные результаты прежде всего позволяют нам продолжить использование данной схемы у детей с СРНС с целью достижения у них ремиссии. Более того, данную схему терапии можно использовать при появлении лабораторной и клинической токсичности Циклоспорина А, которую ранее рассматривали как показание к отмене препарата.

Суммируя полученные результаты, мы пришли к выводу, что используемую нами схему лечения можно применять для предотвращения прогрессирования заболевания у детей со стойким СРНС в случае, если ремиссия не достигнута в результате применения стандартной иммуносупрессивной терапии.

Выводы

1. При отсутствии эффекта в результате применения стандартной терапии при лечении СРНС возможно использование глюкокортикоидов в поддерживающей дозе в сочетании с двумя иммуносупрессантами – Циклоспорин А и микофеноловая кислота/микофенолат мофетил.

2. При появлении признаков циклоспориновой токсичности при лечении СРНС целесообразно снизить дозу Циклоспорина А и одновременно назначить либо микофеноловую кислоту, либо микофенолат мофетил в терапевтической дозе.

Литература

1. *Tarshish P., Tobin J.N., Bernstein J., Edelmann C.M.Jr.* Prognostic significance of the early course of minimal change Nephrotic syndrome: Report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8 (5): 769–76.

2. *Ehrlich J.H., Pape L., Schiffer M.* Corticosteroid resistant Nephrotic syndrome with focal and segmental glomerulosclerosis: An update of treatment options for children. *Paediatr Drugs* 2008; 10 (1): 9–22.
3. *Hogg R., Middleton J., Vehaskari V.M.* Focal segmental glomerulosclerosis-epidemiology aspects in children and adults. *Pediatr Nephrol* 2007; 22 (2): 183–6.
4. *Borges F.F., Shiraichi L., da Silva M.P., Nishimoto E.I., Nogueira P.C.* Is focal segmental glomerulosclerosis increasing in patients with Nephrotic syndrome? *Pediatr Nephrol* 2007; 22(9): 1309–13.
5. *Abeyagunawardena A.S., Sebire N.J., Risdon R.A., et al.* Predictors of long-term outcome of children with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2007; 22 (2): 215–21.
6. *Chun M.J., Korbet S.M., Schwartz M.M., Lewis E.J.* Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: Presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (8): 2169–77.
7. *Pollak M.R.* The genetic basis of FSGS and steroid-resistant nephrosis. *Semin Nephrol* 2003; 23 (2): 141–6.
8. *Liapis H.* Molecular pathology of Nephrotic syndrome in childhood. A contemporary approach to diagnosis. *Pediatr Dev Pathol* 2008; 11 (4): 154–63.
9. *Niaudet P.* Genetic forms of Nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004.
10. *Ruf R.G., Lichtenberger A., Karle S.M., et al.* Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (3): 722–32.
11. *Hamasaki Y., Yoshikawa N., Hattori S., Sasaki S., Iijima K., Nakanishi K., Matsuyama T., Ishikura K., Yata N., Kaneko T., Honda M.* Japanese Study Group of Renal Disease. Cyclosporine and steroid therapy in children with steroid-resistant Nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24 (11): 2177–85.
12. *de Mello V.R., Rodrigues M.T., Mastrocinque T.H., Martins S.P., de Andrade O.V., Guidoni E.B., et al.* Mycophenolate mofetil in children with steroid/cyclophosphamide-resistant Nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010; 25 (3):453–60.
13. *Alshaya H.O., Al-Maghrabi J.A., Kari J.A.* Intra venous pulse cyclophosphamide, is it effective in children with steroid-resistant Nephrotic syndrome? *Pediatr Nephrol* 2003; 18 (11): 1143–6.
14. *Tarshish P., Tobin J.N., Bernstein J., Edelmann C.M.Jr.* Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol* 1996; 10 (5): 590–3.
15. *Kari J.A., Alkushi A., Alshaya H.O.* Chlorambucil therapy in children with steroidresistant Nephrotic syndrome. *Saudi Med J* 2006; 27 (4): 558–9.
16. *Habashy D., Hodson E.M., Craig J.C.* Interventions for steroid-resistant Nephrotic syndrome: a systematic review. *Pediatr Nephrol* 2003; 18 (9): 906–12.