

© И.В.Ивашченко, Г.Ф.Кутушева, Н.Д.Савенкова, 2011
УДК 616.61-008.6-08]:618

И.В. Иващенко¹, Г.Ф. Кутушева¹, Н.Д. Савенкова²

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ПАЦИЕНТОК С ГОРМОНОЧУВСТВИТЕЛЬНЫМ НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, ПОЛУЧАВШИХ ТЕРАПИЮ ПРЕДНИЗОЛОНОМ И ЦИТОСТАТИКАМИ

I.V. Ivashchenko, G.F. Kutusheva, N.D. Savenkova

REPRODUCTIVE HEALTH OF PATIENTS WITH HORMONE SENSITIVE NEPHROTIC SYNDROME WITH PREDNISOLONE AND CYTOSTATICS TREATMENT

¹Кафедра детской гинекологии и женской репродуктологии, ²кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценить влияние глюкокортикоидной и цитостатической терапии на формирование репродуктивной системы девочек и репродуктивный статус женщин с нефротическим синдромом с минимальными изменениями. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Изучено репродуктивное здоровье у 30 пациенток с нефротическим синдромом с минимальными изменениями (НСМИ) в возрасте от 14 до 35 лет, получавших глюкокортикоидную (ГКТ) и цитостатическую терапию (ЦТ). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Оценка показала, что последовательность развития вторичных половых признаков не нарушена у 30 пациенток. Общий балл полового развития (по Л.Г. Тумилович) в группе пациенток с НСМИ составил $11,92 \pm 0,4$ – половое развитие соответствует возрасту. Среди 28 пациенток, обследованных в стойкой ремиссии в течение 2–33 лет, регулярный менструальный цикл отмечен в 100%. У пациенток с НСМИ в 1 случае отмечено нарушение менструального цикла на фоне длительной глюкокортикоидной терапии, и в 2 случаях отмечено нарушение менструального цикла по типу опсоменореи на фоне цитостатической терапии. Из 21 пациентки фертильного возраста со стойкой ремиссией НСМИ у 8 зарегистрированы нормально протекавшие беременности и роды, завершившиеся рождением живых доношенных детей при отсутствии обострений нефротического синдрома. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Применение глюкокортикоидной терапии при гормоночувствительном НС в нейтральном периоде не приводит к существенным нарушениям полового развития и менструальной функции. У женщин фертильного возраста со стойкой ремиссией НС, получавших глюкокортикоидную и цитостатическую терапию в детском возрасте, зарегистрированы нормально протекавшие беременности и роды, рождение живых доношенных детей при отсутствии рецидивов НС.

Ключевые слова: гормоночувствительный нефротический синдром, репродуктивная функция, менструальный цикл, половое развитие.

ABSTRACT

THE AIM. Assess the impact of glucocorticoid and cytostatic therapy on the formation of the reproductive system in girls and reproductive status of women with the nephrotic syndrome with minimal changes (NSMC). **PATIENTS AND METHODS.** The reproductive health in 30 patients with NSMC in age from 14 to 35 years, who received glucocorticoid (GPC) and cytostatic therapy (CS) were discussed. **RESULTS.** The evaluation showed that the sequence of development of secondary sexual characteristics is not impaired in 30 patients. A total score of sexual development (according L.G. Tumilovich) in the group of patients with NSMC was $11,92 \pm 0,4$ - sexual development appropriate to the age. Among the 28 patients who were examined in stable remission for 2-33 years, regular menstrual cycles occurred in 100%. In patients with NSMC in 1 case observed disruption of the menstrual cycle on a background of prolonged GPC and in 2 cases mentioned menstrual disorders by type opsomenoreya against cytostatic therapy. Of the 21 patients of childbearing age with a stable remission NSMC, 8 reported normal ran through pregnancy and childbirth, culminating in the birth of live full-term infants with no relapse of nephrotic syndrome. **CONCLUSION.** The use of GPC in hormone sensitive NS in a neutral period does not lead to violations of sexual development and menstrual function. In women of childbearing age with a stable remission of the National Assembly, received GPC and CS therapy in childhood, are registered properly flowed pregnancy and childbirth, the birth of live full-term infants with no recurrence of the National Assembly.

Key words: steroid-sensitive nephrotic syndrome, reproductive function, menstrual cycle, sexual development.

ВВЕДЕНИЕ

Нефротический синдром (НС) с минимальными изменениями (НСМИ) (синонимы: гормоночув-

Савенкова Н.Д. E-mail: savenkova.n.spb@mail.ru

ствительный НС, идиопатический НС, гломерулярная болезнь с минимальными изменениями, болезнь минимальных изменений), преобладающий в структуре нефротического синдрома у детей, характе-

ризуется: началом заболевания с 1 до 7 лет в 80–86%, с 7 до 14 лет – в 20–14%, чаще у мальчиков (2:1), с клиническими проявлениями аллергии и сенсибилизацией к аллергенам (60–75%), симптомокомплексом чистого НС (протеинурия 1г/м²/сут или 40мг/м²/ч, гипоальбуминемия менее 25 г/л, диспротеинемия, гиперлипидемия 2 а, б типов, отеки); отсутствием гематурии, артериальной гипертензии и нарушения функции почек; гормоночувствительностью; минимальными изменениями, определяемыми при светооптической и электронной микроскопии; исходом после первоначальной преднизолонотерапии в ремиссию без рецидивов (20–30%), рецидивирующим и часто рецидивирующим течением (70–80%); благоприятным прогнозом в большинстве случаев с исходом в выздоровление [1–6]. Диагноз НСМИ ставится в типичных случаях у детей с 1 года до 14 лет на основании чистого нефротического синдрома (без гематурии, артериальной гипертензии), сохранной функции почек, гормоночувствительности, не прибегая к биопсии почек [1, 4, 6, 7]. НСМИ характеризуется в дебюте гормоночувствительностью в 95–99% (нормализация анализов мочи в течение 4 нед преднизолонотерапии, в среднем на 9–11-й день), гормонорезистентностью в 1–5%, в 70–80% рецидивирующим и часто рецидивирующим течением с развитием стероидной зависимости и токсичности [6–9].

В настоящее время применяют стандартизированные схемы преднизолонотерапии дебюта, преднизолонотерапии и цитостатикотерапии рецидивирующего и часто рецидивирующего, гормонозависимого и со стероидной токсичностью НСМИ у детей [1, 2, 4–9]. Глюкокортикоидные и алкилирующие цитостатические препараты оказывают негативное влияние на функциональное состояние гипофизарно-гонадной системы, репродуктивную функцию у детей с НСМИ [10–13]. Опубликованы единичные сообщения о половом, гормональном статусе девочек с хроническим гломерулонефритом, получавших глюкокортикоидную и цитостатическую терапию [11, 12].

В связи с этим актуальным представляется исследование репродуктивной функции пациенток, получавших глюкокортикоиды и цитостатики в программах лечения гормоночувствительного и гормонозависимого нефротического синдрома.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Изучено репродуктивное здоровье у 30 пациенток с нефротическим синдромом с минимальными изменениями (НСМИ) в возрасте от 14 до 35 лет, получавших глюкокортикоидную (ГКТ) и цитостатическую терапию (ЦТ). Из 30 пациенток

обследовано 9 пациенток в возрасте 14–17 лет, 21 пациентка в возрасте 18–35 лет. На момент катамнеза у 28 пациенток констатирована ремиссия и у 2 женщин – рецидив нефротического синдрома.

Диагностика НСМИ проводилась по международным стандартам [1, 2]. Согласно рекомендациям APN (Arbeitsgemeinschaft für Paediatric Nephrology), ISKDC (International Study of Kidney Disease in Children) и большинства отечественных школ педиатров-нефрологов, диагноз нефротического синдрома с минимальными изменениями у детей 1–14 лет ставился на основании чистого нефротического синдрома, сохранной функции почек, гормоночувствительности, не прибегая к биопсии почек [1, 2, 4–8].

Рецидивирующее течение НСМИ у детей определяли при возникновении менее 2 рецидивов в 6 мес, часто рецидивирующее – при развитии 2 и более рецидивов в 6 мес или 3 и более рецидивов в 1 год [1, 2, 4–9].

Гормоночувствительность констатировали у детей с НСМИ при нормализации анализов мочи в течение 4–8 нед (в среднем на 9–10-й день глюкокортикоидной терапии) [1, 2, 4–9].

Гормонозависимость констатировали у детей с НСМИ при возникновении 2 рецидивов во время лечения, при снижении или в течение 2 нед после отмены глюкокортикоидов [1, 2, 4–8].

Оценка репродуктивного статуса проводилась на основании нескольких показателей. Развитие репродуктивной системы оценивалось в соответствии со сроками, последовательностью полового созревания и по степени выраженности вторичных половых признаков. Оценивалось половое развитие у пациенток по критериям J.M. Tanner (1962) [14]. Уровень биологического развития девочек определялся по половой формуле Ма, Р, Ах и началу менархе, балл полового развития рассчитывался по методике Л.Г. Тумилович (1975) [15]. Изучался характер менструальной функции пациенток с НС до глюкокортикоидной и цитостатической терапии, во время и после терапии. Фертильность устанавливали по течению беременности и родов, оценивалось состояние здоровья новорожденных (весоростовые показатели, оценка по шкале Апгар). Пациенткам проведено обследование органов малого таза методом ультразвуковой диагностики.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Давность от начала заболевания НСМИ у пациенток к моменту катамнеза составила 10–33 года. Из 30 пациенток с НСМИ заболели в нейтральном периоде (с 1 года до 7 лет) 26 (86,67%), в

препубертатном периоде (с 7 лет до наступления менархе) – 2 (6,67%), в пубертатном периоде (после менархе) – 2 (6,67%).

Лечение дебюта НСМИ из 30 детей с НСМИ у 27 проводилось глюкокортикоидными гормонами в стандартизированной максимальной дозе 2 мг/кг/сут или 60 мг/м²/сут, продолжительностью 4–6 нед, реже 8 нед. Снижение максимальной дозы проводилось до стандартизированной 40 мг/м²/48 ч (через день), продолжительностью 4–6 нед, реже 8 нед, общий курс 8–12 нед. У 3 из 30 пациенток продолжительность первоначальной терапии преднизолоном составляла 6 мес у двоих, 2 года у одной.

В результате первоначальной глюкокортикоидной терапии отмечены полная клинико-лабораторная ремиссия у 3 из 30 пациенток (10%), рецидивирующее и часто рецидивирующее течение у 27 (90%). Развитие стероидной зависимости и стероидной токсичности (синдром Иценко–Кушинга, ожирение, стероидная энцефалопатия, стероидная катаракта) у 7 из 27 (25,93%) пациенток с рецидивирующим и часто рецидивирующим течением НСМИ, что явилось показанием для назначения комбинированной глюкокортикоидной и цитостатической терапии хлорбутином (у 5), циклоспорином после курса хлорбутина (у 1), циклофосфаном (у 1).

Хлорбутин 6 пациенткам назначался в дозе 0,15–0,2 мг/кг/сут (реже 0,3–0,4 мг/кг/сут) продолжительностью 2–3 мес (реже 6 мес), в комбинации с преднизолоном в альтернирующем режиме, одной из них в возрасте 14 лет назначили терапию ингибиторами кальцинейрина (циклоспорином А) после терапии хлорбутином. Эндоксан (циклофосфан) назначен одной пациентке с часто рецидивирующим, со стероидной токсичностью НС в режиме стандартных доз 2,5 мг/кг/сут – 4 мес в препубертатном периоде. Достигнута стойкая клинико-лабораторная ремиссия после цитостатической терапии у 6 пациенток с НС.

При оценке последовательности развития вторичных половых признаков у 30 пациенток с НС не установлено нарушений в 100% случаев. Общий балл полового развития (по Л.Г. Тумилович) у 30 пациенток с НСМИ составил $11,92 \pm 0,4$, что свидетельствует о соответствующем возрасту половом развитии.

Анализ оценки менструальной функции показал нарушение менструального цикла у 3 из 30 пациенток с НСМИ: у 1 пациентки 15 лет по типу опсоменореи (менструальный цикл 40 дней) на фоне приема циклоспорина (в течение 3 мес) с восстановлением регулярного менструального цикла после

Структура патологии 11 беременностей у 8 пациенток с НСМИ

Патология беременности	Число случаев
Гестационный пиелонефрит в 24 нед	1
Угроза выкидыша на сроке 20 нед	1
Легкая преэклампсия	1
Патологическая прибавка массы тела	4
Анемия I степени	2

отмены цитостатика; у 1 пациентки 15 лет, получавшей преднизолон с 14-летнего возраста, нарушение менструального цикла по типу маточного кровотечения пубертатного периода (менархе – после начала преднизолонотерапии); у 1 пациентки отсутствие менструаций в течение 3 мес в возрасте 16 лет на фоне лечения хлорбутином с восстановлением регулярного менструального цикла после отмены препарата.

У 28 девочек и женщин, обследованных в стойкой ремиссии НС от 2 до 33 лет, установлен регулярный менструальный цикл в 100%, со средней длительностью менструации 5 дней, средней продолжительностью менструального цикла 29 дней.

Фертильность в отдаленном анамнезе у женщин репродуктивного возраста (18–35 лет) с НСМИ оценена по течению беременности и родов, здоровью новорожденных (весовые показатели, оценка по шкале Апгар).

Наступление беременности, срочные роды с рождением живых детей констатированы у 8 из 21 женщины репродуктивного возраста, из них у 3 пациенток 2 беременности завершились рождением живых детей. Возраст женщин к моменту рождения ребенка составлял $24,64 \pm 3,80$ года.

Анализ течения 11 беременностей у 8 пациенток (таблица) показал у всех отсутствие обострения нефротического синдрома при беременности и родах. В 11 случаях у женщин зарегистрированы срочные роды. Родоразрешение через естественные родовые пути произошло в 10 случаях родов из 11, путем кесарева сечения в одном случае (клинически узкий таз). Родились 5 мальчиков, 6 девочек, масса тела новорожденных находилась в пределах от 2880 до 3700 г и составляла в среднем $3393,64 \pm 240,30$ г, длина тела новорожденных от 48 до 53 см и составляла в среднем $51,27 \pm 1,62$ см.

На момент анамнеза у 11 детей, рожденных от 8 матерей с нефротическим синдромом, в детском возрасте получавших глюкокортикоидную и цитостатическую терапию, отклонений в физическом развитии, врожденных заболеваний, в том числе заболеваний органов мочевой системы не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы представили результаты оценки репродуктивной функции у 30 пациенток с НСМИ, заболевших в нейтральном периоде (86,67%), препубертатном (6,67%), пубертатном (6,67%), получавших глюкокортикоидную и цитостатическую терапию. Установлен соответствующий возрасту балл полового развития по J.M. Tanner у 30 пациенток с НСМИ.

Следует отметить, что в современной отечественной литературе нам не встретилось публикаций, посвященных комплексному обследованию состояния репродуктивной системы пациенток с НСМИ (половое развитие, менструальная функция, фертильность), заболевших и получавших в детском возрасте глюкокортикоидные и цитостатические препараты.

Полученные нами данные показывают, что применение преднизолонотерапии пациенткам с НСМИ в нейтральном, препубертатном, пубертатном возрасте не приводит к нарушению полового развития и физиологических сроков менархе. Но при преднизолонотерапии в подростковом возрасте выявлено нарушение менструального цикла по типу маточного кровотечения пубертатного периода у 1 пациентки. На этот факт обращала внимание Л.Б. Жидко [11]. Е.О.Калиничева доказала, что назначение глюкокортикоидных препаратов в начальный период полового созревания может задерживать физиологические сроки появления менархе [10]. Сравнивать полученные данные по половому развитию и менструальной функции пациенток с рецидивирующим и часто рецидивирующим НСМИ, получавших преднизолонотерапию, с результатами Л.Б.Жидко [11] трудно, потому что в ее исследовании проанализированы пациентки с НС при хроническом гломерулонефрите.

Применение алкилирующего цитостатика (хлорбутина) в лечении НСМИ в пубертатном периоде (в возрасте 16 лет) привело к временной аменорее в течение 3 мес на фоне приема цитостатика, с восстановлением регулярного менструального цикла после отмены препарата. У 1 пациентки 15 лет отмечалось нарушение менструального цикла по типу опсоменореи (менструальный цикл 40 дней) на фоне приема циклоспорина (в течение 3 мес), с восстановлением регулярного менструального цикла после отмены цитостатика. Наши результаты соответствуют данным [10], свидетельствующим о том, что прием алкилирующих цитостатиков при часто рецидивирующем НСМИ у девочек в пубертате может привести к временной аменорее.

В нашем наблюдении у 8 женщин фертильного

возраста зарегистрированы 11 нормально протекавших беременностей и родов, завершившихся рождением живых доношенных детей при отсутствии обострений нефротического синдрома (см. таблицу).

Анализ течения беременности и родов у женщин с НСМИ фертильного возраста, имеющих сохранную функцию почек и стойкую ремиссию, позволил прийти к заключению, что прогноз для матери и плода благоприятный. У женщин фертильного возраста с НСМИ, получавших глюкокортикоидную терапию в нейтральном периоде и препубертате, способность к зачатию сохранна, отмечено благополучное вынашивание беременности и рождение живых доношенных детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение глюкокортикоидной терапии при гормоночувствительном НС в нейтральном периоде не приводит к нарушению полового развития девочек. У пациенток с гормоночувствительным НС, получавших глюкокортикоидную и цитостатическую терапию, установлено соответствующее возрасту половое развитие.

У 30 пациенток с гормоночувствительным НС не выявлено значимых нарушений менструальной функции (в сроках появления менархе, регулярности менструального цикла).

У женщин фертильного возраста со стойкой ремиссией НС, получавших глюкокортикоидную и цитостатическую терапию в детском возрасте, зарегистрированы нормально протекавшие беременности и роды, рождение живых доношенных детей при отсутствии рецидивов НС.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie. Minimal change nephrotic syndrome: long prednisone versus standard prednisone therapy. (Abst.). *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 60
2. International study of kidney disease in children. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int* 1978; 13:159-165
3. Churg J, Sobin LH. *Renal disease (classification and atlas of glomerular disease)*. Igaku-Shoin, Tokyo-New York, 1982; 359
4. 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; 4: 561-564
5. Игнатова МС, Шатохина ОВ. *Диагностика и лечение нефротического синдрома у детей. Руководство для врачей*. МИА, М., 2009; 304
6. Савенкова НД, Папаян АВ. *Нефротический синдром в практике педиатра*. Эскулап, СПб., 1999; 256
7. Папаян АВ, Савенкова НД. *Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для врачей*. Левша, СПб., 2008; 600
8. Brodehl J. Conventional therapy for idiopathic nephrotic

syndrome in children. *Clin Nephrol* 1991; 35(1): 8-15

9. Niaudet P, Boyer O. Idiopathic nephrotic syndrome in children. Clinical aspects. In: Avner ED, Harmor WE, Niaudet P, eds. *Pediatric Nephrology*, sixth ed. Berlin, 2009; Vol. 1: 667-702

10. Калиничева ЕО. Функциональная активность гипофизарно-гонадной системы и гипофизарно-надпочечниковой системы у детей с гломерулонефритом. Автореф дис. ... канд. мед. наук. Л., 1988; 17

11. Калиничева ЕО, Папаян АВ. Функциональная активность гипофизарно-гонадной и гипофизарно-надпочечниковой систем у детей с нефротическим синдромом с минимальными изменениями. *I Конгресс педиатров-нефрологов России. Материалы*. 1996; 113-121

12. Жидко ЛБ. Физическое и половое развитие девочек

с нефротическим синдромом при длительной кортикостероидной терапии (катамнестическое проспективное исследование). Автореф дис. ... канд. мед. наук. Минск, 2002; 20

13. Байко СВ. Физическое и половое развитие мальчиков, длительно получавших глюкокортикоиды по поводу хронических гломерулонефритов. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Минск, 2006; 20

14. Tanner JM. *Growth at adolescence*, 2nd ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford – Edinburgh, 1962

15. Тумилович ЛГ, Сальникова ГП, Дзюба ГИ. Оценка степени полового развития девочек. *Акушерство и гинекология* 1975; (3): 54-56

Поступила в редакцию 04.02.2011 г.

Принята в печать 09.02.2011 г.