

© Н.Д.Савенкова, 2013
УДК 616.61-008.6

Н.Д. Савенкова¹

СТРАТЕГИЯ ТЕРАПИИ ДЕБЮТА, РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО И ЧАСТО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ГОРМОНОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО И ГОРМОНОЗАВИСИМОГО НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА С МИНИМАЛЬНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ У ДЕТЕЙ

N.D. Savenkova

TREATMENT STRATEGY FOR INITIAL OF RELAPSING AND FREQUENT RELAPSING STEROID SENSITIVE AND STEROID DEPENDENT MINIMAL CHANGE NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN

¹ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕФЕРАТ

Представлена стратегия преднизолонотерапии дебюта, кортикостероидной и цитостатической терапии рецидивирующего и часто рецидивирующего, стероидчувствительного, стероидзависимого, со стероидной токсичностью нефротического синдрома с минимальными изменениями (НСМИ) у детей по данным отечественной и зарубежной литературы. Обсуждена цитостатическая терапия алкилирующими соединениями (хлорбутин, циклофосфан), ингибиторами синтеза кальциейрина (циклоспорин А), ингибиторами синтеза нуклеотидов (мизорибин, микофенолат мофетил) НСМИ у детей. С прогрессом наших научных знаний и многолетнего опыта «золотой стандарт терапии» в отношении выбора иммуносупрессивного препарата, дозы и продолжительности лечения при НСМИ у детей меняется.

Ключевые слова: гормоночувствительный и гормонозависимый, рецидивирующий и часто рецидивирующий нефротический синдром с минимальными изменениями, терапия, дети.

ABSTRACT

According to the native and foreign literature Strategy of corticosteroid and cytostatic treatment of relapsing and frequent relapsing steroid sensitive and steroid dependent (with steroid toxicity) minimal change nephritic syndrome (MCNS) in children on the onset stage is presented. Administating details of alkylate compounds (chlorbutin, cyclophosphan), calcineurin synthesis inhibitors (cyclosporine A), nucleotide synthesis inhibitors (mizoribine, micophenolate mofetil) of MCNS in children was discussed. Clinical experience and new scientific findings stipulated change tactic of choice of immunosuppressive preparation, its dosage and treatment duration in MCNS in children.

Key words: steroid-sensitive and steroid-dependent, relapsing and frequently relapsing minimal change nephrotic syndrome, therapy, children.

ВВЕДЕНИЕ

В МКБ нефротический синдром с минимальными изменениями (НСМИ) рассматривается в классе 14 и подклассе N04 [1].

НСМИ преобладает в структуре первичного НС у детей (80%), характеризуется [2–15]:

1) началом заболевания с 1 до 7 лет в 80%, с 7 до 14 лет в 20%, чаще у мальчиков (2:1); у детей, имеющих клинические проявления аллергии и сенсibilизацию к аллергенам или латентную сенсibilизацию в 75–80%;

2) симптомокомплексом чистого НС (протеину-

рия 1 г/м²/сут или 40 мг/м²/час, мочевого протеин/креатининовый индекс более 0,2 г/ммоль, гипоальбуминемия, равная или менее 25 г/л, диспротеинемия, гиперлипидемия типов 2 а, б, отеки);

3) отсутствием гематурии, артериальной гипертензии и нарушения функции почек;

4) гормоночувствительностью и наступлением полной клинико-лабораторной ремиссии в дебюте и рецидиве;

5) минимальными изменениями по результатам светооптической и электронной микроскопии;

6) дебютом с исходом в ремиссию без рецидивов (20–30%), рецидивирующим и часто рецидивирующим течением (70–80%);

Савенкова Н.Д. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Литовская ул., д. 2. E mail: Savenkova@NS12254.spb.edu

7) благоприятным прогнозом с исходом в клиническое выздоровление в большинстве случаев.

Гистологическое исследование демонстрирует при светооптической микроскопии: клубочки нормальных размеров с нормальными капиллярными петлями, отсутствие мезангиальной пролиферации и расширения мезангиума [2, 4, 5, 6, 8, 9, 10]. Иммунофлюоресцентное исследование не выявляет отложений IgM, IgG, IgA [4, 5, 8, 9, 10]. Электронная микроскопия устанавливает уплощение, отделение ножек подоцитов от ГБМ, villous трансформацию ножек и отсутствие смыкания [4–10]. Сама ГБМ не изменена. Ультраструктурное исследование выявляет снижение количества щелевых диафрагм и нефрина в них, отсутствие линейного изображения щелевой диафрагмы [6, 7].

Ассоциация HLA B12, DR7 антигенов и атопии выявлена у детей с НСМИ [12,13,16–18]. У детей с НСМИ устанавливают клинические проявления аллергии, повышение специфических IgE и общего IgE, Th-2-зависимого цитокина IL-4, дисфункцию Т-регуляторных клеток [9,14,18–22]. В исследовании показано преобладание Th-2-типа иммунного ответа при НС у детей, имеющих гипериммуноглобулинемию IgE и/или сенсибилизацию к аллергенам, что обуславливает частые рецидивы [22]. Отмечена «сезонность» рецидивов НС у детей с респираторной аллергией и сенсибилизацией к пыльцевым аллергенам [19]. На то, что дебют и рецидивы НСМИ у детей часто ассоциированы с инфекцией и атопией, указывают многие авторы [8–14,18–20,22]. У пациентов с нефропатией с минимальными изменениями подоциты экспрессируют IL-4R α - и IL-4R2-рецепторы, активация которых играет роль в повреждении подоцитов [6]. М. Shimada и соавт. (2011) предполагают при Minimal change disease двойное иммунное нарушение подоцитов: первое – прямая стимуляция подоцитов вирусной, бактериальной инфекцией, аллергенами, Т-клеточными цитокинами; второе – неэффективная регуляция повышенной экспрессии CD80 вследствие Т-клеточной дисфункции или нарушенной ауторегуляции подоцитов [20].

Терминология. НСМИ в отечественной и зарубежной приведена в таблице. В кодах МКБ [1] не выделен гормоночувствительный и идиопатический НС, но в литературе используют терминологию «идиопатический НС/Idiopathic nephrotic syndrome», «стероидо-чувствительный НС/ Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome [8–10, 11, 16, 23].

Диагностика. В соответствии с рекомендациями ISKDC, APN, отечественной школы педиатров-нефрологов, диагноз НСМИ устанавливают у детей

(1–14 лет) на основании клиники чистого НС, сохраненной функции почек, гормончувствительности, не прибегая к биопсии почки. Проведение биопсии почки обосновано детям с первым эпизодом НС и сохраненной почечной функцией в случае гормонорезистентности (1–5%) и при последующих гормонорезистентных, реже зависимых рецидивах [2, 3, 8–15, 23–25].

Согласно рекомендациям ISKDC, APN, отечественной школы педиатров-нефрологов, первоначальную кортикостероидную терапию следует начинать у детей 1–14 лет с чистым НС (при отсутствии гематурии, артериальной гипертензии, нарушения функции почек), не прибегая к биопсии почки [2, 3, 8–15, 23–25].

Педиатрическими нефрологическими школами разработана стратегия лечения дебюта, рецидивирующего и часто рецидивирующего, гормонозависимого и гормонорезистентного, со стероидной токсичностью НС у детей.

Кортикостероидная терапия НСМИ. Лечение дебюта НСМИ. При первоначальной терапии НС у детей стандартизированная максимальная доза преднизолона составляет 2 мг/кг/сут или 60 мг/м²/сут (не более 60–80 мг/сут), продолжительностью 4–6 нед [3, 8–15, 23–28]. При преднизолонотерапии детям с НС обязательно назначают препараты калия, кальция, витамина D₃.

Стандартизированная максимальная доза преднизолона при НС у детей в соответствии с рекомендациями ISKDC, APN и отечественной школой педиатров-нефрологов составляет 60 мг/м²/сут или 2 мг/кг/сут (не более 60–80 мг/сут) [3, 8–15, 23–26]. В отечественной практике в дебюте НС у детей используется расчет максимальной дозы преднизолона 2 мг/кг/сут, но не более 60 мг/сут [12–15, 19].

Предложен альтернативный вариант максимальной дозы 40 мг/м²/сут. Контролируемое исследование K.Satomura (2000) демонстрирует у детей с НСМИ эффективность максимальной дозы преднизолона, сниженной до 40 мг/м²/сут [цит по 14].

ISKDC рекомендовали стандартизированный курс первоначальной кортикостероидной терапии НС у детей: (60 мг/м²/сут) (но не более 60–80 мг/сут) по 20 мг/м²/сут 3 раза в день – 4 нед, далее 40 мг/м² через день – 4 нед, общей продолжительностью 8 недель [3].

APN (1988), J.Brodehl (1990), проанализировав у детей с НСМИ частоту рецидивов при продолжительности первоначальной кортикостероидной терапии 4, 8, 12 нед, обнаружили рецидивы НС при 4-, 8-, 12-недельных курсах в 81, 61, 36%

Таблица

Терминология нефротического синдрома с минимальными изменениями

В отечественной литературе	В зарубежной литературе
НС с минимальными изменениями	Minimal change nephrotic syndrome
Гормоночувствительный НС	Minimal-lesion nephrosis
Гормонозависимый НС	Minimal change disease
Липоидный нефроз	Minimal change lesion
Идиопатический НС	Idiopathic nephrotic syndrome
Чистый НС	Steroid-responsive idiopathic nephrotic syndrome
Гломерулярная болезнь с минимальными изменениями	Steroid -Sensitive Nephrosis
Гломерулопатия с НС с минимальными изменениями	Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome
Гломерулонефрит с НС с минимальными изменениями	Lipoid nephrosis
НС с атопией	Nephros lipoidique epithelial cell disease
Атопический НС	Foot process disease
	Foot processes type
	Minimal lesion glomerulonephritis
	Nil disease

соответственно, полученный результат является серьезным аргументом в защиту терапии продолжительностью 3 мес [23, 24, 25, 26]. APN (1990), J. Brodehl (1991), H. Ehrich (1993), пересмотрев прежние положения, в согласованных протоколах рекомендуют детям в дебюте НС стандартизованную начальную преднизолонотерапию продолжительностью 12 нед: преднизолон 60 мг/(м²хсут) (не более 60–80 мг/сут) в течение 6 нед, затем 40 мг/(м²х48ч) в течение 6 нед [24–26].

По нашим данным, в дебюте НС у 188 детей (возраст 3,5 ± 0,2 года) нормализация анализов мочи отмечена на 1–2-й неделях преднизолонотерапии (в максимальной дозе 2мг/кг/сут) в 88,9%, продолжительность первоначальной терапии варьировала от 2 до 12 мес [12]. В сравнительном исследовании показано, что в течение 1 года после терапии дебюта НС преднизолоном продолжительностью 3 мес у детей возникали рецидивы в 28%, 2 мес – в 60% [12].

Режим терапии дебюта НСМИ по P. Niaudet (2004): преднизолон 60 мг/м²/сут до 3 последовательных отрицательных анализов мочи на белок, затем 40 мг/м² через день до нормализации уровня альбумина в крови [10], по J. Bargman (1999) преднизолон 60 мг/(м²/сут) в течение 6 нед, затем 40 мг/(м²/48 ч) в течение 6 нед [27].

M. Lande, M. Leonard (2000) продемонстрировали различные подходы 105 педиатров USA и Канады к продолжительности начальной кортикостероидной терапии НС: из них 49% использовали 8 нед, а 21% – 12 нед, 30% – другие режимы [29]. D.S. Gipson и соавт. (2009) в согласованных протоколах уже рекомендуют продолжительность терапии преднизолоном дебюта НС у детей в течение 12 нед [30].

N. Teeninga и соавт. (2012) при сравнительном исследовании режимов начальной преднизолонотерапии 3 мес и 6 мес не отметили преимуществ

клинического исхода гормоночувствительного НС у детей в результате продолжительной терапии [31].

Ремиссию НС у детей констатируют при отсутствии протеинурии (0 или менее 4 мг/ч/м²) в 3 последовательных анализах суточной мочи и при уровне альбумина в крови 35 г/л и более [3, 8–15, 23–28].

Рекомендации: в дебюте НС у детей преднизолонотерапию следует проводить продолжительностью 3 мес, что доказано в рамках контролируемых исследований нефрологическими школами [8–12, 14, 25–27, 30, 31].

В результате преднизолонотерапии дебюта НС у детей констатируют гормоночувствительность в 95–99%, гормонорезистентность в 1–5%. Исход гормоночувствительного НС у детей в полную клинко-лабораторную ремиссию устанавливают в 95–99%, из них без последующих рецидивов в 20–30%, рецидивирующее и часто рецидивирующее течение в 70–80% (рисунок).

Гормонорезистентность в дебюте НСМИ у детей встречается в 1–5% случаев. При первоначальной гормонорезистентности НС прибегают к биопсии почки и назначению цитостатической терапии [8–15, 27]. В случаях, когда гормонорезистентность в дебюте НСМИ у детей может быть обусловлена инфекцией (вирусной Herpes типов 1,4,5, бактериальной, микотической), клиническими проявлениями аллергии, в результате их целенаправленной терапии, исключения контакта с аллергенами восстанавливается гормоночувствительность и достигается ремиссия [12, 14].

Лечение рецидива НСМИ

Рецидив НС у детей диагностируют при появлении протеинурии более 40 мг/ч/м² в течение 3 последовательных дней. При рецидиве НСМИ у детей терапию преднизолоном начинают с максимальной дозы 60 мг/м²/сут или 2 мг/кг/сут до отсутствия протеинурии в 3 последовательных анализах суточ-

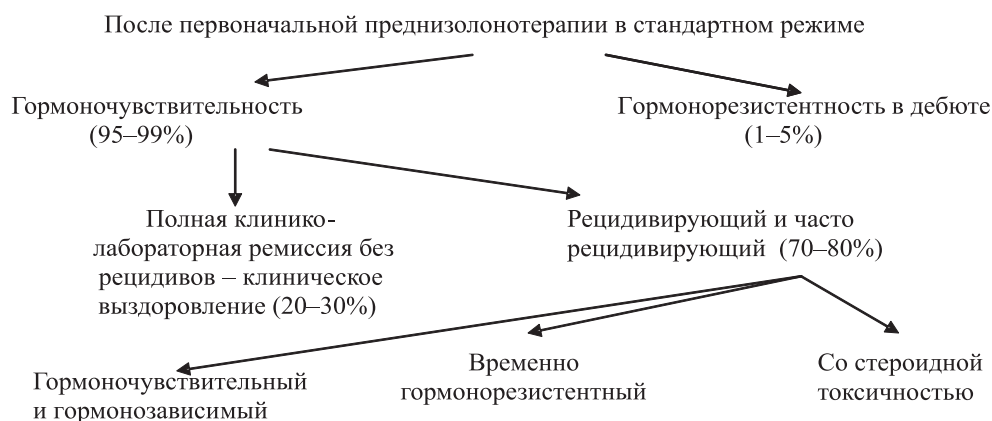
Нефротический синдром (чистый, с сохранной функцией почек) у детей

Рисунок. Исход НСМИ у детей после первоначальной кортикостероидной терапии.

ной мочи, затем в альтернирующем режиме (40 мг/м²/сут) 1,5–1,3 мг/кг продолжительностью 4 нед или до ремиссии [3, 8–15, 24–27]. В альтернативном варианте терапии рецидива НС максимальная доза преднизолона составляет 1 мг/кг/сут.

Лечение рецидивирующего и часто рецидивирующего, стероидозависимого и стероидорезистентного НСМИ.

При рецидивирующем НС возникают менее 2 рецидивов в 6 мес или менее 3 рецидивов в год. Под часто рецидивирующим НС у детей следует понимать возникновение 2 и более рецидивов в течение 6 мес или 3 и более рецидивов в течение одного года после или на фоне кортикостероидной терапии [8–15, 24–28].

При рецидивирующем и часто рецидивирующем, но гормоночувствительном НСМИ у детей (при отсутствии стероидной токсичности) рекомендуют изолированную преднизолонотерапию, так же как при рецидиве продолжительностью 2–3 мес [8–15, 24–28, 32]. А. Clark, Т.М. Barratt (1998) рекомендуют при первых 2 рецидивах НС преднизолон 60 мг/м²/сут – до ремиссии, затем 40 мг/м²/48 час – 4 нед [32].

У пациентов с часто рецидивирующим НС и сенсibilизацией к аллергенам мы применяем терапию преднизолоном в дозе 1,0–0,5 мг/кг/48 ч (через день однократной дозой), продолжительностью 3–6 мес, как это рекомендуют А. Clark, Т.М. Barratt (1998) [32]. Считаем, что при этом режиме преднизолонотерапии (при отсутствии стероидной токсичности) дети с часто рецидивирующим НС, ассоциированным с атопией, защищены от рецидивов [12, 32].

Стероидная зависимость. Под стероидной зависимостью понимают возникновение двух рецидивов во время преднизолонотерапии, при

снижении или через 2 нед после ее отмены [8–15, 24–28, 32, 33]. R. Andersen и соавт. (2010) показано, что ранний возраст детей к моменту дебюта НС и мужской пол ассоциированы с повышенным риском развития часто рецидивирующего течения и стероидной зависимости [33]. Частые рецидивы и стероидная зависимость НС характерны для детей, имеющих клинические проявления аллергии, повышение общего IgE, специфических IgE, Th-2 зависимого цитокина IL-4 в ремиссии [14, 18–22].

Стероидорезистентность. Под стероидорезистентностью понимают отсутствие нормализации анализов мочи и наступления ремиссии НС при лечении преднизолоном в максимальной дозе 2 мг/кг/сут или 60 мг/м²/сут в течение 4–8 нед [8–15, 24–28, 32, 33].

У пациентов с часто рецидивирующим НС в случаях развития гормонорезистентности нередко устанавливают клинические проявления аллергии и повышение специфических IgE к аллергенам, активные вирусные, бактериальные, микотические инфекции, нарушения микробиоты кишечника, в результате целенаправленной их терапии отмечают восстановление гормоночувствительности и исход в ремиссию НС. Весьма эффективные иммуномодуляторы с противовирусной активностью (препараты интерферонов) и синтетические (левамизол, полиоксидоний) у детей с гормонорезистентным рецидивом НС, ассоциированным с инфекцией [12, 14, 19]. При гормонорезистентности в дебюте и рецидивах НС у детей показана биопсия почки, обследование на активную герпес-вирусную инфекцию типов 1, 4, 5 до назначения цитостатиков.

Согласно общепринятым рекомендациям APN, ISKDC, отечественных и зарубежных школ педиатров-нефрологов, цитостатическую терапию детям с рецидивирующим и часто рецидивирующим

щим НСМИ следует применять при стероидной токсичности, зависимости, резистентности.

Цитостатическая терапия НСМИ. У детей с НС цитостатическую терапию рекомендуют при гормонорезистентности в дебюте, часто рецидивирующем течении, развитии стероидной зависимости, риске и развитии стероидной токсичности (стероидные диабет, остеопороз, задержка роста, катаракта, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, психоэмоциональные нарушения-энцефалопатия и др.), тяжелых рецидивах с гиповолемией и тромбозами, частых рецидивах при преднизолонотерапии более 0,5 мг/кг через день плюс стероидная токсичность, при преднизолонотерапии 1,0 мг/кг/через день [8–15, 27, 32, 34, 36–45]. У детей с НСМИ применяют цитостатики: алкилирующие соединения, ингибитор синтеза кальцийнейрина, ингибиторы синтеза нуклеотидов.

Алкилирующие агенты

В XX веке было принято считать алкилирующие агенты (хлорбутин 0,15–0,3 мг/кг/сут, циклофосфамид 2,0–2,5 мг/кг/сут продолжительностью 8–12 нед) препаратами первого выбора у детей с часто рецидивирующим НСМИ при развитии гормонозависимости, -резистентности и -токсичности [8–15, 16, 25, 27, 32, 34–38]. Доза и продолжительность терапии хлорбутином и циклофосфамидом у детей с НСМИ стандартизирована [8–15, 16, 25, 27, 32, 34–38]. При частых рецидивах НС без стероидной зависимости, но со стероидной токсичностью рекомендуют терапию алкилирующими агентами 8 нед, при стероидной зависимости и токсичности – 12 нед [25]. Эффективность терапии алкилирующими агентами у детей НСМИ оценена в рамках контролируемых исследований: продолжительность ремиссии в течение 2 лет после терапии хлорбутином в 100%–30%, циклофосфамом в 67–30% [8, 11, 12, 16, 19, 34–38]. У детей со стероидозависимым НС, леченных циклофосфамидом, отмечают ремиссию продолжительностью 2 года в 30% [36], 2 года – в 42%, 5 лет – в 31% [39], 10 лет – в 21,6% [40]. Побочные эффекты и осложнения алкилирующих агентов: угнетение гемопоэза, тошнота, холестаз, токсический гепатит, геморрагический цистит, алоpecia, фиброз легких, снижение иммунитета, гонадотоксичность.

Процент последующих рецидивов и осложнения алкилирующих агентов ограничивают их повторное применение при стероидозависимом НС у детей [12, 14, 15, 34].

М. Van Husen, M.J. Kemper (2011) отмечают, что лечение алкилирующими агентами все еще применяется при стероидозависимом НС у детей из-за

его сравнительно низкой стоимости и доступности, но их токсичность и низкий процент ремиссии по сравнению с другими цитостатиками являются важным аспектом [34].

Ингибитор синтеза кальцийнейрина – циклоспорин А. Циклоспорин А применяется при часто рецидивирующем, гормонозависимом, со стероидной токсичностью НС у детей [8–15, 39, 41–47].

А. Tejani (1988) у 6 детей с часто рецидивирующим НСМИ при терапии циклоспорином А в дозе 7 мг/кг в течение 8 нед наблюдали исход в ремиссию [41]. Доза циклоспорины, назначаемая детям с НСМИ, варьирует от 6,0 до 2,5 мг/кг/сут [8–15, 41–47]. Лечение циклоспорином при НС начинают в дозе 5 мг/кг/сут, разделенной на 2 приема в течение 3 мес, далее в дозе 2,5 мг/кг/сут до 9 мес [45]. Эффективность терапии циклоспорином НСМИ у детей оценена в рамках контролируемых исследований: ремиссия сохраняется после терапии в течение 2 лет в 25–100% [42–45, 48]. Побочные эффекты и осложнения терапии циклоспорином (гиперплазия десен, гастроинтестинальные нарушения, артериальная гипертензия, гепатотоксичность, нефротоксичность) [8–10, 14, 15, 45, 48].

S. Rinaldi и соавт. (2005) представили результаты клинко-гистологического исследования при стероидозависимом НСМИ у 15 детей, леченных циклоспорином А в начальной дозе дозе 4,4 мг/кг (3,6–4,9 мг/кг) с концентрацией в крови (162–346 нг/мл). Результаты биопсии почки, проведенной 15 пациентам через 0,6–3,3 года (2,3 года), показали у 9 хронические минимальные тубулоинтерстициальные изменения [44].

Циклоспориновая зависимость, острая и хроническая нефротоксичность ставят вопрос о подборе минимальных терапевтических доз циклоспорины А при НСМИ у детей. Исследование Н. Matsumoto и соавт. (2001) подтверждает быструю ремиссию НСМИ у 11 взрослых пациентов, индуцированную очень низкими дозами циклоспорины от 1,5 до 3,1 мг/кг (в среднем 2,4 мг/кг), через 44 дня в режиме монотерапии циклоспорином [46].

W. Wang и соавт. (2012) отметили полную ремиссию часто рецидивирующего, стероидозависимого НС у 14 из 16 детей, леченных циклоспорином А (3–4 мг/кг/сут, с концентрацией в крови 100–150 нг/мл), полная ремиссия в течение 5 лет сохранялась у 10 из 14 детей [47].

Считаем, что назначение циклоспорины А в более низких дозах (2,5 мг/кг) в течение 3–6 мес позволит свести к минимуму риск нефротоксичности и более широко его применять у детей с НСМИ.

Ингибитор синтеза нуклеотидов – мизорибин.

Сообщения представлены в японской литературе с 1992 года, многолетний опыт лечения мизорибином (в дозе 2–5 мг/кг, продолжительностью 6–12 мес) при часто рецидивирующем и стероидозависимом НСМИ у детей обобщен М. Honda (2002). Результаты проведенных исследований демонстрируют уменьшение числа рецидивов НСМИ у детей, леченных мизорибином [49, 50].

Ингибитор синтеза нуклеотидов – микофенолат мофетил (ММФ).

ММФ нашел применение при часто рецидивирующем и стероидозависимом НС у детей, так как дает хороший эффект, не требует мониторинга концентрации в крови, отсутствует почечная и печеночная токсичность. Об этом свидетельствуют публикации с результатами исследования эффективности ММФ у детей с НС [8–10, 14, 15, 34, 48, 51–55].

Многоцентровое исследование эффективности терапии ММФ (в дозе 600 мг/м² в течение 24 нед) у 32 детей со стероидозависимым (19%) и часто рецидивирующим (81%) НС проведено R. Hogg и соавт. (2003). В одном случае констатирована нейтропения. Из 32 детей, леченных ММФ, отмечены у 24 (75%) ремиссия в течение 6 мес, у 8 (25%) рецидив на терапии, у 12 (37%) рецидив после отмены [53].

G.M. Barletta и соавт. (2003) оценили эффективность терапии ММФ 1200 мг/м² у 10 пациентов с НС с циклоспориновой зависимостью (токсичностью у 5) и у 4 детей с НС со стероидозависимостью, получавших ранее циклофосфамид. В течение года после терапии ММФ из 14 детей с НС отмечены у 5 ремиссия, у 9 снижение частоты рецидивов [54].

G.G. Vallejo и соавт. (2010) 13 детям со стероидозависимым НС назначали ММФ в более низкой дозе 450–700 мг/м²/сут продолжительностью 12 мес, что позволило достигнуть полной ремиссии у 8 и отменить преднизолон [55].

S. Banerjee и соавт. (2013) сообщили о лечении 46 детей с тяжелым стероидозависимым, со стероидной токсичностью НС ММФ в дозе 20–30 мг/кг/сут (после терапии левамизолом 2,5 мг/кг, циклофосфамидом 2–3 мг/кг/сут 8–12 нед и ингибитором синтеза нуклеотидов) [56]. В процессе терапии ММФ у 46 детей возникали диарея, гастроинтестинальные симптомы (3), нейтропения (1), повышение печеночных трансаминаз (1). Через 1 год после терапии ММФ из 46 детей у 20 (43%) полная чувствительность, у 12 (26%) частичная, у 14 (30%) с ФСГС без эффекта. Авторы сделали вывод, что у стероидозависимых пациентов продолжительная терапия ММФ более предпочтительна,

чем потенциально нефротоксичным ингибитором кальцийнейрина [56].

Следует обратить внимание на то, что доза (450–1200 мг/м²) и продолжительность терапии ММФ при НСМИ у детей различаются по данным авторов [11, 15, 53–56].

A. Tendron и соавт. (2002) указывают на возможную гемато-, гастроинтестино-, пульмоно-токсичность ММФ [57]. Побочные действия, связанные с приемом майфортика и ММФ, проявляются лейкопенией, анемией, тромбоцитопенией, диареей, метеоризмом, вздутием живота.

Нами отмечены рецидивы гормоночувствительного, стероидозависимого и со стероидной токсичностью НС после терапии хлорбутином и/или циклоспорином, ММФ в 100% у детей, имеющих клинические проявления аллергии и/или сенсибилизацию к аллергенам, гипериммуноглобулинемию IgE. Поэтому с целью исключения воздействия аллергенов важное значение придаем элиминационным мероприятиям при наличии у детей с НС пищевой, бытовой, эпидермальной, пылевой сенсибилизации [14].

Моноклональные антитела к CD20 – поверхностному антигену В-лимфоцитов

M.J. Kemper и соавт. (2007) на конгрессе IPNA представили результаты терапии АТ к CD20 – ритуксимабом (Rituximabum) у детей с НСМИ [58]. Авторы исследовали эффективность лечения ритуксимабом в дозе 375 мг/м²/внутривенно 1 раз в неделю в течение 4 нед у 6 детей со стероидочувствительным, стероидозависимым и стероидотоксичным, часто рецидивирующим НСМИ (в ремиссии, индуцированной стероидами). Из 6 пациентов с НСМИ, леченных ритуксимабом, у 4 сохранялась длительная ремиссия, у 2 достигнута ремиссия после повторного курса [58].

A. Sellier-Leclerc и соавт. [59] исследовали эффективность терапии ритуксимабом (375 мг/м², 3 внутривенные инфузии) у 22 детей со стероидочувствительным и зависимым НС, из них с минимальными изменениями у 18, с ФСГС у 2 (по гистологии 1). До терапии ритуксимабом 22 пациента с НС получали циклоспорин (15), такролимус (7), циклофосфамид в кумулятивной дозе 150 мг/кг (15). В момент терапии ритуксимабом 22 пациента получали преднизолон (40,1±4 мг/м²/сут), 19 – микофенолат, 13 – циклоспорин, 7 – такролимус. Токсичность ритуксимаба у пациентов проявлялась цитокиновым шоком у 2 и тяжелой нейтропенией у 1 пациента. Полное угнетение В-клеток (< 5 В-клеток/мм³), отмеченное после введения ритуксимаба, сохранялось от 3 до 15 мес

у всех пациентов. При повторной биопсии авторы получили результаты: минимальные изменения у 6 пациентов, ФСГС (5–30% гломерул) – у 10, интерстициальный фиброз – у 10. В результате лечения ритуксимабом 22 пациентов с НС достигнута ремиссия у 13 (с повторной инфузией у 11), у 9 рецидивы, у 9 отмечено В-клеточное восстановление [59].

S.Fujinaga и соавт. [60] у 10 пациентов с НСМИ, имеющих рецидивы после терапии преднизолоном и циклоспорином, мизорибином (1), циклофосфамидом (5), микофенолат мофетилем (5), проводили однократную внутривенную инфузию ритуксимаба (375 мг/м²/сут). У 5 пациентов с циклоспорин-индуцированной нефротоксичностью после инфузии ритуксимаба отменен циклоспорин, у 5 детей терапия продолжена. Применение ритуксимаба привело к значительному снижению средней дозы преднизолона у всех пациентов. Сделан вывод, что однократная инфузия ритуксимаба может быть использована при стероидозависимом НСМИ у детей как терапия без серьезных побочных эффектов. Авторы подчеркивают, что использование этого агента при НСМИ у детей является нестандартной терапией, требуется доказательное контролируемое исследование эффективности терапии ритуксимабом НСМИ у детей [60].

A.Ptytula, K. Iijima, K.Kamei и соавт. (2010) [61] в рамках международного многоцентрового исследования оценили эффективность терапии ритуксимабом (375 мг/м² 1 раз в неделю, 4 внутривенные инфузии или 750 мг/м² через 2 нед, 2 инфузии) у 70 детей с рефрактерным НС, из них у 28 с часто рецидивирующим и стероидозависимым НСМИ. У 21 из 28 пациентов с НСМИ, получающих ритуксимаб, выявлены снижение CD19 менее 1% от общего количества лимфоцитов, у 8 острая реакция (лихорадка, боль в животе, диарея, рвота, кожная сыпь, бронхоспазм, тахикардия, артериальная гипертензия), у 1 гипогаммаглобулинемия. Авторы подчеркивают, что важные вопросы «Как рано надо начинать терапию? В каком режиме дозирования? Какие показания для первичного и повторного проведения терапии ритуксимабом у детей с НСМИ?» все еще остаются без ответа [61].

D. Haffner, D. Fischer (2009), S. Fujinaga и соавт. (2010), A. Musielak и соавт. (2011) пришли к заключению, что применение ритуксимаба у детей оправдано при НС, рефрактерном к стандартной иммуносупрессивной терапии [60, 62, 63], однако протоколов терапии ритуксимабом при педиатрическом НСМИ не разработано [61]. Показания к применению ритуксимаба, доза и продолжительность

терапии ритуксимабом у детей с НСМИ должны быть сформулированы на основании доказательных контролируемых клинических исследований [60–63].

Назначая терапию ритуксимабом, важно оценить степень риска для детей с НС с минимальными изменениями, так как его применение приводит к истощению пула В-клеток, гипои иммуноглобулинемии, реакциям гиперчувствительности и развитию инфекционных осложнений.

Детям со стероидозависимым, -токсичным, -резистентным НС с минимальными изменениями следует определять строгие показания к назначению иммуносупрессивного препарата, который должен иметь высокую избирательность действия на иммунокомпетентные клетки, направленное действие только на клетки, принимающие специфическое участие в иммунном ответе, большой интервал между токсическим и терапевтическим эффектом. В связи с этим особый интерес для педиатров-нефрологов представляет концепция M. Shimada и соавт. (2011) о двойном иммунном нарушении подоцитов при НСМИ, которая ставит на обсуждение новый вопрос терапии [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные отечественной и зарубежной литературы свидетельствуют о том, что разработана современная стратегия преднизолонотерапии дебюта, глюкокортикоидной и цитостатической терапии рецидивирующего и часто рецидивирующего, стероидочувствительного, стероиднозависимого, со стероидной токсичностью НСМИ у детей. У детей с рецидивирующим и часто рецидивирующим, гормонозависимым и со стероидной токсичностью НСМИ применяют цитостатики: алкилирующие соединения (хлорбутин, циклофосфан), ингибиторы синтеза кальцийнейрина (циклоспорин А), ингибиторы синтеза нуклеотидов (мизорибин, микофенолат мофетил). Но «золотой стандарт терапии» в отношении выбора иммуносупрессивного препарата, дозы и продолжительности лечения при НСМИ у детей с прогрессом наших научных знаний и многолетнего опыта меняется.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (X пересмотр ВОЗ, 1995, Женева). Класс XIV. Раздел болезней мочеполовой системы (N00-N99)
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;13:159–163
3. 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. A Report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr* 1981; 98: 561–564

4. Churg J, Sobin LH. Renal disease (classification and atlas of glomerular disease). Igaku-Shoin, Tokyo-New York, 1982; 359

5. Fogo A. Renal Pathology. In Pediatric Nephrology. Senior Editor E. Avner. IPNA. Springer-Verlag 2009; Vol 1: 565–598

6. Pavenstadt H, Kriz W. and Kretzler M. Cell Biology of Glomerular Podocyte. *Physiol Rev* 2003; 15:253–307

7. Patrakka J, Jahdenkari, Koskimies O, Holmberg C, Wartiovaara J, Jalanko H. The number of podocyte slit diaphragms is decreased in minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr res* 2002; 52:349–355

8. Gbadegesin R. and Smoyer W. Nephrotic Syndrome. Comprehensive Pediatric Nephrology. Editors D.Geary, F. Schaefer. MOSBY 2008; 205–218

9. Hodson E, Alecsander S, and Graf N. Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome/ In Comprehensive Pediatric Nephrology. Editors D.Geary, F. Schaefer. MOSBY 2008; 239–256

10. Niauted P. Steroid-Sensitive Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children. In Pediatric Nephrology. Editors E.Avner, W.Harmon, P.Niauted. LIPPINCOTT-WILLIAMS-WILKINS, 2004: 544–556

11. Niauted P, Boyer O. Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: Clinical Aspects. In Pediatric Nephrology, 6- th edition. Editors E. Avner, W.Harmon, N.Yoshikawa. IPNA. Springer-Verlag, 2009; 1:667–702

12. Савенкова НД, Папаян АВ. Нефротический синдром в практике педиатра. Эскулап, СПб., 1999; 256

13. Игнатова МС, Шатохина ОВ. Диагностика и лечение нефротического синдрома у детей. Руководство для врачей. М: ООО «Медицинское информационное агенство», 2009; 300

14. Савенкова НД, Папаян АВ, Батракова ИВ. Нефротический синдром с минимальными изменениями у детей. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. Левша. Санкт-Петербург, СПб., 2008; 279–302

15. Цыгин АН. Нефротический синдром. Детская нефрология. Под ред Э. Лоймана, А.Н.Цыгина, А.А.Саркисяна. Литтерра, М., 2010; 123–140

16. Cambon-Thomsen A, Bouisson F, Abbai M et al. HLA and B12 in idiopathic nephrotic syndrome of children. Differences between steroid sensitive and steroid resistant patients. *Pathol Biol* 1986; 34: 725–730

17. Konrad M, Mytilineos J, Ruder H, Opelz G et al: HLA-DR 7 predicts the response to alkylating agents in steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1997; 11:16–19

18. Папаян АВ, Серга АП. Иммунопатология нефротического синдрома при гломерулонефрите с минимальными изменениями (липоидный нефроз). *Педиатрия* 1985; 11: 66–69

19. Батракова ИВ, Савенкова НД. Особенности течения нефротического синдрома с минимальными изменениями у детей с повышением специфических IgE. Материалы X съезда педиатров России. Москва, 8–10 февраля, 2005. *Вопросы современной педиатрии*. 2005; 4:23

20. Shimada M, Araya C, Rivald C et al. Minimal change disease: a «two-hit» podocyte immune disorder? *Pediatr Nephrol* 2011; 26:645–649

21. Tain YL, Chen TY, Yang KD. Implication of serum Ig E in childhood nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; 18 (12): 1211–1221

22. Тур ИИ, Савенкова НД, Назаров ПГ и др. Сравнительное исследование IgE-антител, IFN γ - и IL-4 у детей с нефротическим синдромом с минимальными изменениями и atopическим дерматитом. *Нефрология* 2007; 4:69–74

23. Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie Short versus standart prednisolone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet* 1988; 1: 380–383

24. Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Neophrologie. Minimal change nephrotic syndrome: long prednisone versus standard prednisone therapy. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 60

25. Brodehl J. Conventional therapy for idiopathic nephrotic syndrome in children *Clin Nephrol* 1991; 35(1): 8–15

26. Ehrich JHH, Brodehl J. Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie. Long versus standard prednisone therapy for initial of idiopathic nephrotic syndrome in children *Eur J Pediatr* 1993; 152: 357–361

27. Bargman JM. Management of minimal lesion glomerulonephritis Evidence-based recommendations. *Kidney int* 1999; 70 (55): 3–16

28. A Report of the International Study of Kidney Disease in Children. Early identification of frequent relapsers among children with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr* 1982; 101:514–518

29. Lande MB, Leonard MB Variability among pediatric nephrologists in the initial therapy of nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 766–769

30. Gipson DS, Massengill SF, Yao L et al. Management of childhood onset nephritic syndrome. *Pediatrics* 2009; 124: 747–756

31. Teeninga N, Kist-Van Holthe JE, Van Rusvuk N et al. Effect of extended Prednisolone treatment from threetosix monts, with equal cumulative doses, on childhood nephritic syndrome: A national-wide randomized controlled trial. Abstracts. The 45th Annual Meeting of the ESPN, on September 6th–8th 2012, Krakow, Poland. *Pediatr Nephrol* 2012; 27:1637

32. Clark A, Barratt TM. Steroid-responsive nephrotic syndrome. Edited by T.M. Barratt, E.D. Avner, WE Harman. Pediatric nephrology. LIPPINCOTT-WILLIAMS-WILKINS, 1998; 731–747

33. Andersen RF, Thragt N, Noergard K et al (2010) Early age at debut is a predictor of steroid-dependetn and frequent relapsing nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1299–1304

34. Van Husen M, Kemper MJ. New therapies in steroid-sensitive and steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 881–892

35. Vester U, Kranz B. Cyclophosphamide in steroid-sensitive nephrotic syndrome outcome and outlook. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 661–664

36. Kemper J, Altrogge H, Ludwig K et al. Unfavorable response to cyclophosphamide in steroid-dependent nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 772–775

37. Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie: Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome: Comparison of eight week with 12 week course. *Arch Dis Child* 1987; 62: 1102–1106

38. Grup W, Makker SP, Ingelfinger JR: Chlorambucil treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1976; 295: 746–749

39. Azib S, Macher M, Kwon T et al. Cyclophosphamide in steroid dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 927–932

40. Zagury A, Louse A, de Oliveira et al. Long- term follow-up after cyclophosphamide therapy in steroid dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 915–920

41. Tejani A, Buttk, Trechtman H. Cyclosporin A induced remission of frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 1988; 33:729–734

42. Tanaka H, Yoshikawa N, Kitano Y. Long-term Cyclosporin treatment in children with steroid dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999; 7: 249–252

43. Батракова ИВ, Савенкова НД. Цитостатическая терапия нефротического синдрома с минимальными изменениями у детей. *Нефрология* 2004; 2:98–105

44. Rinaldi S, Sesto A, Barsotti P et al. Cyclosporine therapy monitored with abbreviated area under curve in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 25–29

45. Игнатова МС, Турпитко ОЮ, Харина ЕА, Обухова ВА. Результаты многоцентрового изучения эффективности циклоsporина А при нефротическом синдроме у детей. *Педиатрия* 2008; 87:93–97

46. Matsumoto H, Hakao T, Okada T et al. Initial remission inducing effect of very low-dose cyclosporin monotherapy for minimal-change nephrotic syndrome in Japanese adults. *Clin Nephrol* 2001; 55(2): 143–148

47. Wang W, Xia Y, Mao J et al. Treatment of tacrolimus or

cyclosporine A in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 2073-2079

48. Ulinski T, Bruno Ranchin, Marie-Helene Said et al. Switch from cyclosporin A (Cy A) to mycophenolate mofetil improves kidney function in children with nephrotic syndrome and Cy A-induced nephrotoxicity. Abstracts book from the World Congress of Nephrology June 8-12, 2003 Berlin. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (suppl 4): 261

49. Honda M. Nephrotic syndrome and mizoribine in children. *Pediatrics International* (2002) 44: 196-198

50. Fujinaga S, Hirano D, Nishizaki N et al. Single daily high-dose mizoribine therapy for children with steroid-dependent nephrotic syndrome prior to cyclosporin administration. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 479-483

51. Novak L, Frank R, Vento S et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20(9) 1265-1268

52. Caropreso MR, Ferreti AV, Margieri G et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(Suppl 4): 65

53. Hogg R, Fizgibbons L, Bruick J et al. Multicenter trial of mycophenolate mofetil (MMF) in children with steroid dependent (SD) or frequently relapsing (FR) nephrotic syndrome (NS). Report of the southwest pediatric nephrology study group. Abstract book from the World Congress of Nephrology. June 8-12, Berlin (2003). *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl. 4): 261

54. Barletta GM, Smoyer WE, Bunchmann TE et al. Use of mycophenolate mofetil in steroid-dependent and-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:833-837

55. Vallejo GG, Liern MM, De Reyes VV et al. Enteric Coated Mycophenolate Sodium in Patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. Congress Abstracts the 15th Congress of the International Pediatric Nephrology Association. August 29- Sep-

tember 2, 2010, New York. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:1886

56. Banerjee S, Pahari A, Sengupta J, Patnaik S. Outcome of severe steroid-dependent nephrotic syndrome treated with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol* 2013; 28:93-97

57. Tendron A, Gouyon J, Decramer S. In utero exposure to immunosuppressive drugs: experimental and clinical studies *Pediatr Nephro*. 2002; 17(2): 121-130

58. Kemper MJ, Moeller C, Rink N, Van Husen M, Muller-Wiefel D. Treatment of Refractory Steroid Sensitive Nephrotic Syndrome (SSNS) with Rituximab. Abstracts the 14th Congress of the International Pediatric Nephrology Association. 31 August-4 September 2007, Budapest, Hungary. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:1445

59. Sellier-Leclerc A-L, Macher M-A, Loirat C. et al. Rituximab in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1109-1115

60. Fujinaga S, Hirano D, Nishizaki N et al. Single infusion of Rituximab for persistent steroid-dependent minimal-change nephrotic syndrome after long term cyclosporine. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 539-544

61. Prytula A, Iijima K, Kamei K et al. Rituximab in refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:461-468

62. Musielak A, Silska M, Lipkowska K et al. Rituximab as a non-standard immunosuppressive therapy in children with nephrotic syndrome – a single pediatric nephrology center experience. Abstracts the 44-th Annual Scientific Meeting of the European Society for Paediatric Nephrology. 14-17 September 2011, Cavtat-Dubrovnik. *Pediatr Nephrol* 2011; 26:1646

63. Haffner D, Fischer D. Nephrotic syndrome and rituximab: facts and perspectives. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:1433-1438

Поступила в редакцию 08.04.2013 г.

Принята в печать 05.06.2013 г.