© Коллектив авторов, 2008

М.С. Игнатова[1], О.Ю. Турпитко[1], Е.А. Харина[1], В.А. Обухова[1], Н.А. Коровина[2], Н.А. Хрущева[3], М.К. Соболева[4], Г.А. Маковецкая[5], А.Б. Канатбаева[6]

РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ИЗУЧЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЦИКЛОСПОРИНА А ПРИ НЕФРОТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ У ДЕТЕЙ

[1]ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий», Москва; [2]кафедра педиатрии РМАПО, Москва; [3] нефрологическое отделение ОДКБ, г. Екатеринбург; [4]кафедра детских болезней НМУ, г. Новосибирск; [5] нефрологическое отделение Самарской ОКБ, г. Самара, РФ; [6] РДКБ «Аксай», г. Алматы, Казахстан

Одной из важнейших проблем нефрологии является лечение и предупреждение прогрессирования гломерулонефрита (ГН). Эта проблема не теряет своей актуальности в детской нефрологии, хотя использование глюкокортикоидов и других иммуносупрессантов общего действия приводит к стойким ремиссиям у большого числа больных ГН, протекающим с НС [1]. Однако в последние годы отмечается рост гормонорезистентности при НС. По данным отделения нефрологии ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий», в 1971 г. стероид-резистентный НС (СРНС) составлял 17% от общего числа больных с НС, развивающимся при ГН, а в 2007 г. – 74%. Это заставляет искать новые пути лечения НС у детей [2]. В последние годы этот поиск направлен в сторону использования иммуносупрессантов селективного действия. К ним прежде всего относится циклоспорин А (ЦсА), который с момента его клинического испытания нашел широкое применение в трансплантологии. Несмотря на известный нефротоксический эффект, 20 лет тому назад впервые было сообщено об эффективном использовании ЦсА при лечении НС у детей [3]. Вслед за первым опытом использования ЦсА при НС появились многоцентровые исследования, позволяющие в краткий интервал времени ответить на интересовавший нефрологов вопрос: в какой мере ЦсА эффективен и безопасен при лечении НС в детском возрасте? Это было исследование «Collaborate Study group of Sandimmune in Nephrotic Syndrome» (1994) [4] у взрослых больных и работа P. Niaudet and French Society of Pediatric Nephrology (1994) [5], посвященная этой же проблеме в детском возрасте. Селективное действие ЦсА обусловлено подавлением секреции интерлейкина 2 (ИЛ2), активность которого резко возрастает при развитии НС, что было иммунологической основой его применения [6]. ЦсА подавляет передачу митогенного сигнала от рецепторов антигенов на поверхности клеточной мембраны в ядро клетки, связываясь с соответствующими цитоплазматическими рецепторными белками-циклофиллинами (рис. 1). Комплексы циклоспорина с циклофиллином связывают кальциневрин и ингибируют его фосфатазную активность, подавляя экспрессию генов, кодирующих цитокины (ИЛ2, 3, 4, интерферон γ) и рецептор для ИЛ2 [7]. Кроме того, сообщалось о неиммунном антипротеинурическом действии ЦсА [8]. В 2004 г. в Базеле (Швейцария) была организована международная рабочая группа [9], посвященная разработке лечения НС с акцентом на действенность ЦсА. Отмечая несомненную эффективность препарата при НС у взрослых и детей, исследователи подчеркивали, что по-прежнему существует ряд проблем, еще не решенных при использовании данного средства. На этом научном форуме представлены данные и нашего многоцентрового исследования (Ignatova M. et al., 2004).

Вопросов, связанных с воздействием ЦсА при НС, не уменьшается. На протяжении последних лет в литературе дебатируются данные относительно клинической эффективности препарата при разных морфологических вариантах НС у детей со стероид-чувствительным НС (СЧНС) и СРНС. Наиболее сложным для лечения оказывается СРНС при фокально-сегментарном гломерулосклерозе (ФСГС). Waldo F. et al. [10] предложили схему терапии ФСГС в виде использования метилпреднизолона (МП) в сочетании с ЦсА. J. Drube et al. [11] сообщили о 15-летней ремиссии СРНС у пациента, леченного МП и ЦсА. Взяв за основу предложение F. Waldo, О.В. Комарова и соавт. [12] несколько усовершенствовали этот вариант терапии. Для индукции эффекта они использовали 3–9 внутривенных сеансов пульс-терапии МП в дозе 30 мг/кг, после чего применяли ЦсА в средней дозе 5 мг/кг/24 ч в сочетании с преднизолоном 30 мг/48 ч. При такой схеме лечения через 6 месяцев была получена полная клинико-лабораторная ремиссия у 38% детей и частичная – у 25%

больных. Продолжив лечение до года, ремиссия полная или частичная была достигнута у 75% из 21 пациентов со СРНС и ФСГС, находившихся под наблюдением. По-видимому, в настоящее время это один из лучших результатов, который представлен в литературе о лечении СРНС при ФСГС.

Продолжаются обсуждения вопросов нефротоксичности ЦсА и возможности предсказания ее развития [13]. Делаются попытки предупреждения или уменьшения выраженности нефротоксичности ЦсА. Повторные нефробиопсии, проведенные детям, получавшим ЦсА на протяжении более 3 лет, выявили более выраженные изменения в интерстиции по сравнению с тем, что обнаруживалось при лечении преднизолоном пациентов с аналогичными формами СЧНС [14]. Появились экспериментальные исследования, которые показывают, что при развитии нефротоксичности при использования ЦсА, его отмена и назначение мофетила микофенолата (ММФ) могут уменьшить явления нефротоксичности при НС [15]. Эти данные в настоящее время подтверждены не только у взрослых больных, но и у детей [16]. Остается открытым вопрос о циклоспоринзависимости и возможности ее коррекции. Все эти вопросы и были основанием для получения собственного опыта использования ЦсА при НС у детей. В России препарат Сандиммун-Неорал® (Новартис-Фарма, Швейцария) начал использоваться для лечения детей с НС с 1996 г., а с 1999 г. до января 2005 г. проводилось многоцентровое исследование в России и Казахстане для определения его эффективности при различных формах НС [17].

Цель работы – на основании многоцентрового исследования оценить эффективность и безопасность ЦсА при НС у детей при последующем 3-летнем катамнестическом наблюдении.

Многоцентровое исследование (Россия, Казахстан) эффективности ЦсА проводилось за период с 1999 по 2004 гг. (табл. 1) у 130 детей в возрасте от 3 до 5 лет, в том числе со СЧНС (стероид-зависимым – СЗНС и часто рецидивирующим НС – ЧРНС) – у 74 детей, со СРНС – у 56 детей. Нефробиопсия до назначения ЦсА проведена 76 детям – всем детям со СРНС и 20 детям со СЧНС. Минимальные изменения в гломерулах определялись у 6 (8%) детей, мезангиопролиферативный гломерулонефрит (МзПГН) – у 42 (55,3%), мембранопролиферативный гломерулонефрит (МбПГН) – у 11 (14,5%), ФСГС – у 17 (22,4%) детей. Практически у всех детей были признаки стероидотоксичности: выраженный синдром экзогенного гиперкортицизма, остеопороз, отставание в росте, задняя капсулярная катаракта, а также нарушения функции желудочно-кишечного тракта. До назначения ЦсА, кроме традиционной терапии преднизолоном, дети получали пульс-терапию МП, алкилирующие агенты (хлорбутин или циклофосфан). Детям с ЧРНС проводилась терапия левамизолом [18]. Все эти варианты лечения оказались малоэффективными. Перед назначением ЦсА креатинин сыворотки и артериальное давление были в пределах нормы.

Таблица 1

Характеристика НС у детей в различных нефрологических клиниках

Город	Количество детей	Диагноз	
		СЧНС	СРНС
Москва, ФГУ «МНИИП и ДХ Росмедтехнологий»	43	23	20
Москва, ДКБ №7	7	5	2
Екатеринбург	46	25	21
Новосибирск	11	6	5
Самара	15	9	6
Алма-Ата	8	6	2
Итого	130	74 (56,9%)	56 (43,1%)

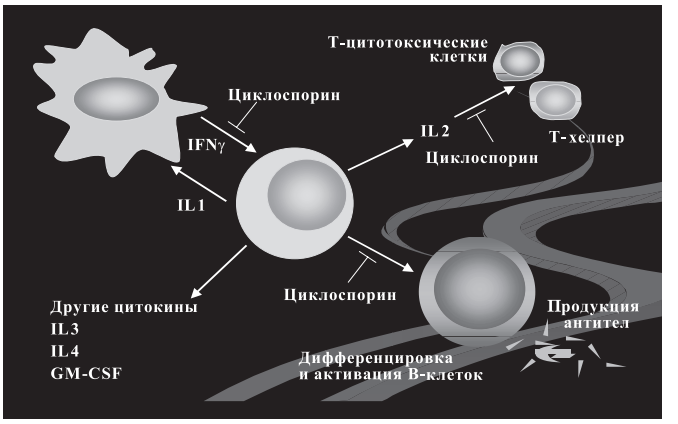

Рис. 1. Механизм действия циклоспорина А.

Противопоказаниями для назначения ЦсА являлись неконтролируемая артериальная гипертензия, стойкое повышение креатинина крови более 130 мкмоль/л, наличие злокачественных образований, эпилепсия, стойкое нарушение функции печени.

ЦсА назначали в дозе 5 мг/кг/24 ч, разделенной на 2 приема, под контролем уровня концентрации препарата в крови (80–150 нг/мл). При лечении СЧНС ЦсА назначали при достижении ремиссии на традиционной терапии преднизолоном с последующим переходом на альтернирующий курс. Длительность терапии максимальными дозами ЦсА составляла 3 месяца. За это время преднизолон постепенно отменялся, а доза ЦсА уменьшалась по 0,5–1 мг/кг/24 ч до 2,5 мг/кг/24 ч.

При СРНС ЦсА применяли в сочетании с преднизолоном в течение 6 месяцев: ежедневный прием в дозе 1 мг/кг/24 ч в течение 1 месяца, далее в альтернирующем режиме с постепенным снижением до полной отмены. Лечение терапевтической дозой ЦсА при СРНС продолжалось не ме-

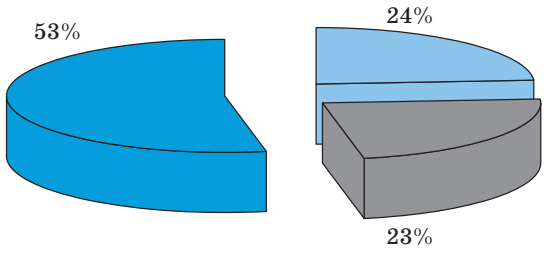

Рис. 2. Суммарная эффективность ЦсА у детей с НС.
■ – полная ремиссия, ■ – частичная ремиссия, ■ – без эффекта.

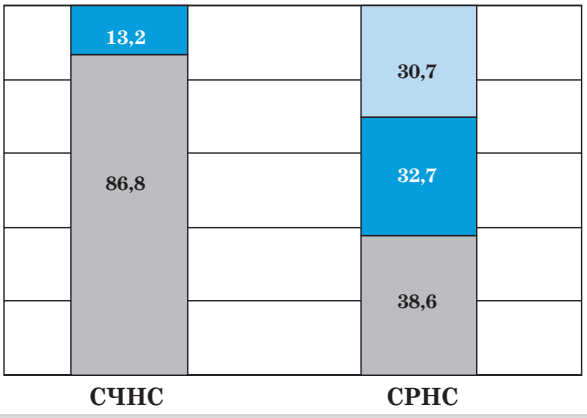

Рис. 3. Эффективность ЦсА при СЧНС и СРНС.
■ – без эффекта, ■ – частичная ремиссия, ■ – полная ремиссия.

нее 6 месяцев, затем доза ЦсА уменьшалась до поддерживающей дозы – 2,5 мг/кг/24 ч. Длительность поддерживающей терапии ЦсА была не менее 6 месяцев при СЧНС и 12 месяцев при СРНС. Критериями эффективности служили показатели протеинограммы крови и мочи. При полной ремиссии протеинурия была <10 мг/кг/24 ч, а альбумин крови > 35 г/л, отсутствовал отечный синдром. О частичной ремиссии (улучшении) судили, когда отмечалась стабилизация состояния: исчезал отечный синдром, протеинурия не превышала 50 мг/кг/24 ч, а альбумин крови был не ниже 30 г/л. При отсутствии эффекта от терапии или развитии неконтролируемых осложнений препарат отменялся.

О функциональном состоянии почек судили не только по показателям креатинина крови, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), пробе Зимницкого, но и по данным динамической реносцинтиграфии [19]. Исследование проводили до назначения ЦсА и через 12 месяцев его использования. Ухудшение функции наблюдалось у тех детей, в нефробиоптатах которых выявлены выраженные тубулоинтерстициальные изменения.

Суммарно полная ремиссия НС была получена более чем у половины детей, частичная – более чем у $^1/_4$ больных, у остальных эффекта не было (рис. 2). Различия в частоте полной и частичной ремиссии отмечались у детей с разными формами НС. При СЧНС полная ремиссия развилась у 86,8% и частичная – у 13,2% детей, при СРНС полная ремиссия отмечалась у 36,6%, частичная – у 25,9%, у остальных 37,5% детей ремиссии не наблюдалось (рис. 3). У всех детей при развитии ремиссии исчезали признаки стероидотоксичности. У 21 ребенка (16,2%) отмечались рецидивы НС при уменьшении дозы препарата или через 2–4 недели после его отмены, что свидетельствовало о развитии циклоспоринзависимости. По нашим наблюдениям, циклоспоринзависимость чаще развивалась у детей со СЗНС, однако отмечалась и у детей со СРНС (рис. 4). В связи с этим многие пациенты находились на длительной поддерживающей терапии ЦсА. У части детей при развитии НС после отмены ЦсА вновь назначали преднизолон и алкилирующие агенты. При развитии признаков снижения функции почек назначали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) с ренопротективной целью.

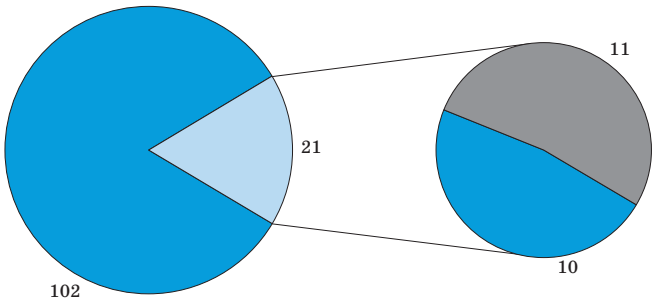

Рис. 4. Частота развития синдрома циклоспоринзависимости у детей с НС, получающих ЦсА.
■ – дети без циклоспоринзависимости, ■ – СРНС, ■ – СЧНС.

Различный эффект был получен у детей с разными морфологическими вариантами, определяемыми при нефробиопсии (табл. 2). Необходимо отметить, что высокая частота ремиссий отмечена

Таблица 2

Эффективность ЦсА при разных морфологических вариантах НС

Эффективность ЦсА	Минимальные изменения (n=6)	ФСГС (n=17)	МзПГН (n= 42)	МбПГН (n= 11)	Всего (n=76)
Ремиссия	6/1,0*	5/0,29	35/0,83	4/0,36	50/0,66
Нет эффекта	0	12/0,71	7/0,17	7/0,64	26/0,34

* В числителе – абсолютное число больных, в знаменателе – частота в %.

при МзПГН у детей со СЧНС и СРНС, а также у 4 из 11 (36,4%) пациентов с МбПГН и у 5 из 17 (29,4%) с ФСГС.

Отсутствие эффекта чаще было выражено при обнаружении в биоптате признаков нефросклероза. У 21 (37,5%) больного со СРНС не было признаков улучшения состояния, и ЦсА был отменен. Хроническая почечная недостаточность (ХПН) развилась у 13 из 56 (23,2%) больных со СРНС. Побочное действие ЦсА отмечено в виде гипертрихоза (21,5%), гиперплазии десен (16,9%), контролируемой артериальной гипертензии (8,5%), диспепсии (7,7%), тремора конечностей (6,9%), головной боли (2,3%) и парестезии (1,5%).

При применении максимальных доз ЦсА отмечались явления нефро- и гепатотоксичности (у 7,7% и 2,3% больных соответственно). Острая нефротоксичность, как и другие вышеперечисленные осложнения, исчезала при уменьшении дозы препарата. При повышении уровня креатинина сыворотки на 30% и более от исходного уровня, а также при гиперкалиемии, повышении уровня билирубина и активности трансаминаз в крови более чем в 2 раза доза ЦсА уменьшалась на 25–50%. Хроническая нефротоксичность развивалась при структурных изменениях в интерстициальной ткани почки в виде атрофии канальцев, артериолосклероза и гиалиноза. Развитие циклоспориновой нефропатии сопровождалось снижением функции почек и проявлялось уменьшением СКФ, что требовало отмены ЦсА. Однако ухудшение функций почек могло быть обусловлено и исходом самого заболевания.

Катамнестическое наблюдение осуществлено у 88 больных, получавших ЦсА на протяжении 3 лет. В основном это были дети с циклоспоринзависимостью и СРНС. 3 детям со СРНС проведена повторная нефробиопсия после длительного (более 2 лет) лечения ЦсА: у одного ребенка – МзПГН, у 2 детей – ФСГС. Ребенку с МзПГН и ребенку с ФСГС назначен ММФ. Пациенту с менее выраженными склеротическими изменениями в интерстиции назначен такролимус. 6 детям с циклоспоринзависимым НС назначен ММФ, 4 детям при последующих рецидивах НС назначен преднизолон, 4 – алкилирующие агенты. Отменить препарат в связи со стойкой ремиссией НС удалось у 31 ребенка (35,2%). 4 детям со СРНС при снижении функции почек назначена ренопротективная терапия и АПФ.

По данным многоцентрового исследования, 5-летний опыт использования ЦсА показал его эффективность при лечении НС у детей. Полная и частичная ремиссия развивалась не только при СЗНС и ЧРНС, но и при СРНС, который был устойчив к лечению иммуносупрессантами общего действия. Эти данные близки результатам, полученным P. Niaudet, R. Habib [20]. У 16,2% больных выявлена циклоспоринзависимость, что потребовало в дальнейшем использовать другие иммуносупрессанты селективного действия (ММФ, такролимус). В настоящее время 31 ребенку (35,2%) препарат отменен в связи со стойкой ремиссией НС. Наиболее часто встречающимися побочными эффектами при лечении ЦсА были гипертрихоз и гиперплазия десен. Для снижения риска развития нефротоксичности и других побочных эффектов необходимо контролировать концентрацию ЦсА в крови. Прогрессирующее течение ГН со СРНС привело к развитию ХПН у 13 детей (23,2%). В настоящее время сохраняется необходимость дальнейшего поиска эффективных средств лечения пациентов со СЗНС и СРНС.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е.* Детская нефрология. Руководство для врачей. Л.:Медицина, 1989.

2. *Папаян А.В., Савенкова Н.Д.* Клиническая нефрология детского возраста. Санкт-Петербург: SOTIS, 1997.

3. *Tejani A, Butt K, Trachman H, et al.* Cyclosporine induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children. J. Pediatr. 1987;111: 1056–1062.

4. Collaborate Study group of Sandimmune in Nephrotic Syndrome. Safety and tolerability of cyclosporin A in idiopathic nephrotic syndrome. Clin. Nephrol. 1994; 35: 37–42.

5. *Niaudet P.* French Society of Pediatric Nephrology. Treatment of childhood steroid resistant idiopathic nephrosis with the combination of cyclosporine and prednisone. J. of Pediarics. 1994; 125: 981–985.

6. *Shevach EM.* The effects of cyclosporin A on the immune system. Annu. Rev. Immunol. 1985; 3: 397–423.

7. *Borel JF.* Mechanism of action of cyclosporin A & rationale for use in nephrotic syndrome. Clin. Nephrol. 1991; 35: 23–30.

8. *Berden JHM, Schrijver G, Assmann KJM, et al.* Antiproteinuric effect of cyclosporin A (CsA) in anti-GBM nephritic in the mouse. Proceedings of the 2nd Congress on immunointervention in Autoimmune Diseases. Paris, 1991.

9. International Workshop. Treatment Strategies in Idiopathic Nephrotic Syndrome. Abstracts and Posters. Basel, Switzerland, 2004.

10. *Waldo FB, Kohaut EC.* Therapy of focal segmental glomerulosclerosis with cyclosporin A. Ped. Nephrol. 1987; 1: 180–182.

11. *Drube J, Geerlinga C, Taylor R, et al.* Fifteen-year remission of a steroid- resistant nephrotic syndrome sustained by cyclosporine A. Pediatric Nephrology. 2007; 22(4): 600–602.

12. *Комарова О.В., Цыгин А.Н., Суханов А.В.* Циклоспорин А в лечении детей с фокально-сегментарным гломерулосклерозом. Нефрология и диализ. 2006; 8(3): 249–254.

13. *Iijima K, Hamahira K, Tanaka R, et al.* Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. Kidney Int. 2002; 61: 1801–1805.

14. *Seikaly M, Prasbner H, Nolde-Hurlbert B, et al.* Long-term clinical and pathological effects of cyclosporin in children with nephrosis. Pediatr. Nephrol. 2000; 14: 214–217.

15. *Yang H, Ahn H, Kim W, et al.* Cyclosporin withdrawal and mycophenolate mofetil treatment effect on the progression of chronic cyclosporin nephrotoxicity. Kidney Int. 2002; 62: 20–30.

16. *Игнатова М.С., Коровина Н.А.* Диагностика и лечение нефропатий у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.

17. *Игнатова М.С., Харина Е.А., Курбанова Э.Г. и др.* Эффективность Сандиммун-Неорала при нефротическом синдроме у детей России и Казахстана по данным многоцентрового контролируемого исследования. Педиатрия. 2001; 6: 90–94.

18. *Папиж С.В., Фокеева Е.В., Ружицкая Е.А. и др.* Приме-

нение иммуномодулирующего препарата левамизола в лечении гормонозависимого и часто рецидивирующего нефротического синдрома при первичном гломерулонефрите у детей. Нефрология и диализ. 2004; 6 (1): 58–61.

19. *Игнатова М.С., Курбанова Э.Г.* Иммуносупрессивная терапия нефротического синдрома у детей. M:Novartis Pharma Servisis, 2000.

20. *Niaudet P, Habib R.* Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome. J. Am. Soc. Nephrol. 1994; 5: 1049–1056.