

Сандиммун Неорал в лечении нефротического синдрома первичного гломерулонефрита у детей

Н. А. Хрущева¹, Н. В. Пономарева², Л. Е. Сафронова¹, И. А. Тузанкина³,
И. Е. Валамина¹, Н. Д. Строкова², В. М. Хаймин².

¹ ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Росздрава;

² Свердловская областная детская клиническая больница №1;

³ Институт иммунологии и физиологии УРО РАН.

Резюме

В статье представлены результаты 1999-2005 гг. исследования эффективности Сандиммуна неорала при гормоночувствительном и гормонорезистентном нефротическом синдроме, связанном с первичным гломерулонефритом у детей. Показана его эффективность при различных морфологических вариантах гломерулонефрита, протекающих с нефротическим синдромом. Отмечена высокая эффективность Сандиммуна неорала не только при гормоночувствительном, но и при гормонорезистентном нефротическом синдроме. С 1999 г. проводится многоцентровое исследование в городах России при использовании единого протокола обследования и лечения детей, получающих Сандиммун неорал.

Ключевые слова: сандиммун неорал, нефротический синдром, гормоночувствительность, гормонорезистентность, гломерулонефрит.

Введение

Лечение гломерулонефрита с нефротическим синдромом (НС) до настоящего времени остается трудной задачей. Традиционно используемые кортикостероиды (КС) эффективны лишь у половины больных. Сочетание КС с цитостатиками (в том числе и в сверхвысоких дозах) повышает процент успеха до 70% [2, 4]. Нередко развиваются тяжелые побочные явления при лечении КС, что заставляет рано прекращать лечение. Развитие стероидзависимых форм нефротического синдрома гломерулонефрита объясняет в части случаев недостаточную эффективность лечения [3,5]. Большие

сложности в лечении возникают при наличии у ребенка гормонорезистентного нефротического синдрома, связанного с тяжелым течением гломерулонефрита [7, 9].

Развитие доказательной медицины показывает целесообразность и необходимость контролируемых исследований эффективности разнообразных лекарственных средств для их широкого использования в медицинской практике. Для быстрого получения результатов исследования оптимальным оказывается многоцентровое исследование новых медикаментов [1]. Это важно, когда испытывается действенность достаточно дорогих препаратов и когда в одном лечебном учреждении наблюдается относительно немного больных, которым такой препарат необходим [2]. К таким препаратам относится циклоспорин А (Сандиммун Неорал), иммуносупрессант селективного действия, влияющий на рецепторы интерлейкина-2, играющий важную роль в иммунопатологических реакциях [8, 10].

Сандиммун неорал (СН)-селективный иммуносупрессор, широко применяется в терапии иммуновоспалительных заболеваний, в трансплантологии.

Первые сообщения о лечении СН больных с нефротическим синдромом появились в 1985-1986 гг. и к настоящему времени накоплен опыт его применения при нефротическом синдроме гломерулонефрита, различных его морфологических формах.

Н. А. Хрущева — профессор, д. м. н., зав кафедрой детских болезней педиатрического факультета ГОУ ВПО УГМА Росздрава, гл детский нефролог Свердловской области;

Н. В. Пономарева — к. м. н., врач нефрологического отделения ОДКБ №1;

Л. Е. Сафронова — к. м. н., доцент кафедры детских болезней педиатрического факультета ГОУ ВПО УГМА Росздрава;

И. А. Тузанкина — профессор, д. м. н., нач. отдела клинической иммунологии ОДКБ №1, зав лабораторией иммунологии онтогенеза Института иммунологии и физиологии УРО РАН;

И. Е. Валамина — к. м. н., ст. научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории ГОУ ВПО УГМА Росздрава;

Н. Д. Строкова — зав нефрологическим отделением ОДКБ №1;

В. М. Хаймин — к. м. н., врач нефрологического отделения ОДКБ №1.

СН обладает рядом побочных действий, но главным препятствием его применения является нефротоксический эффект, который клинически проявляется ухудшением функции почек и развитием гипертензии [3, 6].

Механизм нефротоксичности СН пока не до конца выяснен. Важная роль отводится вазоконстрикторному действию препарата на афферентную артериолу гломерул, в результате чего снижается клубочковая фильтрация и повышается уровень сывороточного креатинина.

СН начали применять в специализированных нефрологических стационарах в России с 1996 г. Многоцентровое исследование начало осуществляться по единому протоколу с 1999 г.

Цель работы: оценить эффективность СН при лечении нефротического синдрома (НС), связанного с первичным гломерулонефритом у детей г. Екатеринбурга и Свердловской области на основе единого протокола обследования и лечения в России [1].

Материалы и методы

Критериями включения в исследование явилось наличие у ребенка первичного гормональночувствительного (ГЧНС) или гормонорезистентного нефротического синдрома (ГРНС), которые составили группы сравнения. При этом в группу ГЧНС отнесены больные с часторецидивирующим и гормонозависимым НС. Под гормонозависимым НС подразумевается рецидивирование в течение двух недель после отмены или снижения дозы преднизолона. Под часторецидивирующим НС-возникновение обострений более двух раз в течение 6 месяцев или четырех в течение года. ГРНС характеризуется отсутствием ремиссии после стандартного курса терапии преднизолоном: доза 2 мг/кг/24 часа в течение 6 недель [1]. В качестве контроля были обследованы дети дошкольного 4-6 лет (19 человек) и школьного возраста 10-12 лет (21 человек). Отбор детей во все группы проводился методом случайной бесповторной выборки.

Наблюдение и обследование больных проводилось на базе нефрологического отделения областной детской клинической больницы №1 (ОДКБ №1) г. Екатеринбурга. Под нашим наблюдением находилось 46 детей в возрасте от 3 до 15 лет (табл. 1). Длительность заболевания от 1 года до 10 лет. Дебют НС у большинства детей 73% регистрировался в возрасте от 3 до 7 лет, преимущественно осенью и зимой. У остальных пациентов начало заболевания отмечалось в более старшем возрасте. Соотношение мальчиков и девочек составило 1,4:1.

Всем детям наряду с традиционными методами исследования для оценки функции по-

чек проводилась динамическая реносцинтиграфия с тубулотропным препаратом — ^{99m}Tc -МАГЗ или гломерулотропным — ^{99m}Tc -пента-тах на гамма-камере МБ-9100 фирмы «Гаима» ВНР (по лицензии фирмы Picker) с компьютером для обработки данных.

Идентификация популяций и субпопуляций лимфоцитов проводилась методом иммунофлюоресцентной микроскопии с использованием моноклональных антител к мембранным CD-рецепторам: CD₃, CD₄, CD₈, CD₁₆, CD₂₀. Определялись сывороточные иммуноглобулины: IgA, IgM, IgG и C₀-, C₁-, C₂-, C₃-, C₄-, C₅-компоненты комплемента в сыворотке крови. Наряду с перечисленным выявлялись в сыворотке антитела к нативной и денатурированной ДНК методом иммуноферментного анализа на твердофазном носителе. Определялись органоспецифические аутоантитела к антигенам тканей почек и печени, а также к эластину и коллагену.

Биоптаты почечной ткани исследовались путем световой, электронной микроскопии, исследовался характер иммуноглобулинов в депозитах.

Определение уровня концентрации СН в сыворотке крови проводилось с помощью тест-систем на оборудовании фирмы Abbot. За норму концентрации СН в крови принимались результаты в пределах ≥ 80 -150 нг/мл [1]. Появились данные, представленные на Международном конгрессе нефрологов (Берлин, 2003), что для определения эффекта СН целесообразно исследовать его содержание в крови через 2 часа после приема пищи — это указывает на более четкое представление об истинном содержании его в крови.

Результаты работы и обсуждение

В активный период НС первичного гломерулонефрита у детей было диагностировано достоверное увеличение числа иммунокомпетентных клеток, в том числе киллерной направленности, активация фагоцитарных реакций, снижение концентрации IgG ($p < 0,001$) и C₁-, C₃-, C₅-компоненты комплемента в сыворотке крови. В период клинико-лабораторной ремиссии зарегистрирована нормализация клеточных параметров иммунитета, фагоцитоза и тенденция к нормализации содержания IgG в сыворотке крови.

В активный период заболевания у детей с НС наблюдалось нарушение секреторной и экскреторной функций почек по данным динамической реносцинтиграфии: T_{\max} — $9,18 \pm 1,33$ мин. и $T_{1/2}$ — $17,19 \pm 2,09$ мин. Частота встречаемости нарушений при ГРНС была выше (1,0 и 0,69, соответственно), чем при ГЧНС (0,43 и 0,49). Асимметрия относительного вклада по-

Таблица 1. Количество больных, получавших Сандиммун неорал в ОДКБ №1 г. Екатеринбурга

Кол-во детей (n)			Диагнозы					
			ГЧНС, абсолютное число			ГРНС, абсолютное число		
46	М	Д	25	М	Д	21	М	Д
		28		18			18	7

Таблица 2. Исход лечения у детей с НС, получавших лечение СН

Диагноз	Полная ремиссия	Частичная ремиссия	Нет эффекта
ГЧНС, n=25	23	2	-
ГРНС, n=21	4	10	7
Всего n=46	27	12	7

Таблица 3. Характер ремиссии у детей, получавших Сандиммун Неорал, в зависимости от гистологических данных нефробиоптата

Гистологические данные	Полная ремиссия		Частичная ремиссия		Нет эффекта		Всего
	n	q	n	q	n	q	
Минимальные изменения	2	1,0	-----		-----		2
ФСГС	-----		-----		2	1,0	2
МзПГН	11	0,72	4	0,27	-----		15
МКПГН	-----		-----		1	1,0	1
МБПГН	-----		1	1,0	-----		1
Всего	13	0,63	5	0,21	3	0,16	21

чек по накоплению радиофармпрепарата >10% обнаружена у 17% больных с ГЧНС и у 52% — с ГРНС. Выявленные нарушения существенно не зависели от возраста больных и давности заболевания, но были более выражены в активную фазу заболевания.

Нефробиопсия проведена 21 больному. При этом у 15 детей (76,2%) выявлен мезангио-пролиферативный (МзПГН) гломерулонефрит. У остальных в равном числе наблюдений (по два ребенка) отмечались минимальные изменения и фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС). Выявлены мембранно-пролиферативные изменения у 1, мезангио-капиллярные у 1 ребенка.

Практически все дети до назначения СН получали кроме преднизолона в стандартной дозе 2 мг/кг/24 час, метилпреднизолон внутривенно, хлорбутин или циклофосфан в виде пульс-терапии, плазмаферез без отчетливого эффекта.

Противопоказаниями для лечения СН были:

- неконтролируемая артериальная гипертензия,
- стойкое повышение креатинина сыворотки крови более 130 мкм/л,
- выраженные склеротические изменения по данным нефробиопсии,

- указания на злокачественные новообразования в анамнезе,

- эпилепсия,

- стойкое нарушение функции почек.

Начальная доза СН составляла 3-3,5 мг/кг/24ч, которая разделялась на 2 приема.

При хорошей переносимости доза препарата составляла 5-6 мг/кг/24 ч при уровне СН в крови 80-160 нг/мл.

При ГЧНС лечение СН проводилось после достижения ремиссии при лечении преднизолоном и продолжалось не менее 3 мес.

Суммарная эффективность (табл. 2) в виде полной ремиссии заболевания отмечалась при проведении лечения СН немногим более чем у половины детей. Частичная ремиссия — у четверти детей. У остальных детей эффекта не было, у трех отмечалось развитие ХПН, потребовавшего заместительной терапии — программного гемодиализа. Следует отметить, что практически у всех детей с ГЧНС развивалась полная ремиссия заболевания, которая позволила отменить преднизолон и избавить ребенка от осложнений стероидной терапии. Лишь у 2 больных отмечалась нестойкая протеинурия, т.е. имела неполная ремиссия.

При ГРНС одновременно с СН используется преднизолон 1 мг/кг/48 ч. Если в течение 6 мес. не было эффекта, СН отменялся, если

был получен эффект и не было осложнений, лечение продолжалось в половинной дозе в течение не менее 12 мес. Отдельные больные получали лечение более 3 лет.

При ГРНС у большинства детей наступила частичная ремиссия (табл. 2).

При сохранении ремиссии дозу СН уменьшали постепенно вдвое, при этом длительность лечения составляла в среднем 12 мес.

В результате проводимого лечения из 46 больных полная ремиссия достигнута у 27 детей (58,7%), частичная у 12 детей (26%). У детей с частичной ремиссией исчезли отеки, улучшилось состояние, уменьшилась протеинурия, повысилось содержание альбуминов крови (табл. 2).

Анализ эффективности СН в зависимости от гистологической картины нефробиоптата показал, что наилучший эффект получен при минимальных изменениях и МзПГН (табл. 3).

У 4 детей развилась сандиммунозависимость, они получают препарат в минимальной дозе 25-50 мг/сут более 2 лет.

Продолжают лечение в 2007 г. 20 детей (с ГЧНС — 11, ГРНС — 9). Отменен препарат 27 детям (58,7%) в связи с развитием ремиссии, у 7 больных (15%) ремиссия сохраняется от 2 до 8 лет. У 1 пациента препарат отменен в связи с неэффективностью лечения, у двоих — из-за развития нефротоксического эффекта.

Побочные эффекты СН в проведенном исследовании носили дозозависимый характер, не являлись показанием к отмене препарата:

- гипертрихоз — 30%,
- гиперплазия десен — 27%,
- диспептические явления — 15%,
- артериальная гипертензия, купируемая — 12%,
- тремор кистей рук — 10%.

Не исключается нефротоксический эффект СН у двух детей с ГРНС (ФСГС), у которых при биопсии были выявлены выраженные нефросклеротические изменения. Данные пациенты получали препарат более 3 месяцев.

Заключение

Таким образом, результаты исследования, проведенного в рамках многоцентрового по единому протоколу, дают возможность положительно оценить клиническую эффективность СН при нефротическом синдроме первичного гломерулонефрита у детей.

Полученные результаты свидетельствуют об эффекте в виде полной (58,7%) или частичной (26,1%) ремиссии у детей.

У 2/3 больных с ГРНС получена частичная ремиссия; полная ремиссия, как и ухудшение

у этих больных были редкостью. Дети с ГРНС до лечения СН получали практически все иммуносупрессанты без эффекта.

Следует отметить, что при использовании СН исчезли проявления гормоноксичности при всех вариантах НС ГН.

Отсутствие токсичности СН удалось проследить при использовании динамической нефросцинтиграфии. При этом исследовании не выявлялось угнетающего влияния СН на гломерулярные и тубулярные отделы нефрона. Для контроля над развитием нефротоксического эффекта у больных, получающих СН, показано также повторное проведение гистологического исследования биоптата почечной ткани.

Полученные данные свидетельствуют о том, что СН может дать эффект и в тех случаях, когда другие иммуносупрессанты не действенны.

В настоящее время наблюдение за больными, получающими СН, продолжается. Возникают вопросы, связанные с появлением сандиммунозависимости у больных.

В последние годы появились экспериментальные и клинические данные об эффективности селективного иммуносупрессанта — мофетил микофенолата (ММФ) (Селсепт, Roche) при НС. Назначение препарата подавляет продукцию антител и генерацию цитотоксических клеток. Получены экспериментальные данные о ренопротективном влиянии ММФ.

Литература

1. Игнатова М. С., Харина Е. А., Курбанова Э. Г., Хрущева Н. А. и др. Эффективность Сандиммун Неорала при нефротическом синдроме у детей России и Казахстана по данным многоцентрового контролируемого исследования. Педиатрия. 2001; 6: 90-94.
2. Игнатова М. С., Коровина Н. А. Диагностика и лечение нефропатий у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007: 336.
3. Игнатова М. С., Курбанова Э. Г. Иммуносупрессивная терапия нефротического синдрома у детей. М. 2000: 101.
4. Нефрология. Руководство для врачей. Под ред. И. Е. Тареевой. М.: Медицина. 2000: 687.
5. Пономарева Н. В. Оптимизация иммуносупрессивной терапии нефротического синдрома первичного гломерулонефрита у детей: Автореф. Дис...канд.мед.наук. Екатеринбург. 2004: 27.
6. Шилов Е. М. Сандиммун в лечении хронического гломерулонефрита с нефротическим синдромом. Практическая нефрология. 1997: 1:8-15.
7. Naudet P., Habib R. Cyclosporine in treatment of idiopathic nephrosis. J.Am.Soc.Nephrol.1994: 5: 1049-1056.
8. Ponticelli C., Rizzoni G., Edefoni A. et all. Kidney International. 1993: 43: 1376-1384.
9. Ponticelli C., Passerini P. Kidney International. 1994: 46: 595-604.
10. Savenkova N. D., Papajan A. V. Treatment of frequent relapsing, steroid-dependent and steroid-resistant minimal change nephritic syndrome (MCNC) in 160 children. J.Pediatric nephrology. 1999: 13: 152.