

А.Е. НАУШАБАЕВА¹, Б.А. АБЕУОВА², Г.Н. ЧИНГАЕВА¹, К.А. КАБУЛБАЕВ¹¹Казахский национальный медицинский университет им.С.Д. Асфендиярова (Алматы),²Карагандинский государственный медицинский университет, (Караганда)

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ФОКАЛЬНОСЕКМЕНТАРНОГО ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗА У ДЕТЕЙ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Среди 53 детей с нефротическим синдромом с имеющимся заключением нефробиопсии, в большинстве случаев (у 46-86,8%) нефротический синдром был стероидрезистентным. Наиболее частой причиной нефротического синдрома среди наших пациентов был фокально-сегментарный гломерулосклероз (у 19 - 35,8%), при этом верхушечный и типичный вариант встречались одинаково часто. У пациентов с нефротическим синдромом с фокальносегментарным гломерулосклерозом высокую эффективность показала сочетанная иммуносупрессивная терапия преднизолоном, пульсами метилпреднизолона и циклоспорином А с достижением полной ремиссии у 88,9%. Наилучший ответ иммуносупрессивной терапии (интенсифицированная схема с включением циклоспорина А) отмечен при верхушечном варианте и типичном варианте, не ассоциированном с генетическими мутациями - у этих пациентов была достигнута полная ремиссия нефротического синдрома. Хороший ответ на интенсифицированную схему лечения с добавлением микофенолат мофетила в получен при коллабирующей гломерулопатии.

Ключевые слова: стероидрезистентный нефротический синдром, фокально-сегментарный гломерулосклероз, циклоспорин А.

Введение. Биопсия в Казахстане начала применяться у детей с 2004 года, что позволило больным нефротическим синдромом (НС) рекомендовать соответствующие протоколы терапии, добиться положительных результатов и оптимизировать прогноз. В данной работе нами указана частота некоторых морфологических форм при нефротическом синдроме у детей.

При стероид-чувствительном НС (СЧНС) биопсия почки не показана, так как в 80% случаев мы имеем дело с болезнью минимальных изменений (БМИО) [1]. При наличии же таких признаков, как гематурия, снижение функций почек, персистенция НС или протеинурии после 6-недельного терапевтического курса глюкокортикостероидами (ГКС) устанавливается диагноз стероид-резистентного НС (СРНС), и тогда следует заподозрить другой, более неблагоприятный вариант гломерулярного заболевания и провести биопсию почки [2]. Ведущим симптомом фокальносегментарного гломерулосклероза (ФСГС) является протеинурия [3]. ФСГС является ведущей причиной НС у взрослых и основной причиной СРНС у детей и составляет до 15% всех случаев НС у детей, при этом отмечается рост частоты ФСГС по всему миру [4]. Экспериментальные исследования и исследования на людях показали, что подоциты могут повреждаться вследствие механического растяжения [3], воздействия вирусной инфекции, токсинов [5], иммунологических факторов, при митохондриопатиях [6,7], мутациях генов, кодирующих белки подоцитов [3]. К настоящему моменту установлены мутации в следующих генах, кодирующих белки подоцитов: NPHS1 (нефрин), NPHS2 (подоцин), ACT4 (α -актинин-4), PLCE1 (фосфолипаза С эпсилон), WT1, SMARCAL и др., клинически протекающие с врожденным или инфантильным СРНС [2]. С 1986 года при лечении НС используется ингибитор кальциейрина – циклоспорин А [8,9]. В настоящее время продолжается изучение эффективности циклоспорина А (ЦСА) при лечении ФСГС. При этом рекомендуется длительное лечение в течение нескольких лет с постепенным снижением дозы. В недавнем исследовании установлено, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) предупреждают развитие коллабирующего варианта ФСГС в эксперименте [10]. В редких случаях, при наличии же стероид-чувствительности НС при ФСГС 100% пациентов отвечают на терапию ЦСА [11].

Материал и методы. Биопсия проводилась на базе Республиканской детской клинической больницы «Аксай» в период с 2004 по 2012 год. По нашим данным из 121 ребенка с гломерулярными заболеваниями с уточненным морфологическим диагнозом у 19 детей (15,7%) диагностирован фокально-сегментарный гломерулосклероз. Исследования включали обычный спектр исследований, проводимых в педиатрическом нефрологическом отделении. Морфологическое исследование почечного биоптата включало три необходимых исследования: световую, иммунофлуоресцентную (ИФ) и электронную микроскопию (ЭМ), которые проводились нефропатологами России – [Сухановым А.В.] (Москва), Воробьевой О.А. (Санкт-Петербург).

Результаты и обсуждение. У 19 детей со стероидрезистентным нефротическим синдромом по результатам нефробиопсии диагностирован фокальносегментарный гломерулосклероз. Мальчиков было 8, девочек – 11; возраст к моменту проведения биопсии почки 10,9 лет (1,4 – 17 лет). Средний срок от дебюта заболевания до биопсии почки составил в среднем 11,7±5,7 мес. (3-32 мес). Основными клиническими параметрами, характеризующими тяжесть течения и прогноз при ФСГС, являются протеинурия и скорость клубочковой фильтрации (СКФ). У наших пациентов протеинурия в дебюте составила в среднем: 7,8±3,5 г/с (1,4-16 г/с), СКФ – 79,7±22,6 мл/мин (31-110 мл/мин). НС у 11 (57,9%) детей протекал в сочетании с персистирующей микрогематурией (у 5 детей в дебюте макрогематурия), у 5 (26,3%) – с артериальной гипертензией. У остальных 7 (36,8%) детей отмечался НС в чистом виде. Варианты морфологических изменений при ФСГС у детей с нефротическим синдромом представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Морфологические изменения в клубочках и тубулоинтерстициальном аппарате при различных вариантах ФСГС у детей

ФСГС	Всего	
	абс	%
Типы ФСГС:		

- верхушечный	9	47,4±4,5
- типичный, из них:	9	47,4±4,5
- на фоне мутации гена NPHS2	2	10,5±2,0
- коллабирующий	1	5,3±2,0
Гломерулосклероз		
- тотальный	5	26,3±4,0
- сегментарный	19	100,0
Интерстициальный. фиброз / атрофия канальцев		
- диффузный	5	26,3±4,0
- фокальный	11	57,9±4,5
Иммунофлуоресценция / иммуногистохимия:		
- IgM + C3	17	89,4±2,8
- IgA + IgG + C3	1	5,3±2,0
- без свечения / окрашивания	1	5,3±2,0

Все дети получили полный курс индукционной и поддерживающей терапии дебюта преднизолоном. После постановки диагноза «фокально-сегментарный гломерулосклероз» всем детям была назначена тройная интенсифицированная терапия – Циклоспорин А в терапевтической дозе в течение 3-6 месяцев (с последующим постепенным длительным снижением дозы) с 3-6 внутривенными пульсами метилпреднизолона (МП) и пероральным преднизолоном в альтернирующем режиме в дозе 40 мг/м²/48ч и ниже. ЦсА назначался в дозе 150 мг/м²/с в течение 3-6 месяцев с последующим снижением по достижении ремиссии НС, с максимальной длительностью лечения 6 лет. Поддерживающая доза ЦсА регулировалась таким образом, чтобы поддерживать концентрацию ЦсА в сыворотке крови на уровне C₀ 80-120 нг/мл, C₂ 700-1200 нг/мл.

Для сравнения эффективности лечения мы использовали разницу основных показателей – протеинурии и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) – до и после лечения. Снижение протеинурии отмечалось с 7,8±3,5 до 0,05±0,03. Лечение циклоспорином А при СРНС в составе интенсифицированной схемы достаточно эффективно.

На фоне лечения у пациентов с верхушечным вариантом протеинурия снизилась с 9,0±4,5 до 0,09±0,04 г/с (p<0,001), то есть у всех была достигнута полная ремиссия. У 7 пациентов с типичным вариантом без генетических мутаций протеинурия уменьшилась с 6,8±3,2 до 0,6±0,1 г/с. Достоверные различия отмечены между верхушечным и типичным с генетическими мутациями вариантами (p<0,01), а так же в группе типичного варианта между пациентами с генетическими мутациями и без них (p<0,05). В группе детей с типичным вариантом без генетических мутаций так же отмечено повышение СКФ с 92,9±15,4 до 98,2±16,1 мл/мин, тогда как при сочетании с мутациями генов подоцитов СКФ с 75,0±7,1 наоборот, снизилась до 53,5±12,3 мл/мин. При коллабирующем варианте отмечалось повышение СКФ с 42 до 70 мл/мин.

Закключение

Таким образом, в нашем исследовании наиболее частой причиной стероидрезистентного НС у детей был верхушечный и типичный вариант ФСГС, которые встречались с одинаковой частотой. Пациентов с клеточным и перихилярным вариантами не было. Некоторые авторы подозревают, что редкость клеточного варианта, возможно, связана с отсутствием варианта как такового, потому что характерные для него морфологические изменения как могут встречаться при других вариантах ФСГС, например, при верхушечном [12]. Одни авторы описывают клеточный вариант как пролиферацию подоцитов, другие – как пролиферацию эндотелия и стаз лейкоцитов в просвете капилляра [12,13]. Отсутствие перихилярного же варианта у наших пациентов возможно связано с тем, что чаще он является вторичной формой ФСГС на фоне заболеваний, сопровождающихся уменьшением массы действующих нефронов, внутриклубочковой гипертензией, при ожирении, что у детей встречается реже, чем у взрослых. У наших пациентов с ФСГС и НС высокую эффективность показала сочетанная иммуносупрессивная терапия преднизолоном, пульсами метилпреднизолона и циклоспорином А с достижением полной ремиссии у 88,9%, что даже выше, чем данные недавнего исследования по эффективности данной терапии у детей со СРНС [2]. При лечении ЦсА важен мониторинг ввиду возможности развития ЦсА-токсичности. Факторы риска ЦсА-нефротоксичности – применение его более 3 лет, возраст ребенка младше 5 лет. Мы наблюдали 2 случая острой ЦсА-нефротоксичности в виде повышения калия и креатинина сыворотки крови на фоне высоких индукционных доз ЦсА. Эти явления быстро купировались после снижения дозы ЦсА. Следует отметить, что по литературным данным у детей ЦсА-нефротоксичность встречается крайне редко [14]. Тем не менее, у нас есть пациенты на лечении ЦсА с 2007 г., Наилучший ответ иммуносупрессивной терапии – интенсифицированной схемы с включением циклоспорина А – отмечен при верхушечном варианте и типичном варианте, не ассоциированном с генетическими мутациями, у этих пациентов была достигнута полная ремиссия нефротического синдрома. Хороший ответ на усиленную ММФ интенсифицированную схему лечения получен при коллабирующей гломерулопатии. Хуже всех на иммуносупрессивную терапию ответили пациенты с типичным вариантом ФСГС, обусловленным мутациями генов подоцитов NPHS2 и WT1 – у них не достигнуто ремиссии нефротического синдрома, функции почек ухудшились, в связи с чем иммуносупрессивная терапия отменена.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Reusz G, Szabo A, Fekete A. Nephrotic syndrome in childhood. Orv Hetil. – 2006. - 47. – P. 2251-2260.
- 2 Ehrich JHH, Geerlings C, Zivicnjak M et al. Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis: overdiagnosed and undertreated. Nephrol Dial Transplant. -2007. - 8. –P. 2183-2193.
- 3 Meyrier A. Mechanisms of disease: focal segmental glomerulosclerosis// Nat Clin Pract Nephrol. – 2005. - 1. – P. 44-45.
- 4 D’Agati V, Fogo A, Jennette J et al. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. Am J of Kidney Diseases. -2004. – 43. – P. 368-382.
- 5 Pavenstadt H, Kriz W, Kretzler M. Cell biology of the glomerular podocyte. Physiol Rev. -2003. – 83. – P. 253-307.
- 6 Boerkel CF, Hiroshi T, Joy J et al. Mutant chromatin remodeling protein SMARCAL1 causes Schimke immuno-osseous dysplasia. Nat Genet. -2002. – 30. – P. 215-220.
- 7 Hall AM, Unwin RJ. The not so ‘mighty chondrion’: emergence of renal diseases due to mitochondrial dysfunction. Nephron Physiol. -2007. – 105. – P. 1-10.
- 8 Cattran DC, Appel GB, Hebert LA et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: A randomized trial. Kidney Int. -2001. – 59. – P. 1481-1490.
- 9 Frassinetti P, Fernandes C, Da Silva Jr et al. Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome with cyclosporine: study of 17 cases and a literature review. J Nephrol. -2005. – 8. – C. 711-20.
- 10 Smeets B, Steenbergen ML, Dijkman HB et al. Angiotensin converting enzyme inhibition prevents development of collapsing focal segmental glomerulosclerosis in Thy-1.1 transgenic mice. Nephrol Dial Transplant. -2006. – 21. – P. 3087-3097.
- 11 Shatat IF, Schoeneman M, Flynn JT et al. Association of steroid and cyclosporine resistance in focal segmental glomerulosclerosis. Pediatr Nephrol.- 2007. – 22. –P. 834-839.
- 12 Daskalakis N, Winn M. Focal and segmental glomerulosclerosis: varying biologic mechanisms underline a final histopathologic end point. Semin Nephrol. – 2006. – 26. – P. 89-94.
- 13 Stokes MB, Markowitz GS, D’Agati VD. Cellular focal segmental glomerulosclerosis: Clinical and pathologic features. Kidney International. – 2006. – 70. – P. 1783-1792.
- 14 Drube J, Geerlings C, Ehrich JH et al Fifteen-year remission of a steroid-resistant nephrotic syndrome sustained by cyclosporine A. Pediatr Nephrol. – 2007. -22.- P. 600-602.

А.Е. НАУШАБАЕВА¹, Б.А. АБЕУОВА², Г.Н. ЧИНГАЕВА¹, К.А. КАБУЛБАЕВ¹
БАЛАЛАРДА ФОКАЛЬДЫ СЕГМЕНТАРЛЫ ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗБЕН НЕФРОТИКАЛЫҚ
СИНДРОМДЫ ЕМДЕУ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Түйін: Нефробиопсия жасалған нефротикалық синдромы бар 53 баланың ішінде көп жағдайда (46-86,8%) стероидрезистентті нефротикалық синдром кездескен. Біздің науқастарда нефротикалық синдромның себебі жиі фокальды-сегментарлы гломерулосклероз (19 - 35,8%) болды, оның ішінде типтік және төбелік түрлері бірдей жиілікпен кездесті. Фокальды-сегментарлы гломерулосклерозбен нефротикалық синдромы бар науқастарда преднизолон, метилпреднизолон пульстарымен және Циклоспорин А қолданып қосарланған иммуносупрессивті ем жүргізу 88,9% науқаста толық ремиссияға қол жеткізумен жоғары эффективтілігін көрсетті. Иммуносупрессивті емге (Циклоспорин А қосу арқылы интенсификацияланған ем) ең жақсы жауап генетикалық мутацияларға қатысы жоқ типтік және төбелік түрлерінде анықталған – бұл науқастарда нефротикалық синдромның толық ремиссиясына қол жеткізу мүмкін болды. Коллабирлеуші гломерулопатия кезінде интенсификацияланған емдеу сызбасын мопетилмикофенолатпен күшейту арқылы жақсы жауапқа қол жеткізуге болады.

Түйінді сөздер: стероидрезистентті нефротикалық синдром, фокальды-сегментарлы гломерулосклероз, циклоспорин А.

A.E. NAUSHABAYEVA¹, B.A. ABEUOVA², G.N. CHINGAYEVA¹, K.A. KABULBAYEV¹
PECULIARITIES OF TREATMENT OF THE NEPHROTIC SYNDROME WITH FOCAL SEGMENTAL
GLOMERULOSCLEROSIS IN CHILDREN

Resume: Among 53 nephrotic pediatric patients with biopsy confirmed pathohistological pattern in the majority of cases (in 46 - 86.8%) nephrotic syndrome was steroid-resistant. The focal segmental glomerulosclerosis was the major underlying pathohistological pattern of the nephrotic syndrome among our patients (in 19 - 35,8%), thereby tip lesion and not-otherwise specified variants were similar in frequency. Prognostically unfavorable total glomerulosclerosis and diffuse interstitial fibrosis occurred mainly in patients with infantile nephrotic syndrome with focal segmental glomerulosclerosis. In pediatric patients with nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis a combined immunosuppressive therapy with prednisolone, methylprednisolone pulses, and cyclosporine A was effective with complete remission achievement in 88.9%. Best response to immunosuppressive therapy (intensified regimen including cyclosporine A) was noted for tip-lesion and not-otherwise specified variants, not associated with genetic mutations in these patients a complete remission of the nephrotic syndrome was achieved. Good effect of intensified therapeutic regimen including mofetil mycophenolate was achieved in collapsing glomerulopathy.

Keywords: steroid-resistant nephrotic syndrome, focal segmental glomerulosclerosis, cyclosporine A.