УДК 616-022.7/092.6/01/-099/61-002.27

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИКЛОФОСФАМИДА В ЛЕЧЕНИИ РЕЗИСТЕНТНОГО К СТЕРОИДУ НЕФРОТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ У ДЕТЕЙ

Хамзаев К.А., Шарипов А.М., Шоикромов Ш.Ш.,

Ташкентский педиатрический медицинский институт.

✓ ***Резюме,***

Исследовали эффективность пульсо- терапии метилпреднизолоном и циклофосфамидом у детей с резистентным к стероидам нефротическим синдромом (СРНС). Этим методом лечили 34 ребенка с СРНС. Среди больных детей с первичным нефротическим синдромом отмечена более высокая частота развития резистентной стероидам нефротического синдрома (27,8%). Применение пульстерапии с метилпреднизолоном и циклофосфамидом имеет положительный эффект у 47 % больных с резистентной стероидам нефротическом синдромом при морфологических вариантах как болезнь минимальных изменений и мембранозный нефрит. Выявлена малая эффективность пульстерапии метилпреднизолоном и циклофосфамидом при лечении фокально-сегментарного гломерулосклероза у детей.

Ключевые слова: Эффективность циклофосфамида, лечении резистентного к стероиду нефротическом синдрома у детей.

БОЛАЛАРДА СТЕРОИДГА РЕЗИСТЕНТ НЕФРОТИК СИНДРОМДА ЦИКЛОФОСФАМИДНИ САМАРАДОРЛИГИ

Хамзаев К.А., Шарипов А.М., Шоикромов Ш.Ш.,

Тошкент педиатрия тиббиёт институти.

✓ ***Резюме,***

Стероидга резистент нефротик синдром (СРНС) бўлган болаларда метилпреднизолон ва циклофосфамид билан пульстерапия самарадорлигини тадқиқ қилди. Бу усул СРНС билан 34 болани даволаш учун ишлатилди. Бирламчи нефротик синдромли болалар орасида стероидга резистент нефротик синдром учраши (27.8%) юқори бўлди. Метилпреднизолон ва циклофосфамид билан пульстерапия фойдаланиш минимал ўзгаришлар касаллиги ва мембраноз нефрит каби морфологик вариантлари билан тавсифланган стероидга резистент нефротик синдромли беморларнинг 47%ига ижобий таъсир кўрсатди. Болаларда фокал-сегментар гломерулосклерозни даволашда метилпреднизолон ва циклофосфамид билан пульстерапия самарадорлигини пастлиги аниқланди.

Калит сўзлар: болаларда стероидга резистент нефротик синдромни даволаш. циклофосфамид самарадорлиги.

EFFECTIVENESS OF CYCLOPHOSPHAMIDE IN TREATMENT OF STEROID-RESISTANT NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN

Khamzayev K.A., Sharipov A.M., Shoikromov Sh.Sh.,

Tashkent Pediatric Medical Institute. 223, Bagishamal street, Tashkent, 100140. http://tashpmi.uz.

✓ ***Resume,***

Effectiveness of methylprednisolone and cyclophosphamide pulse therapy in children with steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS) were studied. This method was used to treat 34 children with SRNS. Among patients with primary nephrotic syndrome, there was a higher incidence of steroid-resistant nephrotic syndrome (27.8%). The use of methylprednisolone and cyclophosphamide pulse therapy has a positive effect in 47 % of patients with steroid-resistant nephrotic syndrome with morphological types such as minimal change disease and membranous nephritis. Revealed low efficiency of methylprednisolone and cyclophosphamide pulse therapy in the treatment of focal-segmental glomerulosclerosis in children.

Key words: Cyclophosphamide efficacy in the treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in children.

Актуальность

Около 85% пациентов с идиопатическим нефротическим синдромом (НС) в ответ на лечение преднизолоном наступает полная ремиссия НС с исчезновением протеинурии и достижением нормального уровня сывороточного альбумина. У детей с идиопатическим НС ответ на преднизолон является важным прогностическим показателем выживаемости функции почек [1]. У детей с идиопатическим НС, у которых пероральный прием преднизолона не приводит к ремиссии протеинурии, оценивается как стероидрезистентный нефротический синдром (СРНС). При этом в мире единого мнения у нефрологов относительно продолжительности приема преднизолона, прежде чем рассматривать ребенка с стероидрезистентным НС еще не установлено. Мы придерживаемся мнения, что рассматривать наличие стероидной резистентности у детей, когда, несмотря на пероральный прием преднизолоном в дозе 2 мг/кг/сут (или 60 мг/м^2) ежедневно в течение 6 недель не достигается полная ремиссия протеинурии. Некоторые авторы вместо 6 недель рекомендуют лечение дебюта идиопатического нефротического синдрома пероральным

преднизолоном в течение 8 недель [1,2,3]. В отдельных центрах, включая Great Ormond Street Hospital for Children, Лондон, Великобритания, вводят три внутривенных пульстерапии метилпреднизолона (500 мг/м2), прежде чем отнести детей к группе стероидрезистентных [4]. Приблизительно у 20% детей с идиопатическим нефротическим синдромом морфологические исследования показывает мембранозную нефропатию, IgA нефропатию или пролиферативный гломерулонефрит. Многонациональный регистр PodoNet из 21 стран предоставили важную информацию о ходе и результатах нефробиопсий большой когорты детей с СРНС [5]. Клинические признаки нефротического синдрома у детей с морфологическим диагнозом болезнь минимальных изменений (БМИ), фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС) и мезангиопролиферативного гломерулонефрита были схожие. По данным PodoNet при часто рецидивирующем течении нефротического синдрома с БМИ у 171 выполнена повторная нефробиопсия, которая показала трансформация БМИ на ФСГС в 26 из 47 (55%) и мезангиопролиферативного гломерулонефрита на ФСГС в 16 из 33 (48%) случаев [5]. Хотя, целью лечения при СРНС является достижение его полной ремиссии, принято мнение, что у некоторых больных развитие частичной ремиссии (бессимптомная протеинурия) также является удовлетворительным результатом лечения [6,7].

Циклофосфамид, алкилирующий агент, широко используется у детей с стероид чувствительным нефротическим синдромом. Исследования, сравнившие применение перорального циклофосфамида с преднизолоном и монотерапией преднизолоном в лечении СРНС, не показали существенной разницы между двумя режимами лечения [8,9]. Учитывая результаты исследований, пероральный циклофосфамид не рекомендуется для лечения СРНС [10]. Агрессивный протокол лечения СРНС, предложенный Tune и Mendoza [9], включил многократные пульсовые дозы метилпреднизолона внутривенно (30 мг/кг за одно введение, сначала через день, затем с постепенным снижением до еженедельной и ежемесячной дозы), в сочетании с пероральным преднизолоном (2 мг/кг) через день) и пероральным циклофосфамидом. Эффективность этого протокола была переменной, частота ремиссии варьировала от 20 до 50%.

Применение циклофосфамида внутривенно считается более эффективным, чем его пероральный прием [11]. Лечение СРНС внутривенным введением циклофосфамида включает в себя его инфузии один раз в месяц в дозе 20мг/кг (кумулятивная доза 180мг/кг) и постепенным снижением дозы принимаемого через день перорального преднизолона, особенно у пациентов с БМИ [12]. Обзор данных исследований показывает, что лечение внутривенным циклофосфамидом приводит к полной и частичной ремиссии у 30−35% детей [13,14]. Циклофосфамид может привести к серьезным побочным эффектам, включая геморрагический цистит, подавление костного мозга с лейкопенией и к алопеции. Риск азооспермии выше у пубертатных, чем до пубертатных мальчиков и связан с кумулятивным воздействием препарата; риск женского бесплодия ниже, чем у мальчиков [15]. Кумулятивная доза внутривенного циклофосфамида, используемого для лечения СРНС, значительно ниже, чем доза, связанная с развитием бесплодия.

За последнее десятилетие выполнено множество крупных исследований, направленных на изучение генетических причин СРНС. В настоящее время известно, что мутации в более, чем 70 генах, кодирующих ключевые белки подоцитов вызывают развитие нефротического синдрома. Несмотря на распознавание множества генетических причин, только у 30% пациентов с СРНС наблюдается определенная мутация в белках подоцита [16].

Стероидрезистентный нефротический синдром не является единым целым. Наиболее доминирующим поражением почек при СРНС является фокально-сегментарный гломерулосклероз. Более глубокое понимание лежащих в их основе механизмов будет руководить дальнейшим лечением. Ранняя генетическая диагностика может помочь избежать неэффективной, но иммуносупрессивной терапии с частыми побочными эффектами.

Цель. Оценить эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном и циклофосфамидом с дальнейшим приемом преднизолона внутрь при лечении стероидно резистентной формы нефротического синдрома на основании оценки полученных данных при нефробиопсии у детей.

Материал и методы

Исследование проведено в 2016-2019гг. в отделении детской нефрологии Республиканского специализированного научно-практического центра педиатрии. Все 139 детей, поступившие в клинику дебютом первичного нефротического синдрома получили пероральный преднизолон в дозе 60 мг/м^2/поверхность тела/в сутки в каждый день в течении 6 недель с последующим приемом по 40 мг/м^2/поверхность тела через день в течение 6 недель. Нефротический синдром диагностировали при наличии генерализованного отёка, альбумина сыворотки <25г/л, холестерина сыворотки > 5,7 ммоль/л и протеинурии более 3+. Критериями ремиссии являлось отсутствие белка в моче или 1+ по методу «dipstick» в сочетании другими клинико-лабораторными симптомами улучшения. Дети с СРНС, но с клинико-лабораторными признаками вторичного гломерулонефрита не были включены в исследование.

При лечении дебюта нефротического синдрома пероральным преднизолоном ежедневно в течении 6-ти недель у 34 детей выявилась стероидная резистентностью Критерием стероид резистентности служило сохранение клинико-лабораторных признаков нефротического синдрома после 6 недель ежедневного приема преднизолона. Средний возраст детей составил 4,34 лет.

В основную группу включили 17 детей с СРНС, которые получали лечение пульс-терапиями метилпреднизолоном по схеме Mendoza [9] и пульс-терапиями циклофосфамида. В основной группе после приема перорального преднизолона 40 мг/м^2/поверхность тела через день в течении 6 недель дозу постепенно снижали до 0,25 мг/кг в сутки, в последующем эту дозу преднизолона дети принимали по альтернирующей схеме в течении 36 месяца. В основной группе проводили пульс-терапию циклофосфамидом в дозе 750 мг/м^2/на поверхность тела ежемесячно в течении одного года (кумулятивная доза внутривенных вливаний 180мг/кг), также пульс-терапию метилпреднизолоном по схеме Mendoza в дозе 30 мг/кг/в сутки в течении 24 месяца.

Результаты лечения детей основной группы сравнивали с результатами лечения контрольной группы.

В контрольную группу включили 17 детей с СРНС, которые после ежедневного приема перорального преднизолона в течении 6-ти недель получали 3 пульс-терапию метилпреднизолоном в дозе 30 мг/кг ежедневно. В контрольной группе пероральный преднизолон после 6 недель приема через день постепенно снижали до 0,25 мг/кг в сутки по альтернирующей схеме и эту дозу дети принимали в течении 12 месяца, для цитостатической терапии была применена терапия пероральным циклофосфамидом из расчета 2-2,5 мг/кг в течение 12 недель (кумулятивная доза 168 мг/кг). В контрольной группе средняя продолжительность лечения пероральным циклофосфамидом составила 3.4 ё1.6 месяца. При снижении количество лейкоцитов в крови менее 4,0 х 10^9/л прием циклофосфамида временно прекращали до подъема уровня лейкоцитов в крови.

Всем детям основной и контрольной группы стероидная резистентность была показанием к проведению нефробиопсии. Нефробиопсия производилась детям под общей анестезией, перкутанным способом под контролем ультразвукового сканера. Ультразвуковой контроль осуществляли с использованием линейного датчика 3.5 MHz. Биопсийную иглу 1,6G (производство "Baxter", США) направляли к паренхиме почки с помощью встроенной в ультразвуковом аппарате проводниковой программы для игл. Полученные биоптаты после фиксации и препарирования были осмотрены под световым и иммунофлюресцентном микроскопом. Микроскопия биоптатов позволяла определить следующие морфологические варианты нефротического синдрома: болезнь минимальных изменений (БМИ), фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) и МН (мембранозный нефрит).

У детей обеих групп проводили наблюдение с целью контроля белка в моче, артериального давления, анализов крови, функции почек и наличие инфекций, также регистрировали время начала и длительность ремиссии. У всех детей креатинин, альбумин и холестерин сыворотки, скорость клубочковой фильтрации определяли в начале и в конце первого, второго и третьего года наблюдения. В течение 3 летнего наблюдения в основной группе другие иммуносупрессоры (циклоспорин А или микофенолата мофетил) кроме циклофосфамида не применяли. Все дети основной и контрольной группы исследования во втором и третьем году наблюдения принимали ингибитор АПФ – эналаприл в дозе 0,25 мг/кг/сутки из-за его антипротеинурического эффекта.

Результаты и обсуждение

У детей основной группы во время лечения внутривенным циклофосфамидом свойственные данному препарату побочные эффекты как лейкопения, гипертензия и геморрагический цистит не отмечалось ни у одного пациента. Но отмечали 2 случая (12%) пневмонии после проведенной пульстерапии циклофосфамидом. Почти у всех больных после введения циклофосфамида отмечалась тошнота и рвота, которая была устранена введением метоклопрамида в возрастных дозировках.

В контрольной группе частота побочных эффектов цитостатической терапии было выше по сравнению с основной группой исследования. Лейкопению как осложнение терапии пероральным циклофосфамидом обнаружили у 5 детей (29 %). Инфекционных осложнений наблюдали у 4 (51.4 %), но частота осложнений стероидной терапии были достоверно низко у детей обеих групп исследования (24 %).

Результаты проведенных биопсий у детей основной группы показали следующее: БМИ определили у 6 детей (35,3 %), МН у 6 (35,3 %) и ФСГС - у 5 детей (29,4 %). В контрольной группе БМИ определили у 7 детей (36,3 %), МН у - 5 (34.3 %) и ФСГС - у 5 детей (29,4 %). Результаты нефробиопсий показывают, что частота гистологических вариантов при резистентном к стероидам нефротическом синдроме не отличаются в основной контрольной группах исследования.

Количество больных основной группы, достигших ремиссии к концу 1 года лечения, составляло 7 (44 %) (4 больных с БМИ, и 3 с МН). У этих детей до конца третьего года наблюдения рецидивов нефротического синдрома не наблюдалось. К концу второго года в основной группе один больной с ФСГС достиг ремиссии, но этому ребенку было рекомендовано прием преднизолона в дозе 0,25 мг/кг через день во втором и третьем году для поддержания ремиссии. К концу третьего года в основной группе 8 больных (47%) находились в состоянии полной ремиссии с поддерживающей дозой преднизолона.

Частота ремиссии среди больных контрольной группы была значительно ниже в сравнении с основной группой. В контрольной группе к концу первого года лечения ремиссию достигли только 4 (22,8 %) больных (3 больных с БМИ, и 1 с МН). Во втором году 2 больных с МН достигли ремиссии к концу третьего года 5 больных (28,6%) и находились в состоянии полной ремиссии.

Состояние ремиссии в группе исследования и контроля к концу третьего года в периоде 3х летного наблюдения показано в таблицах № 1 и № 2.

Результаты лечения резистентного стероидам нефротического синдрома в контрольной группе короткими курсами преднизолона и пероральным цитостатиком показывает неэффективность их при лечении гистологических вариантов как МН и ФСГС.

По данным ISKDC у 80% детей с нефротическим синдромом дебют заболевания отмечался в возрасте

Таблица №1.

Результаты лечения к концу 3-года в соответствии морфологической картиной почки в основной группе исследования

Морфологическая картина (n)	Ремиссии	Частые рецидивы	Хроническая болезнь почек 3-й степени
ФСГС (5)	1 (20%)	2 (40%)	2 (40%)
БМИ (6)	4 (75%)	2 (25%)	0 (%)
МН (6)	3 (50%)	2 (33%)	1 (17%)

Таблица №2.

Результаты лечения к концу 3-года в соответствии морфологической картиной почки в контрольной группе исследования

Морфологическая картина (n)	Ремиссии	Частые рецидивы	Хроническая болезнь почек 3-й степени
ФСГС (5)	0 (%)	2 (40%)	3 (60%)
БМИ (7)	4 (57%)	2 (29%)	1(14%)
МН (5)	1 (20%)	2 (40%)	2 (40%)

6 лет, а ФСГС в 8 лет [17]. Однако в нашем исследовании средний возраст детей с ФСГС составил 4,34 лет. Полученный нами результат совпадает с данными литературы о росте ФСГС у детей младшего возраста.

В нашем исследовании при резистентном стероидам нефротическом синдроме гистологические варианты как БМИ и МН встречались с одинаковой частотой (35,3 %). В нашем исследовании случаи ФСГС было больше (29,4 %) по сравнению с результатами других исследований. Выявленные случаи гипертензии (23,5 %), гематурии (20,6 %) и почечной недостаточности (11,8 %) при дебюте первичного нефротического синдрома встречались также чаще, чем описано в литературе [18].

По данным результатов исследования проведенная Dogra S и др. (2017) частота ремиссии после проведенного лечения с циклофосфамидом и преднизолоном при БМИ было меньше, чем у группы детей с ФСГС [17], а в нашем исследовании частота ремиссии превалирует у детей с БМИ.

Полученные результаты позволяет нам судить, что правильно выбранная стероидная и цитостатическая терапия для лечения резистентного стероидам нефротического синдрома у детей имеет большое значение на дальнейшее течение заболевания. Преимуществами приема преднизолона длительно через день, являются меньшая частота рецидивов, торможение развития ФСГС и почечной недостаточности. Назначение короткого курса преднизолона при резистентной стероидам нефротического синдрома имеет недостатки такие как большая частота рецидивов, высокий риск развития ФСГ и почечной недостаточности.

Заключение

1) Наше исследование показало более высокую частоту развития резистентной стероидам нефротического синдрома (27,8 %).

2) Применение пульстерапии с метилпреднизолоном и циклофосфамидом в достижении ремиссии имеет положительный эффект у 47 % больных с стероидрезистентным нефротическом синдромом.

3) Терапия стероидрезистентного нефротического синдрома внутривенным введением метилпреднизолона и ежемесячным однократным внутривенным введением циклофосфамида в течении 1 года (кумулятивная доза внутривенных вливаний 180мг/кг) с последующим пероральным приемом преднизолона в низкой дозе в течении 2-3 года (в дозе 0,25 мг/кг через день) показала высокую эффективность при гистологических вариантах как БМИ и МН.

4) Учитывая малую эффективность стероидной и цитостатической терапии при лечении ФСГС, для лечения данного состояния нужно рассматривать другие активные методы терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. Pediatr Nephrol 2013; 28: 415–26.
2. Nourbakhsh N, Mak RH. Steroid-resistant nephrotic syndrome: past and current perspectives. Pediatric Health Med Ther 2017; 8: 29–37.
3. Trautmann A, Bodria M, Ozaltin F, et al. Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children: the PodoNet registry cohort. Clin J Am Soc Nephrol 2015; 10: 592–600.
4. Deschenes G, Vivarelli M, Peruzzi L. Variability of diagnostic criteria and treatment of idiopathic nephrotic syndrome across European countries. Eur J Pediatr 2017; 176: 647–54.
5. Trautmann A, Bodria M, Ozaltin F, et al. Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children: the PodoNet registry cohort. Clin J Am Soc Nephrol 2015; 10: 592–600.
6. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, et al.Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. Kidney Int 2011; 80: 868–78.
7. Trautmann A, Schnaidt S, Lipska-Zietkiewicz BS, et al. Long-term outcome of steroid-resistant nephrotic syndrome in children. J Am Soc Nephrol 2017; 28: 3055–65.
8. Rheault MN, Zhang L, Selewski DT, et al. AKI in children hospitalized with nephrotic syndrome. Clin J Am Soc Nephrol 2015; 10: 2110–18.
9. Tune BM, Mendoza SA. Treatment of the idiopathic nephrotic syndrome: regimens and outcomes in children and adults. J Am Soc Nephrol 1997; 8: 824–32.
10. Sinha A, Gupta A, Kalaivani M, Hari P, Dinda AK, Bagga A. Mycophenolate mofetil is inferior to tacrolimus in sustaining remission in children with idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome. Kidney Int 2017; 92: 248–57.
11. Gulati A, Sinha A, Gupta A, et al. Treatment with tacrolimus and prednisolone is preferable to intravenous cyclophosphamide as the initial therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome. Kidney Int 2012; 82: 1130–35.
12. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. Cochrane Database Syst Rev 2010; 10: CD003594.
13. McCaffrey J, Lennon R, Webb NJ. The non-immunosuppressive management of childhood nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2016; 31: 1383–402.
14. Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. BMJ 2013; 346: f360.
15. Latta K, Von SC, Ehrich JH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. Pediatr Nephrol 2001; 16: 271–82.
16. Bierzynska A, McCarthy HJ, Soderquest K, et al. Genomic and clinical profiling of a national nephrotic syndrome cohort advocates a precision medicine approach to disease management. Kidney Int 2017; 91: 937–47.
17. Dogra S, Kaskel F. Steroid-resistant nephrotic syndrome: a persistent challenge for pediatric nephrology. Pediatr Nephrol 2017; 32: 965–74.
18. McCaffrey J, Lennon R, Webb NJ. The non-immunosuppressive management of childhood nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2016; 31: 1383–402.

Поступила 16.03. 2020