

Результаты четырехлетнего многоцентрового изучения эффективности Сандиммуна Неорала при нефротическом синдроме у детей

М.С. Игнатова, Е.А. Харина, О.Ю. Турпитко, В.А. Обухова, Н.А. Коровина, Н.А. Хрущева, Г.А. Маковецкая, М.К. Соболева, А.Б. Канатбаева
гг. Москва, Екатеринбург, Самара, Новосибирск (Россия), Алма-Ата (Казахстан)

Results of four years multicenter study of the Sandimmun Neoral efficacy in children with nephrotic syndrome

M.S. Ignatova, E.A. Kharina, O.Yu. Turpitko, V.A. Obukhova, N.A. Korovina, N.A. Chruscheva, G.A. Makovezkaja, M.K. Soboleva, A.B. Kanatbayeva

Ключевые слова: многоцентровое исследование, Сандиммун Неорал, нефротический синдром, дети, циклоспорин-зависимость.

Многоцентровое исследование эффективности Сандиммуна Неорала (Новартис Фарма, Швейцария) проведено в нефрологических клиниках Москвы, Екатеринбурга, Самары, Новосибирска (Россия) и Алма-Аты (Казахстан). На протяжении 4 лет осуществлялось лечение по единому протоколу 102 детей с нефротическим синдромом. Из них в группу с гормоночувствительным нефротическим синдромом (ГЧНС), в которую были объединены дети с гормонозависимым (ГЗНС) и часторецидивирующим нефротическим синдромом (ЧРНС), вошли 53 ребенка, с гормонорезистентным нефротическим синдромом (ГРНС) – 49 детей. Нефробиопсия проведена 20 детям с ГЧНС и 31 с ГРНС. Дети были в возрасте от 3 до 10 лет, длительность заболевания перед началом лечения Сандиммуном Неоралом колебалась от 1 до 10 лет. Максимальная доза препарата была 5 мг/кг/24 ч, разделенная на 2 приема. Максимальный уровень циклоспорина в крови 150 нг/мл. Показана высокая эффективность Сандиммуна Неорала не только при ГЧНС, но и при ГРНС. Отмечен положительный эффект лечения при различных морфологических вариантах гломерулонефрита. Обращено внимание на возможность развития циклоспорин-зависимости.

There was four-years multicenter study of the Sandimmun Neoral (Novartis Pharma, Switzerland) efficacy in nephrological departments of Moscow, Ekaterinburg, Samara, Novosibirsk (Russia) and Alma-Ata (Kazakhstan). One hundred and two children with NS were treated by unique protocol of using of Sandimmun Neoral. Fifty three patients had steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS), 49 children was steroid-resistant (SRNS). Kidney biopsy was produced in 20 children with SSNS and 31 with SRNS. Duration of the NS before the start of Sandimmun Neoral treatment was from 1 to 10 years. Maximal dose was 5 mg/kg/24 h. Maximal cyclosporin blood level was 150 ng/ml. High grade of efficacy of Sandimmun Neoral was shown as in children with SSNS as in patients suffered by SRNS. Positive effect was noted in different morphological variants of glomerulonephritis. It was shown the possibility to appear of cyclosporin-dependency in some children with NS.

Многоцентровые исследования получили в последние годы большую популярность. Они позволяют в краткий интервал времени сделать выводы о целесообразности диагностических и/или лечебных мероприятий, причем основанных, как правило, на принципах доказательной медицины. Особенно популярны многоцентровые исследования в тех случаях, когда-либо заболевание, которое исследуется, является редкостью, либо лекарственные средства отличаются дороговизной.

Более 15 лет тому назад появились первые сообщения об использовании селективного иммуносупрессанта циклоспорина А для лечения нефротического

синдрома (НС) у детей [8]. С тех пор опубликованы результаты множества исследований, в том числе «Collaborative Study group of Sandimmune in Nephrotic Syndrome» (1994) [2], касающиеся в основном взрослых больных, а также работа Niaudet P. and French Society of Pediatric Nephrology (1994) [5], посвященная этой же проблеме в детском возрасте. Однако вопросов, связанных с действием циклоспорина А при НС, не уменьшается. Дискутируются данные относительно клинической эффективности препарата при различной выраженности НС, при разных морфологических вариантах патологии, выявляемой при нефробиопсиях, обсуждаются вопросы нефротоксичности и возможности предсказания ее

Адрес для переписки: г. Москва, ул. Талдомская, д. 2, Московский НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ
Телефон: 488-51-13 (раб). Игнатова Майя Сергеевна
E-mail: nephrolog@pedklin.ru

развития [3]. Повторные нефробиопсии, проведенные детям, получавшим циклоспорин А на протяжении более 3 лет, выявили более выраженные склеротические изменения в интерстиции у этих детей по сравнению с тем, что обнаруживалось при лечении пациентов с аналогичными формами гормоночувствительного НС преднизолоном [7]. Появились экспериментальные исследования, которые показывают, что при развитии нефротоксичности от использования циклоспорина его отмена и назначение micofenolate mofetil у крыс с нефротическим синдромом может уменьшить явления нефротоксичности [9]. Остается открытым вопрос о циклоспорин-зависимости и тех терапевтических возможностях, которые могут быть использованы при ее обнаружении. В России препарат циклоспорина А – Сандиммун Неорал (Новартис Фарма, Швейцария) начал использоваться для лечения детей с НС с 1996 года, а с 1999 года проводится многоцентровое исследование в странах СНГ для определения его эффективности при различных формах НС [1].

Цель работы

Целью данной работы является обобщение опыта, накопленного в нефрологических клиниках Москвы, Новосибирска, Екатеринбурга, Самары (Россия) и Алма-Аты (Казахстан), по эффективности Сандиммуна Неорала (С-Н) при использовании единого протокола обследования и лечения при НС у детей и определение циклоспорин-зависимости, развивающейся при использовании С-Н.

Пациенты и методы

В проведение многоцентрового исследования включились ведущие детские нефрологи страны, возглавляющие стационары, куда госпитализируются тяжелые больные с нефротическим синдромом, плохо поддающиеся традиционной терапии преднизолоном. Наибольшие группы пациентов составили больные нефрологической клиники МНИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ и нефрологического стационара Екатеринбурга (табл. 1).

Начиналась работа с создания единого протокола отбора больных для проведения лечения Сандиммуном Неоралом, методики лечения, обследования и оценки получаемых результатов. Созданный протокол многоцентрового исследования определил критерии включения в группу больных, которым назначался С-Н.

Это были дети в возрасте от 3 до 15 лет с НС, развивающимся при гломерулонефрите и имеющим характер гормоночувствительного нефротического синдрома (ГЧНС) и гормонорезистентного нефротического синдрома (ГРНС). Причем в группу ГЧНС входили дети с гормонозависимым и часторецидивирующим НС. Практически у всех детей с ГЧНС были выражены признаки стероидотоксичности: резко выраженный экзогенный гиперкортицизм, нарушения функции желудочно-кишечного тракта, остеопатия, отставание в росте, катаракта. Дети с ГРНС до назначения С-Н получали, кроме традиционной терапии преднизолоном, пульс-терапию метилпреднизолоном, алкилирующие агенты (хлорбутин или циклофосфан), многим проводился плазмаферез.

Противопоказаниями для назначения С-Н были:

- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- стойкое повышение креатинина крови более 130 мкмоль/л;
- наличие в анамнезе злокачественных новообразований;
- эпилепсия;
- стойкое нарушение функции печени.

С-Н назначался в начальной дозе 3–3,5 мг/кг/24 ч, разделенной на 2 приема. При хорошей переносимости через неделю доза препарата увеличивалась до 5 мг/кг/24 ч, при этом концентрация циклоспорина в крови должна была быть в пределах 80–150 нг/мл. При лечении ГЧНС назначение С-Н предусматривало получение ремиссии от традиционной терапии преднизолоном. Во время лечения С-Н преднизолон постепенно отменялся.

При ГРНС использование С-Н проводилось при применении преднизолона в дозе 1 мг/кг/24 ч в течение первого месяца, в последующем в той же дозе в альтернативном режиме, при получении ремиссии преднизолон постепенно отменялся. Лечение терапевтической дозой С-Н продолжалось не менее 6 месяцев. Для поддержания эффекта доза С-Н постепенно ступенчато уменьшалась по 0,5–1 мг/кг/24 ч до 2,5 мг/кг/24 ч или другой минимальной терапевтической дозы, индивидуальной для ребенка. Длительность поддерживающей терапии С-Н была не менее 12 месяцев [1]. К 2003 году под нашим наблюдением находятся больные, у которых при отмене С-Н в связи с развитием ОРВИ либо без видимой причины через 2–3 недели наблюдался рецидив НС, симптомы которого исчезали при повторном назначении С-Н. Это явление было расценено как циклоспорин-зависимость. Отменялся С-Н либо при достижении ремиссии, либо при развитии неконтролируемых осложнений.

Критериями эффективности служили показатели протеинограммы крови и мочи. Под полной ремиссией понималось состояние больного, когда при исчезновении отеков протеинурия была <10 мг/кг/24 ч, а альбумин крови >35 г/л. О частичной ремиссии (улучшении) судили, когда при отсутствии отечного синдрома протеинурия не превышала 50 мг/кг/24 ч, а альбумин крови был не ниже 30 г/л.

Результаты

На протяжении 4 лет терапию С-Н получили 102

Таблица 1
Количество больных, получавших Сандиммун Неорал, в различных городах России и Казахстана

Город	n	Диагноз	
		ГЧНС	ГРНС
Москва:			
1. МНИИП ДХ МЗ РФ	38	21	17
2. ДКБ № 7	7	5	2
Новосибирск	12	8	4
Екатеринбург	24	10	14
Самара	11	4	7
Алма-Ата (Казахстан)	10	5	5
Всего	102	53 (52%)	49 (48%)

Таблица 2
Клиническая характеристика больных

Число больных	Ответ на 1-й курс стероидов	Возраст (лет)	Пол (м/ж)	Длительность заболевания (лет)
53	ГЧНС	3–15	31/22	1–10
49	ГРНС	4–15	26/23	1–10

Таблица 3
Морфологическая характеристика нефротического синдрома у детей, получавших Сандиммун Неорал

Группы больных	Морфологические варианты			
	Минимальные изменения	ФСГС	МзПГН	МбПГН
ГЧНС (n = 22)	9	5	5	3
ГРНС (n = 29)	–	7	16	6
Всего (n = 51)	9	12	21	9

Таблица 4
Клиническая эффективность Сандиммуна Неорала при нефротическом синдроме у детей

Группы больных	Полная ремиссия		Частичная ремиссия		Нет эффекта	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ГЧНС (n = 53)	46	86,8	7	13,2	–	–
ГРНС (n = 49)	14	28,6	16	32,7	19	38,7
Всего (n = 102)	60	58,8	23	22,6	19	18,6

ребенка с НС, с ГЧНС – 53 ребенка, с ГРНС – 49 детей. Продолжительность болезни до назначения С-Н была от 1 до 10 лет. Распределение по длительности заболевания, полу и возрасту детей с ГЧНС и ГРНС было приблизительно одинаковым (табл. 2).

Нефробиопсия до назначения С-Н проведена 51 ребенку, в основном с ГРНС (табл. 3).

Минимальные изменения в гломерулах определялись у 9, мезангиопролиферативный гломерулонефрит (МзПГН) у 21, мембранопротролиферативный (МбПГН) у 9, фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) у 12 детей. Различной степени выраженности нефросклеротические изменения отмечались у трети детей, в основном с ГРНС. У этих пациентов, как и у всех остальных, перед назначением С-Н артериальное давление и креатинин сыворотки крови были в пределах нормы. Снижение тубулярных функций отмечалось у большинства детей с ГРНС.

Суммарно полная ремиссия была получена более чем у половины детей (58,8%), частичная – практически у четверти больных (22,6%), у остальных эффекта не было (18,6%) (рис. 1). Отсутствие эффекта отмечалось у детей с признаками нефросклероза в биоптате. У троих пациентов с отчетливыми признаками склероза в интерстиции отмечалось ухудшение состояния, а у одного из них заболевание быстро прогрессировало, летальный исход развился при явлениях почечной недостаточности.

Полная ремиссия была получена у преобладающего числа детей с ГЧНС (86,8%) (табл. 4). Сохранение протеинурии отмечалось у нескольких детей. При отмене С-Н у 6 детей с ГЧНС через 2–3 недели вновь появлялась

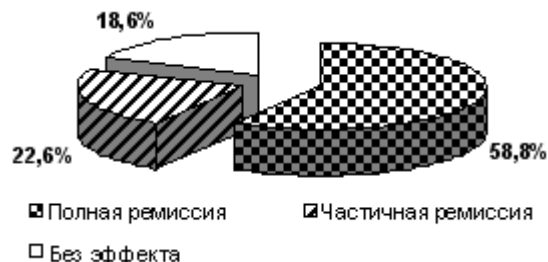


Рис. 1. Суммарная эффективность Сандиммуна Неорала у детей с НС

протеинурия и отмечалась склонность к задержке жидкости на фоне снижения альбуминов крови. Расценивая это явление как циклоспорин-зависимость, детям вновь назначали преднизолон и С-Н. У большинства детей удалось отменить эти препараты, и в настоящее время дети находятся в состоянии ремиссии без признаков гормонотоксичности и циклоспорин-зависимости. Одному ребенку был назначен циклофосфан.

При ГРНС у большинства больных отмечалась частичная ремиссия (32,7%) в виде исчезновения отеочного синдрома, уменьшения протеинурии, улучшения биохимических параметров крови. У 28,6% детей получена полная ремиссия, однако, как и при ГЧНС, после отмены С-Н у 8 детей возник синдром циклоспорин-зависимости. У всех этих детей была достигнута ремиссия при повторном назначении циклоспорина.

Побочное действие С-Н отмечено в виде:

- гипертрихоза у 40% больных;
- гиперплазии десен у 28% детей;
- диспептических расстройств у 16%;
- контролируемой артериальной гипертензии у 16% больных.

Осложнения были дозозависимы, т. е. при уменьшении дозы и/или отмене С-Н исчезали.

Повторные биопсии для определения нефротоксичности С-Н не проводились. О функциональном состоянии почек судили по динамике нефросцинтиграфических данных с использованием радиофармпрепарата TcDTPA, который выделяется путем гломерулярной фильтрации и ^{99m}TcMAG3, экскретирующегося только путем канальцевой секреции. Исследование проводили до назначения С-Н и через 12 месяцев его использования [1]. По данным динамической нефросцинтиграфии ухудшения функции у большинства детей не наблюдалось. За исключением трех больных, у которых при нефробиопсии были выявлены выраженные нефросклеротические изменения. Необходимо отметить, что у одной больной с нефросклеротическими изменениями была получена ремиссия заболевания и не ухудшились функциональные показатели крови и данные нефросцинтиграммы. Однако у нее развилась циклоспорин-зависимость, что потребовало возврата к полной дозе С-Н. Ремиссия вновь наступила при повторном назначении С-Н в виде монотерапии.

Наилучший клинический эффект получен при назначении С-Н детям с минимальными изменениями в гломерулах. Однако эффект отмечался также при ФСГС и МзПГН. Полная и частичная ремиссия была и у больных с МбПГН (табл. 5).

Циклоспорин-зависимость проявлялась при различных клинических и морфологических вариантах

Таблица 5

Характер ремиссии у детей, получавших С-Н, в зависимости от гистологических данных нефробиоптата

Гистологические данные	Полная ремиссия	Частичная ремиссия	Нет эффекта
Минимальные изменения (n = 9)	7	1	1
Фокально-сегментарный гломерулосклероз (n = 12)	3	3	6
Мезангиопролиферативный гломерулонефрит (n = 21)	11	3	7
Мембрано-пролиферативный гломерулонефрит (n = 9)	3	4	2
Всего (n = 51)	24	11	16

Таблица 6

Циклоспорин-зависимость при НС у детей, получавших Сандиммун Неорал

Группы больных	Минимальные изменения	ФСГС	МзПГН	МбПГН	Биопсия не проводилась
ГРНС (n = 8)	—	—	3	1	4
ГЧНС (n = 6)	—	—	1	1	4
Всего (n = 14)	—	—	4	2	8

НС (табл. 6). Четко ответить на вопрос, при каких морфологических типах НС развивалась циклоспорин-зависимость, сложно, так как не всем больным, у которых развился этот феномен, была проведена нефробиопсия.

Еще до проведения многоцентрового исследования эффективности С-Н при НС у детей была выполнена работа, в которой сделана попытка на основании иммунологических исследований ответить на вопрос: почему одни больные с ГРНС давали ремиссию при использовании С-Н, другие оказывались циклоспорин-резистентными [4]. Для решения этой задачи у 22 детей, которые получали лечение С-Н в нефрологической клинике МНИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ, исследовались CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+, CD25+, HLA-DR+, – моноклональными антителами методом проточной цитометрии до и через месяц после начала лечения С-Н. Иммуносупрессивный эффект С-Н на NK-клетки (CD16+) был почти у всех больных с ГЧНС и только у 1/3 детей с ГРНС, т. е. у тех, кто дал положи-

тельный эффект от лечения (рис. 2).

В результате этого исследования было высказано предположение, что у больных с ГЧНС и у больных с ГРНС различный иммунологический тип ответа на терапию С-Н. По-видимому, снижение количества NK-клеток может рассматриваться как своеобразный прогностический фактор, предрасполагающий к эффективности терапии С-Н.

Заключение

Четырехлетний опыт использования С-Н при НС у детей, по данным многоцентрового исследования, показал несомненную эффективность этого селективного иммуносупрессанта. Полная и частичная ремиссия развивалась не только при гормонозависимом и часторецидивирующим НС, но и при ГРНС, который был устойчив при лечении различными иммуносупрессантами общего действия. Эти данные близки результатам, полученным P. Niaudet, R. Habib (1994) [6]. У небольшой группы больных выявлялась циклоспорин-зависимость, которую не у всех больных удавалось преодолеть повторным назначением С-Н. Проведение реносцинтиграфии в динамике помогало следить за развитием нефротоксического эффекта, который проявился только у детей с отчетливо выраженными нефросклеротическими изменениями.

Прогностическим фактором эффективности терапии Сандиммуном Неоралом может быть уровень NK-клеток крови, исследуемый в течение первого месяца приема препарата. Снижение NK-клеток является предиктором положительного эффекта терапии циклоспорином.

Литература

1. Игнатова М.С., Харина Е.А., Курбанова Э.Г. и др. Эффективность Сандиммуна Неорала при нефротическом синдроме у детей России и Казахстана по данным многоцентрового контролируемого исследования. Педиатрия 2001; 6: 90–94.
2. Collaborative Study group of Sandimmune in Nephrotic Syndrome. Safety and tolerability of cyclosporin A in idiopathic nephrotic syndrome. Clin Nephrol 1994; 35: S37–S42.
3. Iijima K, Hamabira K, Tanaka R. et al. Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal changes nephrotic syndrome. Kidney Int 2002; 61: 1801–1805.
4. Kurbanova E., Ignatova M., Kharina E. et al. Behaviour of NK-cells in nephrotic syndrome (NS) as a predictive factor of cyclosporin A (CsA) efficacy. The 11th Congress of the IPNA. London, UK: Pediatric Nephrology 1998 Sept 12–16; Abstracts; 109: 126.
5. Niaudet P. and French Society of Pediatric Nephrology. Treatment of childhood steroid resistant idiopathic nephrosis with the combination of cyclosporine and prednisolone J of Pediatrics 1994; 125: 981–985.
6. Niaudet P., Habib R. Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome. J Am Soc Nephrol 1994; 5: 1049–1056.
7. Seikaly M, Prashner H, Nolde-Hurlbert B. et al. Long-term clinical and pathological effects of cyclosporin in children with nephrosis. Pediatr nephrol 2000; 14: 214–217.
8. Tejani A, Butt K, Trachman H. et al. Cyclosporine-induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children. J Pediatr 1987; 111: 1056–1062.
9. Yang H, Abn 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.

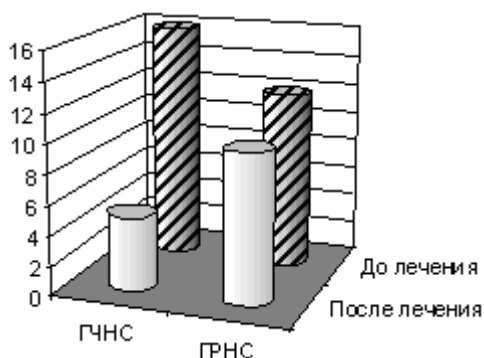


Рис. 2. NK-клетки крови у больных с ГЧНС и ГРНС до и после лечения Сандиммуном Неоралом