

[6, 8]. Наши находки в достаточной степени отличны от стандартных находок, и принимая во внимание, что C4d является маркером активации комплемента по классическому пути (требующей реакции антиген–антитело), возможно, следует вновь вернуться к теории иммунокомплексной этиологии ФГС. Другим возможным объяснением наших находок может быть активация комплемента по классическому пути без наличия иммунных комплексов или через лектиновый путь активации комплемента [9].

Большинство C4d-положительных биопсий было получено от молодых пациентов, поэтому вероятно, что все эти случаи представляют собой первичный (идиопатический) ФГС. Возможно, что C4d-положительность позволит дифференцировать первичный ФГС от вторичных случаев, однако это требует дальнейшего исследования. Следует отметить, что депонирование C4d в гломерулярных капиллярах не является характерной особенностью нефротического синдрома, например все случаи липоидного нефроза с нефротическим синдромом были негативны по C4d. Поэтому возможно, что окраска на C4d может быть полезным тестом дифференциальной диагностики между данными патологиями. Мы также проверяли возможность того, что C4d-депонирование отражает лишь гиперфильтрацию. Для этой цели мы исследовали те случаи IgA-нефропатии (которая во всех случаях была отрицательной по C4d), в которых мы предполагали значительное снижение массы действующих нефронов с гиперфильтрацией в сохранившихся. Мы исследовали 2 случая IgA-нефропатии с 80 и 90% склерозированных клубочков по данным световой микроскопии. Однако проведение окраски на C4d не показало позитивного результата в сохранившихся клубочках.

Интересно, что результаты исследования на C4d в

случаях IgM-нефропатии были очень похожи на таковые при ФГС, несмотря на наличие или отсутствие депозитов по электронной микроскопии.

В заключение отметим, что линейное депонирование C4d-компонента комплемента в гломерулярных капиллярах и мезангии при ФГС и IgM-нефропатии является новой находкой. Причины возникновения данного явления в настоящее время объяснить не представляется возможным, это требует дальнейших исследований.

Литература

1. *Feucht HE, Schneeberger H, Hillebrand G et al.* Capillary deposition of C4d complement fragment and early renal graft loss. *Kidney Int* 1993; 43: 1333–1338.
2. *Feucht HE, Lederer SR, Kluth B.* Humoral alloreactivity in recipients of renal allografts as a risk factor for the development of delayed graft function. *Transplantation* 1998 Mar 15; 65 (5): 757–758.
3. *Collins AB, Schneeberger EE, Pascual MA, Saidman SL, Williams WW, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB, Colwin RB.* Complement activation in acute humoral renal allograft rejection: diagnostic significance of C4d deposits in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol* 1999 Oct; 10 (10): 2208–2214.
4. *Zwirner J, Felber E, Herzog V, Rietbmuller G, Feucht HE.* Classical pathway of complement activation in normal and diseased human glomeruli. *Kidney International* 1989; 36: 1069–1077.
5. *Kusunoki Y, Itami N, Tochimarui H, Takekoshi Y, Nagasawa S, Yoshiki T.* Glomerular deposition of C4 cleavage fragment (C4d) and C4-binding protein in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Nephron* 1989; 17–19.
6. *Immunohistology in diagnostic pathology.* editor J. Charles Jennette CRC Press, Inc Boca Raton, Florida 1989; 14, 45–47.
7. *Kline W, Abdel-Rahman B, Abdel-Rahman E.* Pathogenesis of focal glomerulosclerosis. *Nephron* 2001; 88: 6–13.
8. *Gephardt GN, Tubbs RR, Popowniak KL, McMabon JT.* Focal and segmental glomerulosclerosis. Immunohistologic study of 20 renal biopsy specimens. *Arch Pathol Lab Med* 1986 Oct; 110 (10): 902–905.
9. *Lbotta K, Wurznner R, Konig P.* Glomerular deposition of mannose-binding lectin in human glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1999 Apr; 14 (4): 881–886.

Мофетила микофенолат в терапии нефротического синдрома у детей

Т.С. Вознесенская, Т.В. Сергеева

Научный центр здоровья детей РАМН, г. Москва

Mycophenolate mofetil in therapy of nephrotic syndrome in children

T.S. Voznesenskaya, T.V. Sergeeva

Ключевые слова: мофетила микофенолат, нефротический синдром, гистологические изменения, дети.

Мы провели оценку 12-месячного курса лечения мофетила микофенолатом у 6 детей со стероидзависимым и у 6 детей со стероидрезистентным нефротическим синдромом. Лечение оказалось эффективным в отношении снижения протеинурии у всех (за исключением одного) пациентов со стероидрезистентным нефротическим синдромом и в отношении уменьшения поддерживающей дозы преднизолона у всех

Адрес для переписки: 117991, г. Москва, Ломоносовский просп., д. 2/62, Научный центр здоровья детей РАМН
Телефон: 134-04-49. Вознесенская Татьяна Сергеевна

больных со стероидзависимым нефротическим синдромом. Такой побочный эффект, как повышение печеночных трансаминаз, наблюдался только у одного больного.

We evaluated a 12-month course of mycophenolate mofetil in 6 children with steroid-dependent and 6 children with steroid-resistant nephrotic syndrome. The treatment was effective in reducing of proteinuria in all patients except one with steroid-resistant nephrotic syndrome and in decreasing of maintenance dose of prednisolone in all patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. The increasing of liver enzymes as an adverse effect was observed only in 1 patient.

При ведении больных со стероидрезистентным и стероидзависимым нефротическим синдромом часто возникают трудности, связанные с осложнениями от проводимой терапии, с одной стороны, и прогрессированием заболевания до хронической почечной недостаточности при персистировании нефротического уровня протеинурии, с другой.

В последнее время появились сообщения об использовании мофетила микофенолата, широко применяемого в трансплантологии [1], у больных с гломерулярными болезнями [2, 3].

Мофетила микофенолат – иммуносупрессивный препарат, действие которого направлено на селективное подавление пролиферации Т- и В-лимфоцитов [4]. Такая избирательная направленность действия этого препарата позволяет предположить целесообразность его назначения при идиопатическом нефротическом синдроме.

В настоящей работе представлен первый в отечественной педиатрии опыт применения мофетила микофенолата при нефротическом синдроме.

Материалы и методы

Мофетила микофенолат (Селлсепт®, Hoffmann-La Roche) получали дети со стероидрезистентным (6 человек) и стероидзависимым (6 человек) нефротическим синдромом.

Возраст детей в дебюте нефротического синдрома составлял 8 ± 1 г. Все больные первоначально получали стандартный курс преднизолона в дозе 2 мг/кг/сут (до 60 мг/сут). У всех стероидрезистентных больных была выполнена чрескожная пункционная нефробиопсия со световой, иммунофлуоресцентной и электронной микроскопией и были установлены следующие морфологические диагнозы: фокально-сегментарный гломерулосклероз у 2 больных, мезангиопролиферативный гломерулонефрит у 3 больных и экстракапиллярный гломерулонефрит у одного больного. Перед назначением мофетила микофенолата больные лечились метилпреднизолоном в сверхвысоких дозах и/или цитотоксическими препаратами (лейкеран или циклофосфамид), у одного больного применялся циклоспорин А.

Средний возраст детей на момент начала терапии мофетила микофенолатом составлял $11,6 \pm 0,87$ г. Препарат назначался в средней дозе 1000 мг/м² в день (от 843 до 1087 мг/м²) в течение 12–14 месяцев.

Результаты

Из 6 больных со стероидрезистентным нефротическим синдромом у одного наступила полная ремиссия, у двоих получена частичная ремиссия, еще у двоих уровень протеинурии значительно снизился и один не

ответил на терапию. Выявлено статистически достоверное снижение уровня протеинурии у больных на фоне терапии мофетила микофенолатом, что сопровождалось повышением уровней альбумина и общего белка в сыворотке крови (рис. 1 и 2). Лучший эффект наблюдал-

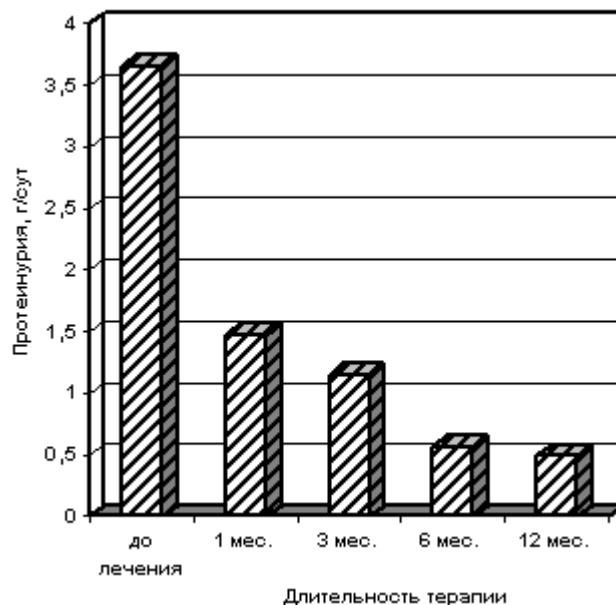


Рис. 1. Уровень протеинурии у больных в зависимости от длительности терапии селлсептом

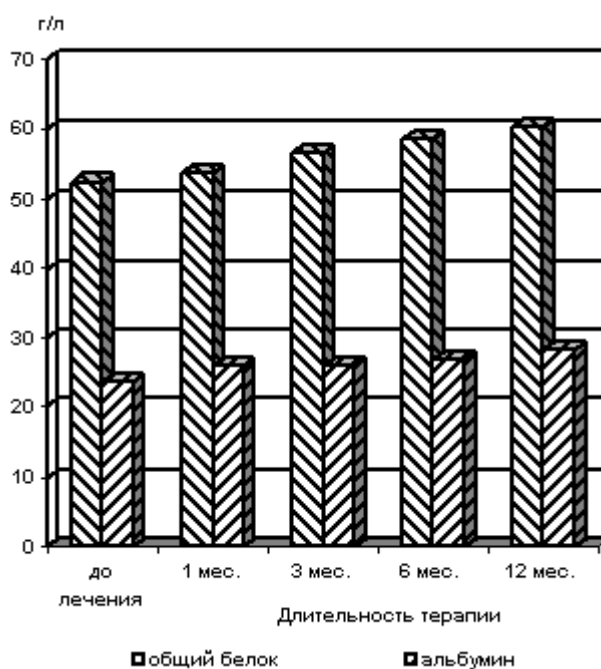


Рис. 2. Уровни общего белка и альбумина в сыворотке крови в зависимости от длительности терапии селлсептом

Таблица 1
**Результаты применения селлсепта
 у стероидчувствительных больных (n = 6)**

№ п/п	Доза преднизолона до лечения селлсептом	Доза преднизолона при приеме селлсепта
1	30 мг/48 ч	10 мг/48 ч
2	40 мг/24 ч	20 мг/48 ч
3	50 мг/24 ч	20 мг/48 ч
4	60 мг/24 ч	20 мг/48 ч
5	60 мг/24 ч	5 мг/48 ч
6	20 мг/24 ч	отменен

ся при пролиферативных формах гломерулонефрита: у одного достигнута полная ремиссия, у двоих – частичная. Из двух больных с фокально-сегментарным гломерулосклерозом один оказался резистентным к терапии, у другого отмечено уменьшение протеинурии.

У больных со стероидзависимым нефротическим синдромом отменить преднизолон удалось у одного больного, а у пятерых поддерживающая доза кортикостероидов была снижена более чем в 2 раза, по сравнению с применяемой до подключения мофетила микофенолата (табл. 1).

Обсуждение

Наши данные подтверждают высокую эффективность мофетила микофенолата: полная ремиссия поддерживалась у всех (т. е. в 100%) стероидчувствительных больных (при постепенном снижении дозы преднизолона), и у 5 из 6 (т. е. у подавляющего большинства) стероидрезистентных больных был достигнут положительный эффект в отношении уменьшения протеинурии. Кроме того, препарат отличается хорошей переносимостью, небольшим количеством побочных эффектов (только у одного из больных отмечено повышение печеночных трансаминаз, что потребовало временной отмены препарата).

При стероидрезистентном и стероидзависимом нефротическом синдроме в связи с длительной терапией кортикостероидами часто встречаются осложнения, а протеинурия приводит к ускорению прогрессирования заболевания. Эффективность алкилирующих агентов (лейкеран, циклофосфан) у детей со стероидзависимым и стероидрезистентным нефротическим синдромом недостаточна [5, 6, 7]. Более того, такой побочный эффект, как дозозависимая гонадотоксичность,

ограничивает сроки их применения [8].

В последние годы при нефротическом синдроме используется циклоспорин А [9, 10]. Однако большинство этих больных становятся циклоспоринзависимыми, с рецидивами нефротического синдрома вскоре после отмены или уменьшения дозы препарата. Кроме того, существует высокий риск циклоспориновой нефротоксичности [11].

Заключение

Наши исследования показали, что мофетила микофенолат может успешно заменять алкилирующие агенты и циклоспорин А у части детей при наличии трудностей в ведении нефротического синдрома.

Литература

1. Sollinger H.W. for the U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation* 1995; 60: 225–232.
2. Briggs WA, Choi MJ, Scheel PJ Jr. Successful treatment of glomerular disease with mycophenolate mofetil. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 213–217.
3. Chandra M, Susin M, Abitbol C. Remission of relapsing childhood nephrotic syndrome with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 224–226.
4. Allison AC, Eugui EM. Immunosuppressive and other effects of mycophenolic acid and an ester prodrug, mycophenolate mofetil. *Immunol Rev* 1993; 136: 5–19.
5. Ueda N, Kuno K, Ito S. Eight and 12 week course of cyclophosphamide in nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1147–1150.
6. Takeda A, Ohgushi H, Niimura F, et al. Long-term effects of immunosuppressants in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 746–750.
7. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 773–783.
8. Etteldorf J.N., Clark C.D., Pitcock J.A. et al. Gonadal function, testicular histology and meiosis following cyclophosphamide therapy in patients with nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1976; 88: 206–212.
9. Hulton SA, Neubaum TJ, Dillon MJ, et al. Long-term cyclosporine A treatment of minimal-change nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 401–403.
10. Singh A, Tejani C, Tejani A. One-center experience with cyclosporine in refractory nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 26–32.
11. Niaudet P, Broyer M, Habib R. Serial renal biopsies in children with idiopathic nephrosis receiving cyclosporin. In: Tejani A (ed) *Cyclosporin in therapy of renal diseases*. *Contrib Nephrol* 1995; 114: 78–83.