

Микофенолата мофетил в терапии гломерулопатий у детей

**А.Б. Канатбаева, С.А. Диканбаева, Б.А. Абеуова, П.П. Карабиди*,
А.Е. Наушабаева*, Н.Б. Нигматуллина, Н.М. Мустапаева**

Казахский национальный медицинский университет,

*** Республиканская детская клиническая больница «Аксай», г. Алматы, Казахстан**

Mycophenolate mofetil in treatment of children with glomerulopathies

**A.B. Kanatbayeva, S.A. Dikanbayeva, B.A. Abeuova, P.P. Karabidi,
A.E. Naushabayeva, N.B. Nigmatullina, N.M. Mustapaeva**

Ключевые слова: микофенолата мофетил, нефротический синдром, хронический нефритический синдром, люпус-нефрит, дети.

Проведена оценка терапии микофенолата мофетилом у 20 детей (8 – с гормон-зависимым и гормон-резистентным нефротическим синдромом, 5 – с хроническим гломерулонефритом нефритического типа, 6 – с нефритом Шенлейна–Геноха и 1 – с люпус-нефритом). Лечение оказалось наиболее эффективным у больных с гормон-зависимым нефротическим синдромом, также достигнута частичная ремиссия у большей части больных с хроническим нефритическим синдромом и нефритом Шенлейна–Геноха.

In this study an efficacy of Mycophenolate Mofetil in 20 children (8 with steroid-dependent and steroid-resistant nephrotic syndrome, 5 with chronic glomerulonephritis of nephritic type, 6 with Genocho-Shoenlein nephritis and 1 with lupus-nephritis) was assessed. Treatment with Mycophenolate Mofetil was more efficient in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. It was also effective in children with chronic nephritic syndrome and Genocho-Shoenlein nephritis.

Микофенолата мофетил (ММФ) начали применять при гломерулонефритах с конца 90-х гг., исследования в этой области продолжают до настоящего времени. Микофеноловая кислота – активный метаболит микофенолата мофетила – подавляет пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, продукцию антител, гликозилирование и экспрессию молекул адгезии [1]. Микофеноловая кислота подавляет в культуре ткани пролиферацию гладкомышечных и мезангиальных клеток без развития клеточного некроза или апоптоза [2], селективно ингибирует NO-синтазу [6]. Опыт применения ММФ при гломерулонефритах у детей ограничен, однако имеются положительные результаты использования ММФ в терапии нефротического синдрома у детей [3, 7]. У взрослых применение ММФ при стероид-резистентном нефротическом синдроме с минимальными изменениями [4, 5, 9, 10], а также при мембранозной нефропатии и фокально-сегментарном гломерулосклерозе отражается в литературе с различными результатами [8, 11].

Цель исследования – изучить эффективность ММФ в терапии первичных и вторичных гломерулонефритов у детей.

Методы. Микофенолата мофетил (Селлсепт®, Hoffmann-La Roche) получали дети с первичным (13) и вторичным (7) гломерулонефритами с 1999 г. по

настоящее время. Показания: гормонозависимость или гормонорезистентность нефротического синдрома, стероидотоксичность, резистентность к цитостатической терапии или осложнения от нее. В нашем исследовании не было больных с прогрессирующей почечной недостаточностью. Средняя доза ММФ составила 1 г/м² в сутки.

Наблюдение. Первые 2–3 месяца лечения ММФ клинические и лабораторные параметры оценивались в условиях специализированного нефрологического отделения, в дальнейшем – амбулаторно. При необходимости дети периодически наблюдались в стационаре. Лабораторные исследования включали: общий анализ крови, определение креатинина, азота мочевины, общего белка, альбумина, холестерина, трансаминаз, суточной протеинурии, а также функциональные пробы – скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и определение способности почек к осмотическому концентрированию. Части детей была выполнена чрескожная пункционная нефробиопсия со световой, иммунофлюоресцентной и электронной микроскопией.

Результаты

Нефротический синдром

Адрес для переписки: 100049, Казахстан, г. Алматы, ул. Толе-би, д. 88. Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, кафедра детских болезней лечебного факультета
Телефон: 8-10-3212-45-60-11. Абеуова Бибикуль Амангельдиевна

В группе больных с первичным нефротическим синдромом (НС) было 8 больных: 6 – с гормонозависимым НС, 1 – с гормонозависимым, гормонорезистентным НС и 1 – с гормонорезистентным НС. Мальчиков – 6, девочек – 2. Возраст больных от 6 до 16 лет (в среднем 10,1 года). Давность НС составляла от 8 до 72 месяцев (в среднем 30,5 месяцев). В 1 случае морфологически установлен диагноз фокально-сегментарного гломерулосклероза (больной № 6 – табл. 1). Ранее все больные получали неоднократные курсы стероидной терапии, при неэффективности стероидов 3 детей получали цитостатики, в том числе 1 больная – повторные курсы пульс-терапии солумедролом и циклофосфаном и 1 ребенок – циклоспорин А.

Продолжительность лечения ММФ составила от 3 недель до 17 месяцев (в среднем 5,8 месяца). Большинство детей помимо ММФ получали преднизолон с постепенным снижением дозы вплоть до полной отмены, монотерапия селлсептом проводилась только у 1 больной с гормонорезистентным НС. У 5 достигнута полная ремиссия НС, у 3 из них ремиссия сохраняется в течение 1–2 лет, у 2 возникли рецидивы заболевания через 1–3 месяца после самостоятельной отмены препарата по инициативе родителей, катамнез 1 ребенка неизвестен. У 1 больного, ранее леченного циклоспорином А (со снижением СКФ до 47 мл/мин), к концу 3-й недели терапии ММФ развилась герпетическая инфекция и возник рецидив НС, что потребовало отмены селлсепта и смены тактики лечения, тем не менее были достигнуты нормальные показатели СКФ. Частичная ремиссия достигнута у 1 больного; у 1 констатирован ММФ-резистентный НС. Побочные эффекты от терапии селлсептом возникли у 3 детей: герпетическая инфекция – у 3, пневмония и диспептические явления – по 1 случаю.

Хронический гломерулонефрит нефритического типа

В группе было 5 больных: 3 девочки и 2 мальчика. Возраст больных от 8 до 15 лет (в среднем 11,5 лет). Давность заболевания от 4 до 32 месяцев (в среднем 13,2 месяца). У одной девочки с агенезией левой почки диагностирован хронический гломерулонефрит единственной почки. В анамнезе 3 больных получали гормональную и цитостатическую терапию. Осложнения предшествующей терапии: у одной пациентки отмечено превышение кумулятивной дозы циклофосамида и у одного – осложненная катаракта. Биопсия произведена двум пациентам: больные № 1 и № 3 (табл. 2), в одном случае диагностирован мезангиопролиферативный гломерулонефрит, в другом – болезнь плотных депозитов.

Продолжительность терапии ММФ составила от 3 до 13 месяцев (в среднем 9,6 месяца). В 3 случаях проводилась монотерапия ММФ, у 2 детей в течение первых 1,5 месяцев терапии ММФ сочетали с поддерживающей дозой кортикостероидов с постепенной их отменой. У одного ребенка, получавшего терапию в течение 10 месяцев, достигнута полная ремиссия, которая сохраняется больше года. У 3 детей на фоне продолжающейся в течение 12–13 месяцев терапии была достигнута частичная ремиссия: нормализовалось СОЭ, уровень протеинурии снизился в 3–5 раз по сравнению с исходным. Однако у 1 из этих пациентов после отмены ММФ вновь отмечено усиление активности нефрита: нарастание протеинурии, анемия, снижение СКФ до 67 мл/мин. У 1 больного через 3 месяца терапии препарат отменен в связи с отсутствием эффекта. Побочные эффекты: по 1 случаю анемии и обострения хронического тонзиллита с высевом синегнойной палочки.

Таблица 1

Применение микофенолата мофетила у больных нефротическим синдромом

Б-й №	Доза ММФ (мг/сут) и длительность (нед.) максимальная/поддерживающая	Кортикостероиды	Эффективность	Побочные действия ММФ
1	880 – 6 нед. 500 – 1,5 нед. (отмена)	ПЗ со снижением по 10–5 мг/сут в нед.	Полная ремиссия	Пневмония, дважды <i>Herpes labialis</i>
2	1500 – 4 нед. 1000 – 22 нед.	ПЗ 50/20 мг/сут – 1-я нед.; 40/20 мг/сут – 2-я нед. и т. д.	Полная ремиссия в течение 1 года	–
3	1000 – 3 нед. (отмена)	ПЗ 30/– мг/сут – 1-я нед.; 20/– мг/сут – 2-я нед. и т. д.	Рецидив НС к концу 3-й нед.	<i>Herpes</i> по ходу седалищного нерва
4	1250 – 2 нед. 1000 – 15 нед. 750 – 17 нед. 500 – 30 нед. 250 – 4 нед.	ПЗ 60 мг/сут – 4 нед.; 30/– мг/сут – с дальнейшего снижением и отмена через 3 мес., далее монотерапия ММФ 1 год	Полная ремиссия сохраняется в течение 2 лет	–
5	2000 – 6 нед. (отменен) 750 – 2 нед. (отказ)	Монотерапия ММФ	Без эффекта	<i>Herpes labialis</i> , диарея
6	750 – 21 нед.	ПЗ 40/– мг/сут с постепенным снижением	Полная ремиссия	–
7	1000 – 12 нед. 750 – 17 нед. 500 – 14 нед.	ПЗ альтернирующим курсом с отменой	Частичная ремиссия	–
8	1000 – 2 нед. 750 – 4 нед. 500 – 2 нед.	ПЗ альтернирующим курсом с отменой	Полная ремиссия	–

Таблица 2

Применение микофенолата мофетила у больных хроническим гломерулонефритом нефритического типа

Б-й №	Доза ММФ (мг/сут) и длительность (нед.) максимальная/поддерживающая	Кортикостероиды	Эффективность	Побочные действия ММФ
1	1500 – 2 нед. 1000 – 13 нед. 750 – 15 нед. 500 – 4 нед.	ПЗ 30 мг/сут – 2 нед. 20 мг/сут – 1 нед. 10 мг/сут – 1 нед. и отмена	Частичная ремиссия	Анемия
2	1250 – 4,5 нед. 1000 – 8 нед. 750 – 4 нед. 500 – 39 нед.	Монотерапия ММФ	Частичная ремиссия	Обострение тонзиллита с высевом <i>Резидиомакс aureus</i>
3	1000 – 2 нед. 750 – 12,5 нед. 500 – 21 нед. 250 – 13 нед.	Монотерапия ММФ	Частичная ремиссия	–
4	1000 – 3 нед. 750 – 10 нед. 500 – 20 нед. 250 – 10 нед.	Монотерапия ММФ	Полная ремиссия	–
5	1000 – 4 нед. 750 – 8 нед. и отмена	ПЗ 60 мг/сут – 1 нед. 50 мг/сут – 1 нед. 40 мг/сут – 1 нед. и т. д.	Без эффекта	–

Нефрит Шенлейна–Геноха

В группе 6 больных: 3 мальчика и 3 девочки. У 3 детей проявления почечного синдрома болезни Шенлейна–Геноха возникли в дебюте заболевания, у 3 – спустя 1–7 лет после впервые появившегося кожного синдрома. Возраст больных от 7 до 16 лет (средний возраст к началу терапии ММФ составил 12,2 года). Давность заболевания от 3 до 37 месяцев (16,2 месяца в среднем). В анамнезе 4 пациентов получали цитостатическую терапию (в т. ч. один из них – пульс-терапию циклофосфаном с превышением куму-

лятивной дозы), 2 больных – только кортикостероиды. В одном случае выполнена нефробиопсия, получена картина мезангиопролиферативного гломерулонефрита (больной № 1, табл. 3).

Длительность применения селлсепта составила от 5 до 16 месяцев (в среднем 8 месяцев). Трое больных получали монотерапию ММФ, 3 – ММФ в сочетании с кортикостероидами с постепенным снижением дозы вплоть до полной отмены. Полная ремиссия нефрита констатирована у 1 ребенка, ремиссия сохраняется в течение 2 лет, однако остается сниженной концентрационная способность почек. У 3 больных, получавших

Таблица 3

Применение микофенолата мофетила у больных нефритом Шенлейна–Геноха

Б-й №	Доза ММФ (мг/сут) и длительность (нед.) максимальная/поддерживающая	Кортикостероиды	Эффективность	Побочные действия ММФ
1	1500 – 4 нед. 1000 – 12 нед. 750 – 8 нед. 500 – 5 нед.	Монотерапия	Частичная ремиссия	–
2	1500 – 1 нед. 1000 – 7 нед. 500 – 60 нед. 750 – 8 нед.	ПЗ 40 мг/сут – 1 нед., постепенное снижение и отмена	Частичная ремиссия	<i>Herpes labialis</i> , острый аппендицит, анемия и лейкопения
3	500 – 36 нед. 250 – 6 нед.	Монотерапия	Полная ремиссия	<i>Herpes labialis</i>
4	1500 – 12 нед. 1000 – 20 нед. 750 – 12 нед. 500 – 8 нед.	Монотерапия	Частичная ремиссия	–
5	1000 – 4 нед. 750 – 8 нед. 500 – 8 нед.	ПЗ 40 мг/сут – 1 нед., постепенное снижение и отмена	Частичная ремиссия	–
6	1000 – 8 нед. 750 – 12 нед. 500 – 4 нед.	ПЗ 30 мг – 1 нед., постепенное снижение и отмена	Частичная ремиссия	–

лечение ММФ в течение 1 года, удалось достичь частичной ремиссии (снизилась или нормализовалась СОЭ, протеинурия уменьшилась в 3–4 раза по сравнению с исходным уровнем), ремиссия сохраняется в течение года. Еще у 1 пациента также достигнута частичная ремиссия, однако в настоящее время больной утерян из наблюдения. Побочные эффекты наблюдались у 2 больных в виде герпетической инфекции, анемии и лейкопении, у одного больного в период лечения развился острый аппендицит.

Люпус-нефрит

Девочка 12 лет, страдавшая системной красной волчанкой в течение 7 лет, постоянно получала кортикостероиды, неоднократно проводились курсы пульс-терапии солумедролом и циклофосфаном. Имеет отставание в росте, проявления экзогенного гиперкортицизма, осложненную катаракту, транзиторную глюкозурию. В связи с проявлениями стероид-токсичности, превышением кумулятивной дозы циклофосфана и хлорбутина был назначен ММФ, который она получала в течение 3 недель. Лечение неоднократно прерывалось в связи с развитием побочных эффектов (дважды – герпетическая инфекция и развитие гемолитической анемии).

Заключение

Наши данные демонстрируют эффективность микофенолата мопетила (селлсепта), главным образом при лечении стероид-чувствительного и стероид-зависимого нефротического синдрома. При вторичных гломерулонефритах также отмечен положительный эффект у пациентов с нефритом Шенлейна–Геноха. В связи с низкой токсичностью и отсутствием гемодинамических и метаболических осложнений ММФ может служить альтернативой цитостатикам и циклоспоринолу А при лечении этих форм гломерулонефрита.

Литература

1. Allison A.C., Eugui E.M., Sollinger H.W. Mycophenolate mofetil (RS-61443): Mechanism of action and effects in transplantation. *Transplant Rev* 1993; 61: 129–139.
2. Allison A.C., Eugui E.M. Immunosuppressive and other effects of mycophenolic acid and an ester prodrug, mycophenolate mofetil. *Immunol Rev* 1993; 136: 1.
3. Bagga A., Hari P., Moudgil A., Jordan S.C. Mycophenolate mofetil and prednisolone therapy in children with steroid dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (6): 1114–1120.
4. Briggs W.A., Choi M.J., Sheel P.J. Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 213–217.
5. Day C.J., Cockwell P., Lipkin G.W. et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (11): 2011–2013.
6. Hauser I.A., Renders L., Radeke H. et al. Mycophenolate mofetil inhibits rat and human mesangial cell proliferation by guanosin depletion. *Nephrol Dial Transpl* 1999; 14: 58–62.
7. Hogg R.J., Fitzgibbons L., Bruick J. et al. Multicenter trial of mycophenolate mofetil (MMF) in children with steroid dependent (SD) or frequent relapsing (FR) nephrotic syndrome (NS). Report of the southwest pediatric nephrology study group. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl. 4): 261.
8. Miller G., Zimmerman R. 3rd., Radhakrishnan J., Appel G. Use of mycophenolate mofetil in resistant membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2000; 36 (2): 250–256.
9. Mogyorosi A., Lippman H.R., Feldman G.M. Successful treatment of steroid resistant minimal change disease with mycophenolate mofetil. *Am J Nephrol* 2002; 22 (5–6): 569–572.
10. Norona B., Valentun M., Gutierrez T., Praga M. Treatment of steroid dependent minimal change – nephrotic syndrome mycophenolate mofetil. *Nefrologia* 2004; 24 (1): 79–82.
11. Zhao M., Morris V., Holdman G.N. et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of resistant nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2001; 46 (5): 35–39.