

Клинико-морфологические особенности и эффективность лечения фокально-сегментарного гломерулосклероза у детей в Казахстане

А.Е. Наушабаева

Научный центр педиатрии и детской хирургии МЗ РК, г. Алматы, Казахстан

Clinical and morphological peculiarities and efficacy of treatment of children with focal segmental glomerulosclerosis in Kazakhstan

A.Ye. Naushabayeva

Ключевые слова: фокально-сегментарный гломерулосклероз, нефротический синдром, нефритический синдром, подоциты, иммуносупрессивная терапия.

В последние десятилетия отмечается рост частоты фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС) по всему миру. Установлено, что ответ на лечение и прогноз ФСГС зависят от его морфологического варианта. Целью исследования явилось изучение частоты морфологических вариантов ФСГС и эффективности лечения среди детей казахской национальности.

Мы наблюдали 16 детей казахской национальности с ФСГС, который проявлялся нефротическим синдромом (НС) у большинства детей – 11, нефритическим синдромом (НиС) – у 4 и сочетанием НС и НиС – у 1.

Наиболее частым морфологическим вариантом ФСГС у наших пациентов был верхушечный вариант – у 7 (43,8%) детей. Типичный вариант отмечен у 6 (37,5%) детей и коллабирующий – у 1 (6,3%). У 1 ребенка ФСГС, вероятно, ассоциирован с мутацией генов подоцитов, еще у 1 – коллагена IV типа, в связи с чем не был отнесен к вариантам первичного ФСГС. 9 детей с НС получали терапию циклоспорином А, пульсами метилпреднизолона и пероральным ПЗ. Полная ремиссия достигнута у 8 детей. Всем детям с НиС назначена терапия иАПФ, у 1 в сочетании с ММФ и пульсами метилпреднизолона. Отмечено снижение протеинурии.

Таким образом, ФСГС у наших детей чаще всего проявляется клинически нефротическим, реже – нефритическим синдромами, морфологически – верхушечным («tip-lesion») и типичными вариантами. Циклоспорин А в сочетании с пульсами метилпреднизолона и пероральным преднизолоном показал высокую эффективность в достижении полной ремиссии при нефротическом синдроме, мофетила микофенолат в сочетании с иАПФ – при нефритическом синдроме (частичная ремиссия).

In the last decades the frequency of the focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) increases. It is established that the dependence of the response on therapy and prognosis of the FSGS depend on morphological type. The aim of our study was to assess the frequency of types of FSGS and the response on therapy in Kazakh children.

We have observed 16 Kazakh children with FSGS that was manifested with the nephrotic syndrome (NS) in 11 children, nephritic syndrome (NiS) in 4 children and combination of the NS and NiS in 1 child.

The most frequent morphological type of FSGS was tip-lesion – 7 (43,8%). Typical type was observed in 6 (37,5%) children and collapsing glomerulopathy in 1 (6,3%) child. In 2 children FSGS was probably associated with podocytes' and collagen type IV gene mutations and was not assessed as a primary disease. 9 children with the NS have received cyclosporine A, methylprednisolone pulses and oral prednisolone. Complete remission was achieved in 8 children. All children with NiS have received ACEi and one of them received mofetil mycophenolate with methylprednisolone pulses. A decrease in proteinuria was found in some cases.

Thus, the FSGS in Kazakh children more is more often manifested clinically with the nephrotic syndrome, more rarely with the nephritic syndrome, and morphologically – with tip-lesion and typical type. Cyclosporine in combination with pulses of methylprednisolone and oral prednisolone are effective in achievement of complete remission of the nephrotic syndrome, and mofetil mycophenolate with ACEi – in nephritic syndrome (partial remission).

Введение

Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) – морфологический вариант повреждения почек, клинически чаще проявляющийся в виде стероид-резистентного нефротического синдрома (НС) [19]. В последние десятилетия отмечается рост частоты ФСГС по всему миру. ФСГС может сопровождать другие гломерулопатии и васкулопатии, являясь, как правило, вторичным. Это связано с тем, что любое повреждение петель капилляров клубочков в исходе имеет склероз [26]. При ФСГС с большим постоянством выявляется поражение подоцитов, в связи с чем в настоящее время болезнь рассматривается как «подоцитопатия». Подоциты могут повреждаться вследствие механического растяжения [16, 26, 32], воздействия вирусной инфекции, токсинов [31], ишемии, иммунологических факторов, а также генетических мутаций [26]. На современном этапе установлены мутации следующих генов: NPHS1 (нефрин), NPHS2 (подоцин), ACT4 (α -актинин-4) [20], PLCE1 (phospholipase C epsilon gene) [34], проявляющиеся ФСГС; WT1, проявляющиеся диффузным мезангиальным склерозом, SMARCA1 (синдром Шимке). Все эти мутации и морфологические изменения клинически проявляются врожденным или инфантильным НС, в течение нескольких лет приводящим к терминальной ХПН [3]. Доказано существование фактора проницаемости, который нарушает селективность фильтрационного барьера и повреждает подоциты и эпителий канальцев [10]. Он нарушает сигналы в щелевых диафрагмах подоцитов, индуцируя транслокацию нефрина, подоцина и CD2-ассоциированного белка из мембраны в цитоплазму [7], и как результат – исчезновение, «расплавление» ножек подоцитов и протеинурия (ПУ). С этим связывается возврат ФСГС у 30% пациентов в почечном трансплантате [13], тогда как при ФСГС, обусловленном мутациями, возврат встречается крайне редко [2, 15, 33].

Патоморфология ФСГС

Сегментарный склероз начинается с накопления внеклеточного матрикса или пролиферации клеток, либо сочетанием обоих [38]. Фокальные изменения начинаются либо превалируют на кортико-медулярном уровне. Подоциты набухают, теряют форму, цитоплазма содержит вакуоли. Отмечается расплавление ножек подоцитов [10] фокального характера. Нарушается связь подоцитов с гломерулярной базальной мембраной (ГБМ) с последующим их отрывом и оголением ГБМ. ГБМ имеет высокие адгезивные свойства, что приводит к слипанию нескольких капиллярных петель и их коллапсу, а также формированию синехий с капсулой Боумена. Петли облитерируются, склерозируются и гиалинизируются. Однажды начавшись, повреждение распространяется на всю дольку клубочка и далее на весь клубочек [21, 25]. Прогноз ухудшается при выраженной атрофии канальцев и интерстициальном фиброзе.

Согласно Columbia Classification 2004 [8], различаются 5 морфологических вариантов ФСГС: верхушечный (tip-lesion), перихилярный, клеточный, коллаби-

рующий (коллабирующая нефропатия) и типичный (not otherwise specified). У взрослых самыми частыми вариантами являются типичный (43%) и перихилярный (26%) [10]. **Верхушечный** вариант характеризуется локализацией склерозированной дольки на верхушке клубочка часто с пролапсом ее в начальный отдел проксимального канальца [26]. **Перихилярный вариант** характеризуется расположением склероза и гиалиноза в области ворот клубочка, часто выявляется гломеруломегалия [26]. **Коллабирующая гломерулопатия** (КГП) развивается вследствие потери подоцитами маркеров дифференциации и приобретения новых – цитокератина и эпителиальных макрофагов CD68+ [20]. Происходит пролиферация подоцитов с коллапсом капиллярных петель всего клубочка и быстрым развитием тотального склероза. При этом пролиферирующие подоциты напоминают полулунные. **Клеточный вариант** является самым редким и наименее изученным вариантом ФСГС. При **типичном варианте** морфологические изменения клубочка трудно отнести к какому-либо другому варианту, поэтому он встречается чаще всего. Вероятно, что типичный вариант является недодиагностированным другим вариантом ФСГС, так как для установления локализации поражения и собственно диагноза ФСГС требуются достаточно большое количество клубочков (более 20) и серийные срезы. Сегментарные склеротические изменения в клубочках могут встречаться при различных состояниях: полулунном гломеруло-нефрите, IgA-нефропатии, синдроме Альпорта, болезни Фабри, что отражает конечную точку в гистопатологической эволюции совершенно различных биологических процессов [10]. Изучение частоты морфологических вариантов ФСГС в настоящее время проводится в странах дальнего зарубежья. В Казахстане такие данные отсутствуют.

Цель исследования: изучить частоту ФСГС и его морфологических вариантов, эффективность лечения среди детей казахской национальности.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находятся 16 детей казахской национальности (6 мальчиков, 10 девочек) с ФСГС. Средний возраст к дебюту заболевания 9,1 года (от 1 до 17 лет), к моменту биопсии почки 10,9 года (1,4–20 лет). Дебют ФСГС у детей проявлялся следующими клиническими синдромами: НС у большинства детей – 11, нефритическим синдромом (Нис) – 4 и сочетанием НС и Нис у 1. У 8 детей из 11 НС первично-резистентный, у 3 – вторично-резистентный. Показанием для проведения диагностической пункционной биопсии почки явилось отсутствие полной ремиссии на фоне терапии преднизолоном при НС и персистенция Нис более 2 месяцев. Средний срок от дебюта заболевания до биопсии почки составил 11,7 мес. (3–32 мес.), сюда не включены пациенты с длительным течением заболевания и отсутствием биопсии в связи со стероид-чувствительностью, а также поступившие в нашу клинику с длительным предшествующим анамнезом заболевания.

Основными клиническими параметрами, характеризующими тяжесть течения и прогноз при ФСГС, яв-

ляются протеинурия и скорость клубочковой фильтрации (СКФ). У наших пациентов протеинурия в дебюте составила в среднем: при НИС 7,8 г/л (2,3–16,5) (протеинурия в г/сут не исследовалась), при НС 5,9 г/сут (1,4–16 г/сут), 18,2 г/л (1,5–66 г/л). Скорость клубочковой фильтрации в дебюте НС составила в среднем 81,2 мл/мин (31–110 мл/мин), в дебюте НИС – 82 мл/мин (62–102 мл/мин).

До постановки морфологического диагноза у детей с НС была констатирована стероид-резистентность после 6 недель терапевтического курса преднизолона (ПЗ) в дозе 60 мг/м²/сут и проведения минимально 3 внутривенных пульсов метилпреднизолона в дозе 20–30 мг/кг/сут. Все дети с НИС получали иАПФ, 2 из них преднизолон в умеренной дозе, из них 1 – лейкеран по стандартной схеме 4 месяца, а затем ЦсА в небольшой дозе 3 мг/кг/сут со снижением в течение 1,5 года.

Чрескожная пункционная биопсия почки проводилась биопсийным пистолетом GTA (Италия), длина иглы 20 см, калибр 16–18 gauge. В зависимости от возраста и комплаентности ребенка биопсия проводилась под местной анестезией лидокаином или общим наркозом. С помощью портативного УЗ-аппарата локализовали нижний полюс левой почки. Производили забор до 3 столбиков почечной паренхимы, содержащих в основном корковый слой почки, которые фиксировали в р-рах 4% формалина, 2,5% глутаральдегида и замораживали в геле ОСТ. Морфологические исследования нефробиоптатов проведены доктором А.В. Сухановым (Москва, НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ) и доктором О.А. Воробьевой (Санкт-Петербург, Ленинградское патологоанатомическое бюро) с применением светового, иммунофлюоресцентного и электронно-микроскопического методов.

Результаты исследования

При НИС тотально склерозированные клубочки встречались у всех 4 пациентов в 30,7% клубочков (в среднем), тогда как при НС они наблюдались только у 3 из 12 пациентов – у одного мальчика с сочетанием НС и НИС и коллабирующим вариантом ФСГС (28% клубочков), у мальчика со вторичной стероид-резистентностью и верхушечным вариантом ФСГС (25% клубочков) и одной девочки с подозрением на аномалию ГБМ (33% клубочков) (табл. 1). Таким образом, тотальный склероз встречается при более неблагоприятных в прогностическом отношении вариантах ФСГС. Сегментарный гломерулосклероз встречался в среднем в 32,5% клубочков при НС, при этом у ребенка с коллабирующим вариантом и сочетанием НС с НИС он встречался во всех оставшихся, кроме тотально склерозированных 72% клубочков. При НИС сегментарный склероз встречался в среднем в 18% клубочков.

Наиболее частым морфологическим вариантом ФСГС у наших пациентов был верхушечный вариант: у 7 (43,8%) детей, из них у 6 с НС и 1 с НИС. Типичный вариант отмечен у 6 (37,5%) детей, из них у 3 с НС и 3 с НИС. Самый тяжело протекающий (НС + НИС + почечная недостаточность) и прогностически неблагоприятный – коллабирующий вариант ФСГС отмечен у 1 ребенка (6,3%). У 1 ребенка ФСГС, вероятно, ассоциирован с мутацией генов подоцитов, еще у 1 – коллагена IV типа, в связи с чем не был отнесен к вариантам первичного ФСГС. Хронические изменения, такие, как интерстициальный фиброз и атрофия канальцев при НС, отмечены у 41,7% детей (длительность заболевания менее года, в среднем 8 мес.) и носили фокальный характер, в то время как при НИС такие признаки наблюдались у всех детей, у 75% они носили диффузный характер и только у 25% – фокальный.

При иммунофлюоресцентном исследовании отмечено свечение IgM и C3 в мезангии и в склерозированных сегментах у большинства детей – 14 (87,5%), у 1 ребенка с коллабирующей гломерулопатией отмечалось сочетание окрашивания C3 с IgG и IgA в мезангиальном пространстве и вдоль капиллярных петель, у девочки с дебютом НС в возрасте 1 года свечения не наблюдалось, что позволило предположить наличие мутации в гене подоцина у данного ребенка.

При электронно-микроскопическом исследовании у всех детей с нефротическим синдромом отмечалось диффузно-фокальное сглаживание ножек подоцитов (в зависимости от наличия/отсутствия иммуносупрессивной терапии). Цитоплазма подоцитов значительно вакуолизирована, отмечалась микровиллезная трансформация подоцитов. У некоторых пациентов найдены единичные небольшие электронно-плотные депозиты в мезангиальном пространстве. Признаков пролиферации не отмечено. У 3 детей (2 с НИС и 1 с НС) при электронно-микроскопическом исследовании отмечены изменения гломерулярной базальной мембраны в виде выраженного истончения на одних участках, неравномерного утолщения и раз-

Таблица 1
Клинико-морфологические показатели при ФСГС у детей казахской национальности

ФСГС	Всего		Клинические синдромы		
	абс.	%	НС (n = 11)	НИС (n = 4)	НС + НИС (n = 1)
<i>Варианты:</i>					
– верхушечный	7	43,8	6	1	–
– типичный	6	37,5	3	3	–
– коллабирующий	1	6,3	–	–	1
– перихилярный	–	–	–	–	–
– клеточный	–	–	–	–	–
<i>Другие:</i>					
– инфантильный	1	6,3	1	–	–
– на фоне аномалии коллагена IV типа	1	6,3	1	–	–
<i>Гломерулосклероз</i>					
– тотальный	7	43,8	2	4	1
– сегментарный	16	100	11	4	1
<i>Интерстиц. фиброз/ атрофия канальцев</i>					
– диффузный	5	31,3	–	4	1
– фокальный	11	68,7	11	–	–
<i>Иммунофлюоресценция:</i>					
– IgM + C3	14	86,5	10	4	–
– IgA + IgG + C3	1	6,3	–	–	1
– без свечения	1	6,3	1	–	–

Таблица 2

Эффективность лечения у больных с ФСГС

№	Пол	Возраст к биопсии, г.	В дебюте		Вариант ФСГС	Лечение					Катамнез	К концу катамнеза		
			ПУ, г/сут	СКФ, мл/мин		ПЗ	PS МП	ЦсА	ММФ	иАПФ		ПУ, г/сут	СКФ, мл/мин	
<i>Стероид-резистентный нефротический синдром</i>														
1	д.	12,0	4,2	100	Верхуш.	+		+			14 мес.	0,03	104	
2	м.	6,7	12	40	Верхуш.	+	+	+			2 г.	0	70	
3	м.	15,0	5,4	100	Верхуш.	+		+			1 г.	0	118	
4	м.	7,0	8	73	Верхуш.	+	+	+			1,5 г.	0	102	
5	д.	14,0	1,4	95	Верхуш.	+	+	+			1,5 г.	0,1	88	
6	м.	6,0	28	31	Верхуш.	+	+	+	+	+	3 г.	0	110	
7	д.	20,0	5,5	100	Типичн.									
8	д.	14,0	6,6	88	Типичн.	+	+	+			2 г.	0	112	
9	д.	3,6	6,6	90	Типичн.	+	+	+			7 мес.	0	77	
10	д.	1,4	6,5	80	АД ФСГС?	+	+	+			7 мес.	1,3	72	
11	д.	7,0	1,5	70	Аномал. колл. IV	+	Меньшая доза			+	3 мес.	10	гХПН летал.	
<i>Нефритический синдром</i>														
12	м.	17,0	3	110	Типичн.					+				
13	д.	12,0	16,5	62	Типичн.					+	1 мес.	1,5	100	
14	д.	16,0	9,9	100	Типичн.		+		+	+	3 мес.	1,5	116	
15	д.	8,0	2,3	102	Верхуш.					+		0,6	100	
<i>Нефротический + нефритический синдромы</i>														
16	м.	15,0	16	70	Коллаб.					+	+	3 мес.	0,7	70

режения плотной пластинки на других, что характерно для генетически обусловленной аномалии ГБМ – наследственного нефрита или синдрома Альпорта. Однако эти изменения носили невыраженный и очень фокальный характер и поэтому включены как сопутствующая находка при морфологическом исследовании.

Длительность наблюдения детей после биопсии почки составила в среднем 9 мес. (1 мес. – 3 года) (табл. 2). После постановки морфологического диагноза в зависимости от клинического синдрома детям назначена терапия. 9 детей с НС получали терапию циклоsporином А в индукционной дозе 150 мг/м²/сут с последующей коррекцией по уровню ЦсА в крови (C₀ 50–150 нг/мл). Первый год циклоsporин А сопровождался ПЗ в умеренной дозе в альтернирующем режиме с постепенным снижением и полной отменой. При рецидивах НС с целью индукции ремиссии к основной терапии назначались пульсовые введения метилпреднизолона в дозе 20–30 мг/кг/пульс через день № 3–6, повышалась доза ПЗ до терапевтической. При достижении полной ремиссии НС (3 последовательных анализа мочи, отрицательных на протеинурию) пульсы МП отменялись, а ПЗ в течение 1 недели переводился на альтернирующий режим. Протеинурия на фоне лечения достоверно снизилась до 0,02 г/сут с достижением полной ремиссии у 8 детей, при этом СКФ в среднем составила у них 93,3 мл/мин. У 1 девочки из них с подозрением на мутации генов подоцитов отмечалось снижение протеинурии до 1,3 г/сут. Одной девочке с НС и подозрением на дефект коллагена IV типа была назначена терапия пульсами МП по схеме Мендозы. Однако у нее отмечено отсутствие положительной динамики с прогрессированием почечного процесса до терминальной ХПН в течение нескольких месяцев. Катамнез у 2 детей с НС неизвестен в связи с потерей из наблюдения.

Мальчику с сочетанием НС и НиС и коллабирующей гломерулопатией назначена терапия ММФ, при этом уже через 3 недели лечения протеинурия снизилась до 0,7 г/сут, купировались экстраренальные проявления, однако СКФ осталась на прежнем уровне 70 мл/мин.

Всем детям с НиС назначена терапия иАПФ (фозиноприл в дозе 5–20 мг/сут в зависимости от возраста и АД), при этом в виде монотерапии у 3 детей. Протеинурия на этом фоне снизилась до 1 г/сут, СКФ составила 100 мл/мин. Одной девочке с иммуносупрессивной целью в связи с высокой протеинурией назначены 3 пульса МП и ММФ. На этом фоне через 3 мес. протеинурия снизилась до 1,5 г/сут, СКФ оставалась в нормальных пределах (116 мл/мин). Катамнез 1 ребенка с НиС отсутствует.

Обсуждение

Таким образом, ФСГС протекает у наших детей преимущественно с нефротическим синдромом (75%), что соответствует данным литературы [19]. Хронический нефритический синдром отмечен у 1/4 детей, и у одного наблюдалась тяжелая клиника в виде сочетания нефротического и нефритического синдромов. Наиболее частым морфологическим вариантом ФСГС у наших детей является верхушечный (43,8%). Клинически верхушечный вариант проявляется тяжелым НС (протеинурия до 10 г/сут и выше) [6], однако по сравнению с другими вариантами ФСГС функция почек страдает меньше, частота артериальной гипертензии ниже [38], процент ответа на стероидную терапию [1, 17, 36] и развития полных ремиссий НС выше (50%), что отмечалось и у наших пациентов. Прогноз при верхушечном варианте более благоприятный, так 5-летняя почечная выживаемость составляет 76% [38], что, вероятно, связано также с менее выраженным

повреждением тубулоинтерстициальной зоны и сосудов по сравнению с другими вариантами. В связи с этим некоторыми авторами [6, 29, 36] верхушечный вариант предлагается отнести к группе болезни минимальных изменений. Верхушечный вариант чаще встречается у белой расы, реже у афроамериканцев (15%). Типичный вариант у наших пациентов встречался несколько реже – в 37,5%. По данным D. Thomas и соавт., при данном варианте ФСГС НС (67%) и артериальная гипертензия (80%) достаточно часты, процент полных ремиссий достигает 13%, 3-летняя почечная выживаемость – 65% [38].

У одного нашего пациента имел место коллабирующий вариант. Мы не обнаружили у него возможных причин данного заболевания, которые указываются в литературе: ВИЧ [26], парвовирус В19 [28, 37], полиомавирус [23], цитомегаловирус [39], вирусы гепатита С [27] и Эпштейна–Барра [9], лечение памидронатом [24]. Коллабирующий вариант считается самым тяжелым вариантом ФСГС, встречается несравненно чаще (91%) среди представителей черной расы и проявляется агрессивным течением с высокой активностью НС, протеинурией более 10 г/сут, быстрым (в течение 15 мес.) снижением почечных функций и прогрессированием до тХПН [11, 40]. Здесь же имеет место наихудшая почечная выживаемость – 33% к 3 годам [38]. Тем не менее у нашего пациента в течение 3 мес. лечения ММФ СКФ не снижалась и достигнута частичная ремиссия НС и НиС.

Следует отметить отсутствие у наших пациентов клеточного и перихилярного вариантов. Некоторые авторы подозревают, что редкость клеточного варианта, возможно, связана с отсутствием варианта как такового, потому что характерные для него морфологические изменения могут встречаться при других вариантах ФСГС, например при верхушечном [38]. Важно установить четкие критерии, разделяющие КПП и клеточный вариант, так как ранее оба варианта упоминались как один. Одни авторы описывают клеточный вариант как пролиферацию подоцитов [26], другие – как пролиферацию эндотелия и стаз лейкоцитов в просвете капилляра [35]. 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 [18, 40], внутриклубочковой гипертензией, при ожирении [8], что у детей встречается реже, чем у взрослых. Следует отметить, что клинически НС при перихилярном варианте встречается реже – в 55%, а частота артериальной гипертензии выше – 80%. Частота полной и частичной ремиссии ниже – по 10%, несмотря на это, почечная выживаемость составляет к 3 годам 75%.

Ранее считалось, что СРНС при ФСГС имеет невысокий процент ремиссий на фоне иммуносупрессивной терапии (39,1%) [30]. 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 соответствует последним данным исследования по эффективности данной терапии у детей со СРНС [12]. Таким образом, комбинация циклоспорина А со стероидами яв-

ляется терапией выбора при лечении ФСГС. При лечении ЦСА важен мониторинг ввиду возможности развития ЦСА-токсичности. Рекомендуемый уровень C_0 ЦСА в сыворотке крови 50–150 нг/мл [14]. Факторы риска ЦСА-нефротоксичности – применение его в течение 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 у детей ЦСА-нефротоксичность встречается крайне редко [12].

С антипротеинурической и нефропротективной целью при ФСГС назначаются ингибиторы АПФ (иАПФ) постоянно. Мы назначали эти препараты у наших пациентов при нефритическом синдроме, при котором отмечено значительное снижение протеинурии и стабилизация фильтрационной функции почек.

При сочетании нефротического и нефритического синдромов у нашего пациента с коллабирующим вариантом ФСГС высокую эффективность показал ММФ. По данным Cattran (2007), ММФ показал эффективность у 22 пациентов с ФСГС. Проводится изучение эффективности других препаратов: такролимуса [22], сиролимуса [4], антифибротика пирфенидона [5] и др. при ФСГС.

Таким образом, фокально-сегментарный гломерулосклероз у детей казахской национальности чаще всего проявляется клинически в виде нефротического и нефритического синдромов, морфологически – верхушечного и типичного вариантов. Прогностически более неблагоприятные тотальный гломерулосклероз и диффузный интерстициальный фиброз встречались в основном при нефритическом синдроме. Циклоспорин А в сочетании с пульсами метилпреднизолона и пероральным преднизолоном показал высокую эффективность в достижении полной ремиссии при нефротическом синдроме, мофетила микофенолата в сочетании с иАПФ – при нефритическом синдроме.

Литература

1. Beaman M, Howie AJ, Harwicke J et al. The glomerular tip lesion: a steroid responsive nephrotic syndrome // Clin Nephrol. 1987. Vol. 27. P. 217–221.
2. Becker-Cohen R, Broschi M, Rinat C et al. Recurrent nephrotic syndrome in homozygous truncating NPHS2 mutation is not due to anti-podocin antibodies // Am J Transplant. 2007. Vol. 7 (1). P. 256–260.
3. Boerkerl CF et al. Mutant chromatin remodeling protein SMAR-CAL1 causes Schimke immuno-osseous dysplasia // Nat Genet. 2002. Vol. 30. P. 215–220.
4. Cho ME, Hurley JK, Kopp JB. Sirolimus therapy of focal segmental glomerulosclerosis is associated with nephrotoxicity // Am J Kidney Dis. 2007. Vol. 49 (2). P. 310–317.
5. Cho ME, Smith D, Branton M et al. Pirfenidone Slows Renal Function Decline in Patients with Focal Segmental Glomerulosclerosis // Clinical Journal of the American Society of Nephrology.
6. Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM et al. Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants // J Am Soc Nephrol. 2004. Vol. 8. P. 2169–2177.
7. Coward RJ et al. Nephrotic plasma alters slit diaphragm dependent signaling and translocates nephrin, podocin and CD2 associated protein in cultured human podocytes // J Am Soc Nephrol. 2005. Vol. 16. P. 629–637.

8. *D'Agati V, Fogo A, Bruijn J, Jennette J.* Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal // *American Journal of Kidney Diseases.* 2004. Vol. 43. P. 368–382.
9. *D'Agati V, Valeri A, Barjisoni L.* et al. Idiopathic collapsing focal segmental glomerulosclerosis: A clinicopathologic study // *Kidney International.* 1996. Vol. 50. P. 1734–1746.
10. *Daskalakis N, Wimm M.* Focal and segmental glomerulosclerosis: varying biologic mechanisms underline a final histopathologic end point // *Semin Nephrol.* 2006. Vol. 26. P. 89–94.
11. *Detwiler RK, Falk RJ, Hogan SL.* et al. Collapsing glomerulopathy: a clinically and pathologically distinct variant of focal segmental glomerulosclerosis // *Kidney International.* 1994. Vol. 45. P. 1416–1424.
12. *Ebrich JHH, Geerlings C, Zivicnjak M.* et al. Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis: overdiagnosed and undertreated // *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2007. Vol. 22 (8). P. 2183–2193.
13. *Fine RN.* Recurrence of nephrotic syndrome/ focal segmental glomerulosclerosis following renal transplantation in children // *Pediatr Nephrol.* 2007. Vol. 22 (4). P. 496–502.
14. *Fujinaga S, Kaneko K, Muto T.* et al. Independent risk factors for chronic cyclosporine induced nephropathy in children with nephrotic syndrome // *Arch Dis Child.* 2006. Vol. 91 (8). P. 666–670.
15. *Gbiggeri GM, Aucella F, Caridi G.* et al. Posttransplant recurrence of proteinuria in a case of focal segmental glomerulosclerosis associated with WT1 mutation // *Am J Transplant.* 2006. Vol. 6 (9). P. 2208–2211.
16. *Gutierrez-Millet V, Nieto J, Praga M.* et al. Focal glomerulosclerosis and proteinuria in patients with solitary kidneys // *Arch Intern Med.* 1986. Vol. 146. P. 705–709.
17. *Howie AJ, Brewer DB.* The glomerular tip lesion: a previously undescribed type segmental glomerular abnormality // *J Pathol.* 1984. P. 142.
18. *Kambam N, Markowitz GS, Valeri AM.* et al. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic // *Kidney International.* 2001. Vol. 59. P. 1498–1509.
19. *Kanjanabuch T, Lewsuwan S, Kityakara C.* et al. Update in pathophysiology and histopathology of focal segmental glomerulosclerosis // *J Med Assoc Thai.* 2006. Vol. 89. Suppl 2. P. S262–279.
20. *Kaplan JM, Kim SH, North KN.* et al. Mutations in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis // *Nat Genet.* 2000. Vol. 24. P. 251–256.
21. *Kris W, Le Hir M.* Pathways to nephron loss starting from glomerular diseases – insights from animal models // *Kidney International.* 2005. Vol. 67. P. 404–419.
22. *Kubn C, Kubn A, Markau S.* et al. Effect of immunoadsorption on refractory idiopathic focal and segmental glomerulosclerosis // *J Clin Apher.* 2006. Vol. 21 (4). P. 266–270.
23. *Li RM.* et al. Molecular identification of SV40 infection in human subjects and possible association with kidney disease // *J Am Soc Nephrol.* 2002. Vol. 13. P. 2320–2330.
24. *Markowitz GS, Appel GB, Fine PL.* et al. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate // *J Am Soc Nephrol.* 2001. Vol. 12. P. 1164–1172.
25. *Meyrier A.* E pluribus unum: the riddle of focal-segmental glomerulosclerosis // *Semin Nephrol.* 2003. Vol. 23. P. 135–140.
26. *Meyrier A.* Mechanisms of disease: focal segmental glomerulosclerosis // *Nat Clin Pract Nephrol.* 2005. Vol. 1. P. 44–45.
27. *Meyrier A.* Nephrotic focal segmental glomerulosclerosis in 2004: an update // *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2004. Vol. 10. P. 2437–2444.
28. *Moudgil A.* et al. Association of parvovirus B19 infection with idiopathic collapsing glomerulopathy // *Kidney International.* 2001. Vol. 59. P. 2126–2133.
29. *Nair R.* Focal segmental glomerulosclerosis: cellular variant and beyond // *Kidney International.* 2006. Vol. 70. P. 1676–1678.
30. *Paik KH, Lee BH, Cho HY.* et al. Primary focal segmental glomerulosclerosis in children: clinical course and prognosis // *Pediatr Nephrol.* 2007. Vol. 22 (3). P. 389–395.
31. *Pavenstadt H.* et al. Cell biology of the glomerular podocyte // *Physiol Rev.* 2003. Vol. 83. P. 253–307.
32. *Praga M, Morales E, Herrero JC.* et al. Absence of hypoalbuminemia despite massive proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis secondary to hyperfiltration // *Am J Kidney Dis.* 1999. Vol. 33. P. 52–58.
33. *Sanna-Cherchi S, Somenzi D, Carnevali ML.* et al. Recurrent autosomal-dominant focal segmental glomerulosclerosis // *Kidney International.* 2006. Vol. 70 (9). P. 1664–1665.
34. *Shankland SJ.* The podocyte's response to injury: Role in proteinuria and glomerulosclerosis // *Kidney International.* 2006. Vol. 69. P. 2131–2147.
35. *Stokes MB, Markowitz GS, D'Agati VD.* Cellular focal segmental glomerulosclerosis: Clinical and pathologic features // *Kidney International.* 2006. Vol. 70. P. 1783–1792.
36. *Stokes MB, Markowitz GS, Lin J.* et al. Glomerular tip lesion: a distinct entity within the minimal change disease/ focal segmental glomerulosclerosis spectrum // *Kidney International.* 2004. Vol. 65. P. 1690–1702.
37. *Tanawattanachaoren S.* et al. Parvovirus B19 DNA in kidney tissue of patients with focal segmental glomerulosclerosis // *Am J Kidney Dis.* 2000. Vol. 35. P. 1166–1174.
38. *Thomas DB, Franceschini N, Hogan SL.* et al. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants // *Kidney International.* 2006. Vol. 69. P. 920–926.
39. *Tomlinson L.* et al. Acute cytomegalovirus infection complicated by collapsing glomerulopathy // *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2003. Vol. 18. P. 187–189.
40. *Valeri A, Barisoni L, Appel GB.* et al. Idiopathic collapsing focal segmental glomerulosclerosis: a clinicopathologic study // *Kidney International.* 1996. Vol. 50. P. 1734–1746.