

© Ліксунова Л.О., 2011

УДК: 616.611-002:616.61-004:616.61-008.6

Л.ЛІКСУНОВА

ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З РІЗНИМИ МОРФОЛОГІЧНИМИ ВАРІАНТАМИ ФСГС: ДОСВІД ОДНОГО ЦЕНТРУ

L.LIKSUNOVA

THE TREATMENT OF PATIENTS WITH DIFFERENT MORPHOLOGICAL VARIANTS OF FSGS: EXPERIENCE OF ONE CENTRE

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ

Ключові слова: фокально-сегментарний гломерулосклероз, морфологічні варіанти, ефективність лікування, преднізолон, циклофосфан.

Резюме: Лечение пациентов с ФСГС, нефротическим синдромом остается актуальным поскольку 5-летнее выживание почек у пациентов данной категории составляет 60%-90%, 10-летнее всего 30%-55%. Персистирование нефротического уровня протеинурии является индикатором неблагоприятного прогноза у пациентов с ФСГС также как и при других гломерулярных заболеваниях, а достижение ремиссии есть позитивным прогностическим маркером. Важным также является определение морфологических вариантов ФСГС, которые в значительной мере определяют результативность лечения и скорость прогрессирования хронической болезни почек.

В работе представлен опыт лечения пациентов данной категории глюкокортикоидами (ГК), пульс-дозами циклофосфамида (ЦФ-пульс), микофенолата мофетилом (ММФ) и циклоспорином (Цс). Период наблюдения составлял 12 мес. В результате применение ГК в качестве терапии индукции было эффективным в 65% случаев, эффективность зависела от возраста, уровня креатининемии, СКФ, ассоциировалась с вариантом «tip» ФСГС. При невозможности применения ГК использовали пульс-дозы ЦФ, ММФ и Цс. Эффективность составила 53,8%, 33% и 35,7% соответственно. У группы пациентов, принимавших ЦФ, достижение КЛР было ассоциировано с вариантом «tip» ФСГС.

Summary: Treatment of patients with FSGS and nephrotic syndrome still a serious problem of nephrology. 5-year renal survival of this patients is 60%-90%, 10-year renal survival – only 30%-55%. Prolongation of nephrotic proteinuria is an indicator of unfavorable prognosis for patients with FSGS like for other morphology forms of glomerulonephritis; from the other hand achievement of remission in this case is known as positive prognostic marker. Specification of morphology form of FSGS is very important because strategy and result of treatment, speed of CKD progression are strongly depend of this.

The article present experience of treatment of patients with FSGS and nephrotic syndrome by prednisolon (Pr), puls doses of cyclophosphan (pCf), mycophenolate mofetil (MMF) and cyclosporin (Cs). Use of Pr for remission induction was effective in 65% cases, but depends of age, level of serum creatinin and associated with “tip” variant. In the case of impossible use of Pr for remission induction we have used pCf, MMF and Cs. Effectiveness of pCf - 52.8%), MMF – 33% and Cs – 35.7%. Variant “tip” was associated with CLR in pCf group.

Вступ. Фокально-сегментарний гломерулосклероз (ФСГС) є найбільш частою причиною нефротичного синдрому у дорослих [1]. Ретроспективні епідеміологічні дослідження виявляють підвищення частоти ФСГС в останні десятиліття з 10% до 35% [2].

Зазвичай прогноз у нелікованих пацієнтів неблагоприятний з розвитком термінальної ниркової недостатності протягом 8 років у 50% хворих, а рівень спонтанних ремісій не перевищує 10% [3, 4, 5].

На сьогодні препаратами першої лінії для лікування пацієнтів з ФСГС та нефротичним синдромом є глюкокортикоїди [6]. Вивченню впливу глюкокортикоїдів на перебіг ФСГС присвячено багато робіт [3-6]. Разом з цим, рандомізованих контрольованих досліджень, які б з одного боку визначили ефективність глюкокортикоїдів, з іншого порівнювали ефективність інших лікарських засобів, не існує [6]. Глюкокортикоїди в дозі 1 мг/кг ваги застосовують протягом 8-24 тижнів [7]. Аналіз результатів лікування глюкокортикоїдами хворих з ФСГС за останні 10 років показав, що частота повних ремісій сягає 60% у пацієнтів, що отримували глюкокортикоїди більше 6 міс, та нижче 20% - у пацієнтів з менш тривалим лікуванням [4, 8]. Хворі, у яких відсутнє зниження протеїнурії нижче нефротичного рівня протягом 16-24 тижнів визначаються

Ліксунова Людмила Олександрівна
Тел. (044) 4559378

як гормонорезистентні [8]. Причиною останнього є значні тубулоінтерстиціальні зміни та кількість склерозованих клубочків [3, 9]. Після встановлення гормонорезистентності лікування має бути доповнене циклоспорином, а при зниженні ШКФ менше 40 мл/хв призначається мікофенолату мофетил [10]. Лише невелика кількість досліджень присвячена ефективності застосування циклофосфану у даній категорії пацієнтів і переважно у дітей [11, 12].

Дуже важко прогнозувати ефективність лікування пацієнта з ФСГС та нефротичним синдромом. Причиною цього може бути морфологічна неоднорідність ФСГС. У 2003 році D'agati V. виділив 5 підтипів ФСГС: класичний (NOS), tip, колапсуючий, перихілярний та клітинний варіанти [13].

Не визначені на даний час прогнози та підходи до лікування морфологічних варіантів ФСГС, лише поодинокі статті були присвячені перебігу захворювання, прогнозу та лікуванню залежно від підтипу. Так, за даними Thomas DB., 2006, пацієнти з tip варіантом у 50% досягають повної ремісії; пацієнти з колапсуючим варіантом мають найгірший прогноз, коли трирічне виживання нирок становить 33% проти 67% у решти пацієнтів [8, 14]. За даними інших досліджень, результати лікування первинного ФСГС залежать від величини протеїнурії, наявності порушення функції нирок і не залежать від морфологічної форми ФСГС [9]. Однак це поодинокі дослідження, в яких проаналізовано результати лікування невеликої кількості пацієнтів.

Мета роботи - проаналізувати безпосередні результати ефективності лікування хворих з різними варіантами первинного ФСГС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проаналізована ефективність лікування 70 пацієнтів з ФСГС, що спостерігались в ДУ «Інститут нефрології НАМНУ» з 2007 по 2011 рр. Вік пацієнтів склав $37,8 \pm 14,7$ р, з них 37 чоловіків, жінок 33. Діагноз був верифікований морфологічно. Згідно колумбійської класифікації частота морфологічних варіантів склала: варіант «NOS» у 40 (57,1%), варіант «tip» у 25 (35,7%), колапсуючий варіант у 2 (2,9%), клітинний у 2 (2,9%) та перихілярний у 1 (1,4%) пацієнта.

З метою індукції ремісії у частини хворих застосовували глюкокортикоїди (ГК) у дозі 1 мг/кг. Протягом початкових 8-12 тижнів що 2 тижні оцінювали відповідь на лікування. При відсутності зниження протеїнурії до субнефротичного рівня між 12-16 тиж. лікування пацієнт визначався гормонорезистентним. В такому випадку призначався циклофосфамід (ЦФ) пульсами $0,5-0,75$ г/м² (залежно від ШКФ) щомісяця про-

тягом 6 міс далі кожні 3 міс №3, або циклоспорин (ЦС) 4 мг/кг ваги протягом не менше 6 міс у разі досягнення ПКЛР або 1 року при досягненні ЧКЛР зі зниженням дози до 3 мг/кг в комбінації з низькими дозами преднізолону 0,15 мг/кг.

За наявності протипоказів до призначення преднізолону (цукровий діабет, неконтрольована артеріальна гіпертензія, виразкова хвороба шлунку та /або 12-палої кишки, значні тубулоінтерстиціальні зміни за даними нефробіопсії та порушення функції нирок в дебюті захворювання, тощо) призначався циклофосфамід пульсами $0,5-0,75$ г/м² (залежно від ШКФ) щомісяця протягом 6 міс далі кожні 3 міс № 3.

У разі резистентності до гормонів, циклофосфану та наявності протипоказів до циклоспорину (ШКФ < 40 мл/хв) призначався мофетилу мікофенолат (ММФ) 2 г /д.

Ефективність лікування визначалась як повна клініко-лабораторна ремісія (ПКЛР) при зниженні добової протеїнурії < 200 мг/д, часткова клініко-лабораторна ремісія (ЧКЛР) при зниженні добової протеїнурії < 3,5 г/д. Гормонорезистентність – відсутність зниження протеїнурії, або її зниження яке не може бути трактоване як часткова КЛР між 12-16 тиж лікування. Рецидив – підвищення рівня протеїнурії до нефротичного на будь-якому етапі лікування чи після нього. Гормонзалежність – підвищення протеїнурії на фоні зниження преднізолону.

Отримані в результаті дослідження цифрові дані оброблялись за допомогою програми Statistica 6.0. Значення досліджуваних показників представлені як частка ознаки у відсотках та середні з визначенням стандартного відхилення. Різниця між групами вважалась статистично значимою при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Серед обстежених нами хворих 46 пацієнтів (65,7%) в якості терапії індукції отримували преднізолон в дозі 1 мг/кг ваги протягом 8-12 тиж з поступовою відміною, загальна тривалість лікування склала $8,9 \pm 3,8$ міс. Клінічна характеристика пацієнтів, що лікувалися глюкокортикоїдами залежно від досягнення ремісії представлені табл. 1

Як видно з представлених даних частота ремісій склала 65,2%, у 18 (39,1%) пацієнтів досягнуто ЧКЛР, у 12 (26,1%) – ПКЛР (табл. 1). В групі пацієнтів, що не досягли ремісії, показники віку, сироваткового креатиніну, ШКФ, значимо відрізнялися від таких в групах пацієнтів з частковою та повною КЛР. Тривалість захворювання до призначення глюкокортикоїдів була найкоротшою у групі пацієнтів з ПКЛР (табл. 1).

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів, що лікувалися ГК залежно від показника ремісії

Клінічні дані	Загальна група n=46	ГК-резистентні n=16 (34,8%)	ЧКЛР n=18 (39,1%)	ПКЛР n=12 (26,1%)	«p»
Стать ч/ ж	27/19	10/6	12/6	5/7	
Вік (роки)	36,2+ 14,9	45,5+12,4a,b	35+14.2	29+14.1	0,02
Сироватковий креатинін (ммоль/л)	108,7+ 52,7	139,4+74,3b	115 +47,8	81,8 +18,1	0,01
ШКФ (мл/хв)	70,5+ 33,6	52,6+ 24,4b	64,8+28,3	96,1+ 33,4	<0,001
Сироватковий альбумін (г/л)	26,3+ 5,7	26,2+ 8,3	28,3+6,9	29,1+ 7,3	
Добова протеїнурія(г/л)	6,2+ 1,9	5,9+ 2,0	6,1+1,5	5,4+3,2	
Сироватковий холестерин (ммоль/л)	10,7+ 3,9	12,6+ 8,2	11,06+ 4	11,7+ 3,5	
Систолічний АТ (мм рт ст)	136 +14,6	141,5+ 18,7	135+ 15,0	128+ 13,2	
Діастолічний АТ (мм рт ст)	86,6+ 8,7	89,3+ 11,8	84+ 12	83,6+ 6,7	
Гіпертензія (%)	47,8%	65,7%	45%	33%	
Тривалість захворювання до призначення ГК (міс)	3,9+2,8	5,2+ 2,6b	4,1+ 3,1	2,3+ 0,5	<0,001

a – «Гк-резистентні» vs «ЧКЛР»

b - «Гк-резистентні» vs «ПКЛР»

Серед 46 пацієнтів, яким призначався преднізолон, погіршення клінічної картини захворювання - підвищення протеїнурії, посилення набрякового синдрому, що потребувало відміни преднізолону спостерігалось у 2 (3%) хворих, підвищення глікемії у 1 (1,5%) хворої, розвиток синдрому Кушинга у 22 (34,4%) пацієнтів, психічні порушення у 2 (3%) хворих, 2 пацієнти померло внаслідок розвитку нефротичного кризу. Рецидиви спостерігались у 7(15,2%)пацієнтів: ранні у 2 хворих (у 1 пацієнта під час відміни ГК), пізні - у 5 хворих (від 6 до 16 місяців після

закінчення лікування).

Необхідно відмітити, що переважна більшість хворих – 18 (39,1%) досягла ремісії протягом перших 4-8 тижнів лікування, до 4 тижнів лікування ремісії мали місце у 3 (6,5%) пацієнтів, між 8-12 тиж. – у 9 (19,6%) пацієнтів, після 12 тижня у жодного з пацієнтів, що продовжили лікування преднізолоном, зниження протеїнурії не було, такі пацієнти були визначені гормонрезистентними (таб. 2). Окрім того всі пацієнти, що мали ремісію до 4 тиж. лікування мали варіант «tip», з 8-12 тиж. - варіант «NOS».

Таблиця 2

Тривалість лікування ГК та показник ремісії

Тривалість прийому максимальних доз ГК (тиж.)	Кількість хворих, що досягли ремісії
1- 4 тиж.	3 (6,5%)
4-8 тиж.	18 (39,1%)
8-12 тиж.	9 (19,6%)
12-16 тиж.	-

При розподілі пацієнтів, що приймали ГК, за морфологічними варіантами ФСГС визначено, що пацієнти з варіантом «tip» мають значимо вищий показник ПКЛР порівняно з варі-

антом «NOS» (p=0,04) (таб. 3). Групи пацієнтів з колапсуючим та перихілярним варіантом не порівнювались в зв'язку з невеликою кількістю хворих.

Таблиця 3

Результати лікування ГК залежно від варіанта ФСГС

Кількість хворих	«NOS» n=29	«Tip» n=17	Перихілярний n=1	Колапсуючий n=1	«p»
Без ремісії (n=16)	12(41,4%)	4(23,5%)	-	1	0,1
ЧКЛР (n=18)	12(41,4%)	6(35,3%)	1	-	0,2
ПКЛР (n=12)	5 (17,2%)	7(41,2%)	-	-	0,04
Загальний показник ремісії	17(58,6%)	13(76,5%)	-	-	0,1
К-сть хв. з рецидивом	4(13,8%)	3(17,6%)	-	-	0,3
ГК-залежні	3(10,3%)	2(11,8%)	-	-	0,4

Цитотоксичні препарати в комбінації з низькими дозами глюкокортикоїдів (0,15 мг/кг/д) призначалися 26 хворим. Безпосередні ре-

зультати лікування пульс-дозами ЦФ та клінічна характеристика пацієнтів залежно від показника ремісії представлені в таб. 4.

Таблиця 4

Клінічна характеристика пацієнтів, що лікувалися пульс дозами ЦФ залежно від показника ремісії

Клінічні дані	Загальна група n=26	Резистентні n=12 (46,2%)	ЧКЛР n=10 (38,5%)	ПКЛР n=4 (15,3%)	«p»
Стать ч/ ж	9/17	3/6	6/6	0/5	NS
Вік (роки)	37,5+15,1	45+14,5	49,4+10,5	39+16,5	NS
Сироватковий креатинін (ммоль/л)	127+59,6	136,2+58,9	135+71,8	101+8,1	NS
ШКФ (мл/хв)	58,3+29,7	42,7+25	50,5+27,4	52,4+12,2	NS
Сироватковий альбумін (г/л)	26,5+5,8	27,7+7,4	24,7+4,6	25,4+4,7	NS
Добова базальна протеїнурія (г/л)	6,4+2,0	6,4+1,6	6,0+2,7	6,2+1,4	NS
Сироватковий холестерин (ммоль/л)	12,2+4,4	14,6+4,9	13,8+3,8	11,4+3,4	NS
Систолічний АТ (мм рт ст)	145+14,6	150+17,8	154+7,8	140+17,3	NS
Діастолічний АТ (мм рт ст)	90,9+8,0	93,3+10,3	92,8+11,1	96,6+5,7	NS
Гіпертензія (%)	76,9	44,4	50	40	NS
Гормонзалежні	5	-	3	2	

NS – p>0,05

В представлених нами даних показник ремісії при застосуванні пульс доз ЦФ склав 53,8%, частота досягнення ПКЛР - 15,3%, ЧКЛР - 38,5%. Нами не встановлено суттєвої різниці між групами пацієнтів що досягли ремісії та за її відсутності. Окрім того необхідно зазначити що всі пацієнти, які були визначені гормонзалежними мали позитивний ефект лікування (табл. 4).

Серед 26 пацієнтів, які лікувалися пульс-дозами ЦФ, лише у 2 (7,6%) випадках виявлено погіршення функції нирок (пацієнти з колапсуючим ФСГС), що потребувало відміни препара-

ту, у 1 (3,8%) пацієнтки почала розвиватись алопеція, 1 (3,8%) пацієнт мав геморагічний цистит що потребувало в подальшому застосування уромітексану, нудота, яка не потребувала зниження дози препарату відмічалася у 19 (73%) пацієнтів.

В групі пацієнтів, що досягли ремісії зниження протеїнурії до можливості визначення повної чи часткової ремісії у переважної більшості (57%) хворих відбулося до 3 міс. лікування, до 6 міс лікування цей показник знизився до 36%, після 9 міс. лікування у жодного з пацієнтів зниження протеїнурії, яка могла бути визначена як ЧКЛР чи ПКЛР не було (табл. 5).

Таблиця 5

Тривалість лікування пульс дозами ЦФ та показник ремісії

Тривалість лікування(міс.)	Кількість хворих, що досягли ремісії
1- 3 міс.	8(30,7%)
4-6 міс.	5(19,2%)
7-9 міс.	1(3,9%)
>9міс.	-

При розподілі пацієнтів за морфологічними варіантами ФСГС (табл. 6) визначено, що частота пацієнтів з варіантом «tip» в досягненні ПКЛР значно більша ніж пацієнтів з варіантом «NOS» 6,2% та 42,8% відповідно (p=0,04).

При аналізі кількості рецидивів визначено, що частота рецидивування в кожній з порів-

нювальних груп статистично не відрізняється (табл.6). У кожного з пацієнтів що мали рецидив захворювання тривалість лікування склала 6 міс., підвищення протеїнурії спостерігалось через 4 та 8 місяців після відміни препарату.

Таблиця 6

Результати лікування пульс дозами ЦФ залежно

від варіанта ФСГС

Кількість хворих	«NOS» n=16	«Tip» n=7	Клітинний n=1	Колапсуючий n=2	«p»
Без ремісії (n=12)	8(50%)	2(28,6%)	-	2	0,3
ЧКЛР (n=10)	7(43,8%)	2(28,6%)	1	-	0,5
ПКЛР (n=4)	1(6,2%)	3(42,8%)	-	-	0,04
К-сть хв. з рецидивом (n=2)	1(6,3%)	1(14,3%)	-	-	0,5

Групу хворих, яким призначався циклоспорин, склали пацієнти з відсутністю ефекту від ГК терапії, пацієнти які мали протипокази до ГК терапії та пацієнти з рецидивами і неефективністю циклофосфаміду в якості підтримуючої тера-

пії. Препарат призначався 14 хворим («NOS», n=9; «tip», n=5). Загальна клініко-лабораторна характеристика даної групи пацієнтів представлена в таб.7.

Таблиця 7

Клінічна характеристика пацієнтів, що лікувалися циклоспорином та ММФ

Клінічні дані	Циклоспорин n=14	ММФ n=12
Стать ч/ ж	8/6	5/7
Вік (роки)	31,8 +12,7	37+ 13,4
Сироватковий креатинін (ммоль/л)	111+ 45,4	134+ 64,6
ШКФ (мл/хв)	69,8 +29,9	63,2+ 42,9
Сироватковий альбумін (г/л)	25+ 4,7	27,6+ 7,0
Добова протеїнурія (г/л)	7,8+ 2,1	7,1+ 2,1
Сироватковий холестерин (ммоль/л)	12,9+ 3,3	10,7+ 4,1
Систолічний АТ (мм рт ст)	138+ 18,1	136+ 21,3
Діастолічний АТ (мм рт ст)	90+ 7,1	85+ 12,9
Гіпертензія (%)	14,2%	25%
«NOS»	9	10
«tip»	5	2

Впродовж досліджуваного періоду ПКЛР досяг 1 хворий («NOS» віріант ФСГС), ЧКЛР – 4 хво-

рих (2 пацієнти з варіантом «NOS»; 2 пацієнти з варіантом «тір»), зниження протеїнурії не було у 9 хворих (3 пацієнти з варіантом «тір»; 6 пацієнтів з варіантом «NOS», у 2 з них відмічалось підвищення сироваткового креатиніну, що змусило припинити лікування. Рецидиви відмічались у 2 пацієнтів через 2 та 4 місяці після відміни препарату відповідно.

Мікофенолату мофетіл призначався 12 хворим: 2 пацієнтам з варіантом «тір», 10 пацієнтам з варіантом «NOS» (табл. 7). При аналізі результатів лікування 8 пацієнтів виявились резистентними (пацієнти з варіантом «NOS»), інші пацієнти мали ЧКЛР через 4-8 місяців після початку прийому препарату, 2 з них мали рецидив нефротичного синдрому через 8 та 11 місяців після відміни препарату.

ОБГОВОРЕННЯ

В представленому дослідженні ми проаналізували результати різних підходів до лікування різних морфологічних варіантів ФСГС.

Таким чином, позитивний ефект ГК- терапії відмічено у 65,2% пацієнтів. ПКЛР визначена у 26,1%, ЧКЛР у 39,1%. Досягнення ремісії значно частіше відмічалось у молодших пацієнтів з нижчим рівнем креатиніну та вищим показником ШКФ. Такі дані підтверджені багатьма дослідженнями за результатами яких показник ремісії у пацієнтів зі збереженою функцією нирок, що приймали преднізолон варіює від 40 до 80%, а основним предиктором відповіді на лікування є рівень ниркової функції [6, 8, 16]. Необхідно відмітити, що у 80% стероїдочутливих пацієнтів за даними ниркової біопсії визначався варіант «тір» ФСГС [17].

При розподілі пацієнтів за морфологічними варіантами ФСГС в нашому дослідженні пацієнти з варіантом «тір» мають значимо вищий показник ПКЛР порівняно з варіантом «NOS» а відсоток загальної ремісії складає 76%.

Багатьма дослідниками рекомендований тривалий, протягом 6-9 міс, прийом преднізолону [15]. Саме тривалість лікування збільшує показник ремісії з 15 до 67% [8]. При відсутності ефекту лікування ГК в максимальних дозах між 12 – 16 тиж лікування пацієнт визначається гормонрезистентним [14, 19].

В представлених нами даних переважна більшість хворих (39%) мали зниження протеїнурії протягом перших 4-8 тижнів лікування, до 4 тижнів лікування в ремісію ввійшли 6,5% пацієнтів, між 8-12 тиж. – 19,6% пацієнтів, після 12 тижня у жодного з пацієнтів, що продовжили лікування преднізолоном, зниження протеїнурії не було. Чи варто приймати преднізолон довше 12 тиж враховуючи те що частота побічних ефектів суттєво підвищиться? Необхідно відмітити, що всі пацієнти, що мали ремісію до 4 тиж. лікування мали варіант «тір», з 8-12 тиж. - варіант «NOS».

Дані по використанню цитотоксичних препаратів, зокрема ЦФ, обмежені декількома ретроспективними дослідженнями і переважно стосуються пацієнтів із стероїдозалежністю, стероїдорезистентністю, стероїдопов'язаними побічними ефектами та/або розповсюдженим інтерстиціальним фіброзом, пошкодженням судин за даними ниркової біопсії [11, 12]. Але всеж переважна більшість дослідників в якості терапії індукції у такої групи хворих рекомендує використовувати препарати інших груп таких як циклоспорин чи ММФ [18-20]. Враховуючи коштовність даних препаратів і невисокий соціальний рівень пацієнтів в переважній більшості призначався саме ЦФ. Окрім того необхідно зазначити що всі пацієнти, які були визначені гормонзалежними мали позитивний ефект лікування, при чому в усіх випадках ремісія утримувалася тривало.

За даними оглядів літератури ЦФ в дозі 2 мг/кг/д внутрішньо протягом 8-12 тиж викликає повну або часткову ремісію у 75% пацієнтів, більш тривале лікування є недоцільним [3, 11]. У випадку стероїдорезистентності цей показник знижується до 25% [11].

При застосуванні пульс ЦФ в якості терапії індукції позитивний ефект лікування в представлених нами даних відмічений в 53,8%, частота досягнення ПКЛР 15,3%; ЧКЛР 38,5%. Нами не встановлено суттєвої різниці між групами пацієнтів що досягли ремісії та за її відсутності. Переважна більшість пацієнтів (30,7%) мала відповідь на лікування протягом перших 3-х місяців застосування препарату, протягом наступних 3-х місяців показник ремісії знизився до 19,2%. Застосування пульсових доз ЦФ пов'язані з сумарною дозою яка значно менша ніж при застосування внутрішніх форм.

При розподілі пацієнтів за морфологічними варіантами ФСГС визначено, що частота пацієнтів з варіантом «тір» в досягненні ПКЛР значно вища ніж пацієнтів з варіантом «NOS». В 2-х випадках відмічені рецидиви нефротичного синдрому, які не залежали від морфологічної форми ФСГС. Досліджень в яких вивчалася перевага чи недоліки застосування ЦФ у пацієнтів з різними морфологічними варіантами ФСГС не було.

В лікуванні гормонзалежних, гормонрезистентних пацієнтів та пацієнтів що мають рецидиви нефротичного синдрому в якості ініціальної терапії рекомендовано використовувати циклоспорин [10, 18-20]. За даними літератури показник ремісії у таких хворих становить 20-70% [21]. Однак, незважаючи на високу частоту КЛР дуже часто спостерігаються рецидиви в короткій термін після його відміни [22].

Отримані нами дані по використанню циклоспорина знаходяться у відповідності з даними літератури. Частота ремісії становить 35,7% спостережень, тільки 1 пацієнт з варіантом «NOS»

досяг ПКЛР. Рецидиви відмічались у 2 пацієнтів через 2 та 4 місяці після відміни препарату.

Серед 12 пацієнтів, яким призначався ММФ, у 33% відзначено позитивний ефект лікування, при цьому ремісія була часковою і не залежала від морфологічного варіанту ФСГС. Базуючись на результатах неконтрольованих проспективних та ретроспективних досліджень, встановлено, що при застосуванні ММФ в якості терапії індукції загальний показник ремісії сягає 44%, але повна ремісія буває рідко [23, 24]. На відміну від інших груп хворих група пацієнтів, яким призначався ММФ, в нашому дослідженні була найважчою зважаючи на те, що більшість з них мала резистентність до ГК, протипокази до циклоспорину, рецидиви і неефективність циклофосфаміду, в якості підтримуючої терапії, а тому і частота ремісії була нижчою порівняно з іншими групами лікування та показниками ремісії представленими в інших дослідженнях.

ВИСНОВКИ

1. Призначення преднізолону супроводжується розвитком ПКЛР та ЧКЛР у 65,2% пацієнтів. Прогнозопозитивними факторами досягнення ПКЛР є вікова група 20-40 р, ШКФ, що відповідає ХХН I ст, тривалість захворювання до призначення ГК не більше 4 міс.
2. За наявності протипоказів до ГК та неможливості використання ЦС та ММФ, застосування ЦФ викликає ПКЛР та ЧКЛР у 53,8% пацієнтів. Прогнозопозитивним критерієм є варіант «тір» ФСГС.
3. При застосуванні ЦС ремісія викликана у 35,7% хворих. Різниця у досягненні ремісії між варіантами ФСГС не визначено.
4. Частота ремісії при застосуванні ММФ найнижча порівняно з препаратами інших груп (33%) і не залежить від варіанту ФСГС.

ЛІТЕРАТУРА

5. Thomas David B. Focal Segmental Glomerulosclerosis : A Morphologic Diagnosis in Evolution / D. B. Thomas // Archives of Pathology and Laboratory Medicine. – 2008. - Vol. 133. - P. 217–223.
6. Rivera J. Rojas. Factors predicting for renal survival in primary focal segmental glomerulosclerosis/ J. Rojas Rivera, M. P rez, A. Hurtado and C. Asato// Nefrolog a. - 2008. – V. 28. – P. 439-446
7. Korbet S. M. Primary focal segmental glomerulosclerosis : Clinical course and response to therapy / S. M. Korbet, M. M. Schwartz, E. J. Lewis // Am J Kidney Dis. – 1994. – V. 23. – P. 773–783.
8. Rydel J. J. Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment / J. J. Rydel, S. M. Korbet, R. Z. Borok and M. M. Schwartz // Am J Kidney Dis. – 1995. – V. 25. – P. 534–542.

9. Korbet S. M. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis / S. M. Korbet // Kidney Int. - 2002. – V. 62. – P. 2301–2310.
10. Stirling C. M. Treatment and outcome of adult patients with primary focal segmental glomerulosclerosis in five UK renal units / C. M. Stirling, P. Mathieson, J. M. Boulton-Jones [et al.] // QJM. - 2005. – V. 98. – P. 443-445.
11. Meyrier A. Nephrotic focal segmental glomerulosclerosis in 2004 : an update / A. Meyrier // Nephrol Dial Transplant. - 2004. – V. 19. - P. 2437-2444.
12. M. J. Chun Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults : presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants / Chun M. J. [et al.] // J Am Soc Nephrol. – 2004. – V. 15. – P. 2169-2177.
13. Banfi G. The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal-segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in adults. A collaborative retrospective study / G. Banfi [et al.] // Clin Nephrol. – 1991. – V. 36. – P. 53-59.
14. Burgess E. Management of focal segmental glomerulosclerosis : evidence-based recommendations / E. Burgess // Kidney Int Suppl. - 1999. – V. 70. – P. 26-32.
15. Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome : comparison of eight week with 12 week course. Report of Arbeitsgemeinschaft fr P diatrische Nephrologie. Arch Dis Child. – 1987. - V. 62. – P. 1102.
16. Schulman S. L. Predicting the response to cytotoxic therapy for childhood nephrotic syndrome : superiority of response to corticosteroid therapy over histopathologic patterns / S. L. Schulman [et al.] // J Pediatr. – 1988. – V. 113. – P. 996-1001.
17. D'Agati V. D. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal / V. D. D'Agati, A. B. Fogo, J. A. Bruijn, J. C. Jennette // Am. J. Kidney Dis. 2004. V. 43. P. 368-82 14
18. Thomas D. B. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants / D. B. Thomas [et al.] // Kidney Int. - 2006. – V. 69. - P. 920-926.
19. Deegens J. K. J. Pathological variants of focal segmental glomerulosclerosis in an adult Dutch population epidemiology and outcome / J. K. Deegens, E. J. Steenberg, G. F. Borm and J. F. Wetzels // Nephrol. Dial. Transplant. 2008. V. 23. P. 186-92.
20. Pokhariyal S. Duration of optimal therapy for idiopathic focal segmental glomerulosclerosis / S. Pokhariyal [et al.] // J Nephrol. – 2003. – V. 16. – P. 691-696.
21. Korbet, S. M. Angiotensin antagonists and steroids in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis / S. M. Korbet // Semin Nephrol. – 2003. – V. 23. – P. 219-228.
22. Lieberman KVA. A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children / KVA Lieberman, Tejani// J Am Soc Nephrol. – 1996. – V. 7. – P. 56-63.

23. Ponticelli C. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome / C. Ponticelli [et al.] // *Kidney Int.* - 1993. - V. 43. - P. 1377-1384.
24. Heering P. Cyclosporine A and chlorambucil in the treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis / P. Heering [et al.] // *Am J Kidney Dis.* - 2004. - V. 43. - P.10-18.
25. Burgess E. Management of focal segmental glomerulosclerosis: evidence-based recommendations/ Burgess E. // *Kidney Int Suppl.* - 1999. - V. 70. - P. 26-32
26. Meyrier A. Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. Collaborative Group of the Soci t e N phrologie / A. Meyrier [et al.] // *Kidney Int.* - 1994. - V. 45. - P. 1446-1456.
27. Choi M. J. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. / M. J. Choi [et al.] // *Kidney Int* - 2002. - V. 61. -P. 1098-1114.
28. Cattran D. C. Mycophenolate mofetil in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis / Cattran D. C. [et al.] // *Clin Nephrol.* - 2004. - V. 62. - P.405- 411.

Надійшла до редакції 06.05.11

Прийнята до друку 12.05.11