

© Фоміна С.П., 2012

УДК 616.611-002-036.2-053.2-085:615.357

С.П. ФОМІНА

**ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ МІКОФЕНОЛАТ МОФЕТИЛУ У ДІТЕЙ,
ХВОРИХ НА ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ ПРИ ГЛЮКОКОРТИКОЇДОЧУТЛИВОМУ
НЕФРОТИЧНОМУ СИНДРОМІ**

S.P. FOMINA

**MYCOPHENOLATE MOFETYL IN CHILDREN WITH GLOMERULONEPHRITIS:
STEROID SENSITIVE NEPHROTIC SYNDROME EXPERIENCE**

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

Ключові слова: нефротичний синдром, глюкокортикоїдоочутливість, преднізолон, альтернативна терапія, мікофенолат мофетил, рецидив, діти.

Key words: nephrotic syndrome, steroid sensitive, prednisolone, alternative therapy, mycophenolate mofetyl, relapse, children.

Резюме: Цель - исследование эффективности микофенолата мофетила (ММФ) в лечении детей с глюкокортикоидочувствительным нефротическим синдромом (ГЧ НС).

Пациенты и методы. Исход заболевания изучен у 20 пациентов, получавших ММФ в 2004-2007 годах после рецидива заболевания (отбор случайным методом), и 30 больных с ранним рецидивом НС после терапии с включением алкилирующего агента (2008-2012 годы). ММФ назначали в дозе 500-600 мг/м²/с на 12 месяцев после предварительной индукции ремиссии преднизолоном (Протокол ММФ).

Результаты. Через 24 месяца после завершения Протокола ММФ в первой группе (2004-2007 годы) в 50.0% сохранялась ремиссия НС, к моменту окончания исследования (60 месяцев после отмены препаратов) уровень ремиссии составлял 35.0%. Во второй группе (2008-2012 годы) к 24 месяцу наблюдения 60.0% пациентов находились в ремиссии. Кроме того, во второй группе уменьшился втрое уровень ранних рецидивов (6.7% против 20.0% в 2004-2007 годах).

Выводы. При рецидиве ГЧ НС у детей применение Протокола ММФ аргументировано и безопасно. Меньший риск рецидива и удлинение ремиссии заболевания на фоне Протокола ММФ наблюдали у пациентов со вторым рецидивом НС. Использование Протокола ММФ у больных с ранним рецидивом, который диагностирован после терапии преднизолоном и алкилирующим агентом, позволяет в большинстве случаев избежать стероидозависимости и часторецидивующего течения НС.

Summary: The aim of the study was to investigate the efficiency of mycophenolate mofetil (MMF) in the treatment Protocol in children with steroid sensitive nephrotic syndrome (SS NS).

Patients and methods. Disease outcome was studied in 20 patients treated by MMF after relapse in years 2004-2007 (selected occasionally), and in 30 children with early relapse after alkylating agent treatment (years 2008-2012). MMF was administered in dose 500-600 mg/m²/day for 12 months after induction remission by steroids (Protocol MMF).

Results. In first group (years 2004-2007) after Protocol MMF withdrawal remission persisted in 50.0% at 24 months, and in 35.0% at last follow up (60 months). Patients from the second group (years 2008-2012) maintained remission at 24 months in 60.0%. Furthermore, the early relapses level in the second group decreased threefold (6.7% vs. 20.0% in years 2004-2007).

Conclusion. The proposed Protocol MMF had a reason and a good safety profile in children with SS NS. Reduction of relapse risk and prolongation of remission were observed in patients with second relapse of NS. Protocol MMF in patients with early relapse after treatment by prednisone and alkylating agent has contributed to avoid steroid dependence and frequent relapsing NS course.

ВСТУП. Хронічна хвороба нирок (ХХН) сьогодні визнана глобальною медичною та соціальною проблемою. Найбільш складними для діагностики та лікування в структурі ХХН є гло-

мерулопатії, в першу чергу - гломерулонефрит (ГН) з нефротичним синдромом (НС). Хоча НС в дитячому віці може бути асоційований з багатьма нирковими захворюваннями, найбільш частим його варіантом є ідіопатична форма (без гістологічних ознак запалення). За даними епідеміологічних досліджень, нажалі - лімітованими та неповними, рівень захворюваності на ідіопатичний НС складає від 2 до 7 випадків на 100 000 дитячого населення, а поширеність - до 16 хворих [5, 7]. В своїй більшості пацієнти з НС

Фоміна Світлана Петрівна
sfomina@meta.ua

в дитячому віці виявляють чутливість до традиційної терапії глюкокортикоїдами (ГК) [8]. Але в 50-80% випадків глюкокортикоїдоочутливість (ГЧ) супроводжується рецидивуючим перебігом захворювання. Повернення до максимальних доз ГК за умови загострення НС збільшує ризик побічних реакцій терапії. Для зменшення вірогідності стероїд-залежних ефектів та мінімізації ризику рецидиву при повторному лікуванні ГЧ НС після індукційної терапії ГК використовують алкілюючі агенти, які подовжують тривалість ремісії, але мають значний спектр побічних реакцій [5, 7]. Визнаною альтернативою імуносупресії загальної дії є мікофенолату мофетил (ММФ). Препарат призначають при ГН з НС у дітей вже понад 10 років – перші повідомлення про його ефективність з'явилися в 1999 році (Bartosh S.M. et al., Montane B. et al.) [2]. Однак уніфікованого протоколу, виважених рекомендацій щодо доз та строків застосування ММФ до цього часу немає. Метою даної роботи стало дослідження ефективності ММФ при лікуванні дітей, хворих на ГН з НС та ГЧ.

ПАЦІЄНТИ І МЕТОДИ. Дизайн дослідження – динамічне проспективне, об'єкт – 50 пацієнтів з ГН НС, які проходили повторне лікування в клініці дитячої нефрології ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (клінічна база – ДКЛ №7 м. Києва) в 2004-2012 роках. В дослідження були включені хворі з нормалізацією аналізів

сечі на фоні терапії преднізолоном (ПРЕД) в терапевтичній дозі 1.5–2.0 мг/кг/д (≤ 50 мг/д) [1]. Ремісія, досягнута не пізніше 6 тижня лікування, підтвердила збереження ГЧ. Після 6 тижня хворих переводили на підтримуючу терапію ГК згідно затвердженого МОЗ України протоколу, і, одночасно з тим, призначали селективний імуносупресант ММФ в розрахунковій дозі 500-600 мг/м²/д на строк 12 місяців (Протокол ММФ). Додатковим критерієм включення була тривалість спостереження після завершення терапії не менше 12 місяців. Через різний методологічний підхід до відбору пацієнтів в процесі накопичення знань щодо можливості використання ММФ при НС, було виділено періоди лікування: 2004-2007 та 2007-2012 роки. В перший інтервал часу (Блок 1) відбір до групи, в якій застосовано зазначений Протокол, проводився випадковим методом – необхідною умовою включення був рецидив захворювання та збережена ГЧ. Попередні дані щодо цієї частини дослідження було викладено в 2009 році [4]. В другий інтервал часу (Блок 2) ММФ призначали хворим з загостренням НС на фоні імунотропної терапії чи в перші 6 місяців після її завершення. Обов'язковим критерієм включення було те, що рецидив виникав на фоні лікування алкілюючим агентом (хлорбутіном чи циклофосфаном) [1]. Характеристику пацієнтів з різних Блоків представлено в таблиці 1.

Таблиця 1

Характеристика хворих, включених в дослідження

Показник	Блок 1	Блок 2
Роки лікування	2004-2007	2007-2012
Кількість пацієнтів, n	20	30
Вік початку НС, роки (медіана/25;75 перцентилі)	4/2;8	3/2;4
Тривалість НС на момент включення в дослідження, місяці (медіана/25;75 перцентилі)	52/8;70	15/6;29
Середня кількість попередніх рецидивів на хворого	2.9	2.0

Примітки: НС – нефротичний синдром.

Ефективність Протоколу ММФ було проведено в різні строки після завершення лікування – в проміжку від 0 до 6 місяців (для визначення ранніх рецидивів), 6-12, 12-24, 24-36 місяці та у пізній термін 36-60 місяців. За точку відліку «0» взято момент відміни препаратів. В межах кожного інтервалу часу реєстрували хворих, які знаходилися в стані повної ремісії (ПР - ліквідація набряків, протеїнурії, відновлення протеїнограми та ліпідного спектру сироватки), мали рецидив захворювання (повернення протеїнурії нефротичного рівня та змін в біохімічних аналізах крові після не менш як 4 тижнів ремісії) або після повторного лікування в зв'язку з рецидивом знову поверталися в ремісію.

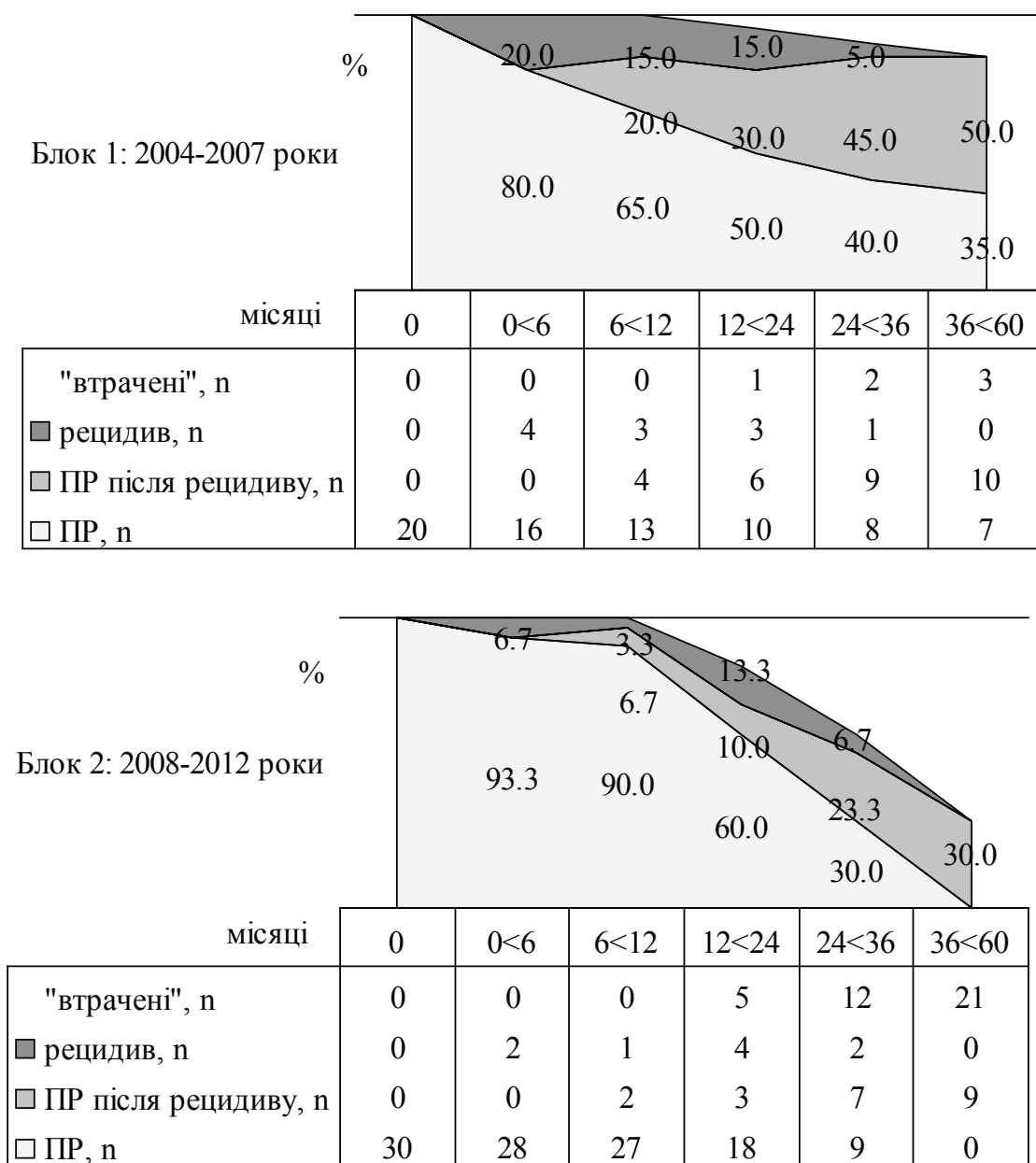
Частину хворих з Блоку 1, яка передчасно (до 60 місяців) вийшла з дослідження з невідомих причин, було віднесено до «втрачених», в Блоці 2 цю частку склали як дійсно «втрачені», так і пацієнти, які зберігають ПР і продовжують спостерігатися в клініці, але ще не досягли строку 60 місяців.

У частини пацієнтів (18 дітей) вивчено побічні реакції, зареєстровані під час використання протоколу ММФ.

Отримані результати опрацьовані з залученням методів варіаційної статистики (SigmaPlot 2000 for Windows Version 6.00, 1986-2000 SPSS Inc.; SPSS Statistics 17.0, 1989-2008 SPSS Inc., IBM Company). Кількісні перемінні представле-

но як медіана/25;75 перцентилі. Для наочності подання результатів аналізу при побудові діаграм накопичення було використано ефект накопичення – дані щодо хворих з ПР після ремісії та «втрачених» підсумовували. Розрахунок достовірності відмінностей між Блоком 1 та Блоком 2 при співставленні отриманих даних не проводився через різницю вихідних характеристик груп хворих.

РЕЗУЛЬТАТИ. При застосуванні Протоколу ММФ в 2004–2007 роках після завершення терапії в перші 6 місяців рецидив НС діагностовано у кожної п'ятої дитини (рис. 1). В наступні інтервали спостереження кількість хворих з загостренням захворювання зменшилася - в стані стійкої ПР на 24 місяці аналізу знаходилася половина пацієнтів, а на момент завершення спостереження – 35.0%.



Примітки: ПР – повна ремісія, ГН – гломерулонефрит, НС – нефротичний синдром, ММФ – мікофенолат мофетил.

Рис. 1. Наслідки ГН з НС у дітей, які отримали Протокол ММФ:
графіки частот з накопичувальним ефектом

Група хворих, включених в Блок 2 (2007–2012 роки), за основними характеристиками - віком початку захворювання та кількістю попередніх рецидивів - практично не відрізнялася від пацієнтів з Блоку 1 (див. *табл. 1*). Однак, тривалість

НС за медіаною на момент включення в дослідження у них була менша і, як зазначено вище, умовою призначення Протоколу ММФ був ранній рецидив після терапії ПР ЕД та алкілюючим агентом (у всіх дітей - другий рецидив).

Кількість хворих з раннім рецидивом в Блоці 2 зменшилась втричі в порівнянні з 2004-2007 роками (рис. 1). Через 12 місяців після завершення досліджуваного протоколу тільки 10.0% хворих мали загострення захворювання. Хоча дані по наслідкам ГН в цьому Блоці не можна вважати остаточними (у частина хворих з ПР строк спостереження ще не досяг кінцевої точки аналізу – 60 місяців або рецидиву), безперечно встановлено, що на 24 місяці стійка ПР зберігалася в 60.0% випадків.

Більшість хворих задовільно перенесло призначення терапії за Протоколом ММФ. В поодиноких випадках на початку лікування препаратом (одночасно виконувалося зниження дози ПРЕД) зафіксовано інтестинальний синдром (часті випорожнення кишківника протягом першого тижня – 5.6%/1 дитина), транзиторний цитоліз (АлТ до 4хнорм 2 тижні - 5.6%/1), підвищення артеріального тиску (5.6%/1, компенсоване протягом 2 тижнів), пригнічення гемопоезу (гемоглобін 100 г/л – 5.6%/1). Найчастіше діагностовано загострення хронічного тонзиліту чи аденоїдит 33.3%/6 та реплікація НВV інфекції (16.7%/3). У 1 хворого документовано неспецифічну пневмонію (5.6%).

ОБГОВОРЕННЯ. Терапія ГК (золотий стандарт лікування першого епізоду ГН з НС у дітей) у випадку ГЧ призводить до ПР. Нажаль, тривалість такої ремісії часто обмежена - досягнення ПР не гарантує її збереження в подальшому, часто формується залежність від ГК або часторецидивуючий перебіг НС. Для більш стійких результатів терапії міжнародна спільнота використовує різні можливості – серед них подовження строків використання ПРЕД, призначення цитостатичних агентів [7]. Включення в протокол лікування альтернативних препаратів, зокрема ММФ, дає змогу досягти при ГЧ НС певного балансу проміж тривалістю ПР та кількістю побічних реакцій, накопичених впродовж повторюваних курсів імунотропної терапії.

В клініці ДУ «Інститут нефрології НАМН України» вперше в Україні проведено дослідження ефективності ММФ в якості ад'ювантного (додаткового) засобу лікування дітей, хворих на ГН з НС, при рецидиві захворювання зі збереженою ГЧ. Розрахунок дози виконано через відсутність технічних можливостей контролювати концентрацію похідних препарату в сироватці за мінімально рекомендованою [3, 6].

Вже перший досвід використання препарату (з призначенням його після ПРЕД в максимальній дозі) в 2004-2007 роках засвідчив його ефективність та збереження ПР в 50.0% випадків на 24 місяці після відміни препарату. При цьому найбільша частка рецидивів припала на період до 6 місяців (дві третини).

Відбір хворих для призначення ММФ з 2008 року було проведено більш ретельно. Умови,

яких додержувалися при включенні дослідження, а саме - ранній другий рецидив після протоколу з використанням ПРЕД та алкілуючого агенту, коротша тривалість НС, обтяжували прогноз на майбутнє. Вони опосередковано свідчили на користь формування ГК-залежності (загострення НС на фоні зменшення дози ГК або в перші 2 тижні після завершення лікування) та часторецидивуючого перебігу ГН (більше ніж два рецидиви за 6 послідовних місяців після першого епізоду НС або два рецидиви протягом послідовних 12 місяців надалі), відносячи цю групу пацієнтів до більш сумнівної щодо стійкості ПР. Спроба «відриву» від ГК-залежності (крім закріплення ПР) стала додатковою метою призначення ММФ в 2008-2012 роках. Запропонований Протокол виправдав себе – частка пацієнтів з рецидивом НС протягом наступних 12 місяців після відміни терапії не перевищила 10.0%. Цей результат свідчив не тільки про стабілізацію перебігу захворювання конкретно в зазначеній групі, а й про перевернення ефективності лікування в 2004-2007 роках.

Факт «звільнення» від ГК-залежності при використанні ММФ у дітей з ГЧ НС підтвердили і закордонні автори в публікаціях 2012 року [9, 10]. Але, на відміну від нашого дослідження, в обох роботах для досягнення цього ефекту було рекомендовано більш високі дози (до 1000 мг/м²/д).

В частині повідомлень ММФ позиціонують як препарат першого ряду при рецидиві НС. Пріоритетність його в терапії ГЧ НС у дітей підтримується хорошим профілем безпеки [2-4, 6, 7, 9, 10]. Всі зареєстровані в даному дослідженні побічні реакції були не виражені за ступенем, зворотні в часі і не потребували перегляду Протоколу лікування. За частотою ці реакції можна було віднести до частих ($\geq 1\%$), але вірогідність їх зв'язку з використанням саме ММФ була лише можливою або сумнівною (за класифікацією ВООЗ) через накопичення несприятливих ефектів попередніх курсів імунотропної терапії.

ВИСНОВКИ. При рецидиві ГЧ варіанту ГН з НС у дітей призначення ММФ після індукційної терапії ПРЕД є аргументованим та безпечним. Більшої ефективності щодо зменшення ризику загострення НС та подовження тривалості ремісії досягають за умови використання Протоколу ММФ при другому рецидиві захворювання. Застосування Протоколу ММФ у хворих з раннім рецидивом, який діагностовано після терапії преднізолоном та алкілуючим агентом, дозволяє в більшості випадків уникнути ГК-залежності та часторецидивуючого перебігу ГН.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Багдасарова И. В. Диагностика и лечение нефротического синдрома у детей / И. В. Багдасарова, С. П. Фомина // Современная педиатрия. – 2005. - № 1 (6). - С. 154-158.

2. Багдасарова И. В. Применение микофенолата мофетила при нефротическом синдроме у детей (обзор литературы) / И. В. Багдасарова, О. В. Лавренчук, С. П. Фомина // Український журнал нефрології та діалізу. – 2006. – № 1. – С. 50-53.
3. Вознесенская Т. С. Мофетила микофенолат в терапии нефротического синдрома у детей / Т. С. Вознесенская, Т. В. Сергеева // Нефрология и диализ. – 2003. – Т. 5, № 1. – С. 45-47.
4. Фомина С. П. Использование циклоспорина А и микофенолата мофетила при первичном гломерулонефрите с нефротическим синдромом у детей (гормоночувствительный вариант) / С. П. Фомина, И. В. Багдасарова // Український журнал нефрології та діалізу. – 2009. – № 2. – С. 38-41.
5. Davin J.-C. Nephrotic syndrome in children: from bench to treatment [Електронний ресурс] / J.-C. Davin, N. W. Rutjes // International Journal of Nephrology : SAGE-Hindawi Access to Research/ - 2011. - Режим доступу до журн. : <http://www.hindawi.com/journals/ijn/2011/372304/>
6. Gellerman J. Frequently relapsing nephrotic syndrome: treatment with mycophenolate mophetile / J. Gellerman, U. Querfeld // *Pediatr. Nephrol.* – 2004. – Vol. 19. – P. 101-104.
7. Hodson E. M. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children [Електронний ресурс] / E. M. Hodson, N. S. Willis, J. C. Craig // *Cochrane Database Syst. Rev.* (1) : CD002290 [updated 2008, cited 2010]. - 2008. - Режим доступу до журн. : <http://www.thecochran elibrary.com/>
8. Hodson E. M. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children [Електронний ресурс] / E. M. Hodson, N. S. Willis, I. C. Craig // *Cochrane Database Syst. Rev.* (4) : CD001533 [updated 2007, cited 2010]. – 2007. - Режим доступу до журн. : <http://www.thecochran elibrary.com/>
9. Mycophenolate mofetil for steroid-dependent nephrotic syndrome: a phase II Bayesian trial / V. Baudouin, C. Alberti, A. L. Lapeyraque [et al] // *Pediatr. Nephrol.* – 2012. – Vol. 27. – P. 389-396.
10. Ulinski T. New treatment strategies in idiopathic nephrotic syndrome / T. Ulinski, B. Aoun // *Minerva Pediatr.* – 2012. – Vol. 64. – P. 135-143.

Надійшла до редакції 02.11.2012
Прийнята до друку 27.11.2012