

В настоящем номере междисциплинарного журнала «Почки» нами представлено краткое содержание руководства KDIGO, 2012, по гломерулонефриту. Приближая рекомендации к практике, мы приводим достаточно интересное клиническое наблюдение. Оно представляет, на наш взгляд, перспективное направление в лечении гормонозависимого нефротического синдрома, провоцируемого наличием сезонной аллергической реакции в виде ринита. Использованный в лечении препарат выходит за рамки официальных показаний, но его применение в научной клинике, очевидно, явилось оправданным. Аналогичная практика нам хорошо известна, к примеру, при назначении ритуксимаба при резистентном люпус-нефрите, о чем подробно изложено в упомянутых рекомендациях KDIGO. Прокомментировать приводимое ниже клиническое наблюдение мы пригласили признанного мэтра в лечении нефротического синдрома у детей, руководителя отдела детской нефрологии ГУ «Институт нефрологии АМН Украины» профессора И.В. Багдасарову.

ИВАНОВ Д.Д.

Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ НА ФОНЕ АЛЛЕРГИИ ГОРМОНОЗАВИСИМЫЙ НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У РЕБЕНКА 9 ЛЕТ И ЕГО ТЕРАПИЯ ОМАЛИЗУМАБОМ

Дебют нефротического синдрома у девочки возник в 6-летнем возрасте. При документированных 5 признаках нефротического синдрома (отеки, гипопротеинемия, диспротеинемия за счет гиперальфа-2-глобулинемии, гиперхолестеринемия, массивная протеинурия) была назначена монотерапия преднизолоном по схеме приема максимальной дозы 2 мг/кг в течение 8 недель, с последующей дозой 12,5 мг/сут при альтернирующем приеме со снижением каждые 8 недель на 2,5 мг и с предполагаемой отменой лечения через 8 месяцев согласно Приказу МЗ Украины № 436 от 31.08.04. Анализы мочи у ребенка нормализовались в течение первых 10 дней монотерапии преднизолоном. В связи с наличием гипертензии 1-й ст. на фоне лечения преднизолоном ребенок дополнительно получал эналаприл.

Рецидив нефротического синдрома возник весной на фоне приема 5 мг преднизолона через день. Повторное лечение было проведено метилпреднизолоном длительностью 6 недель в максимальной дозе с переходом на цикловой прием (3 дня — прием, 4 — перерыв) со снижением каждые 8 недель на 2 мг. От назначения цитостатической терапии родители категорически отказались. Вновь была документирована высокая гормоночувствительность нефротического синдрома.

Второй рецидив заболевания возник после отмены глюкокортикоидной терапии весной, через год от на-

чала предыдущего лечения. Вновь назначен глюкокортикоид в максимальной дозе длительностью 6 недель с переходом на цикл и снижением дозы каждые 8 недель. По настоянию родителей был использован дефлазокорт [1–3], прием которого практически не сопровождался развитием кушингоида и артериальной гипертензии. Известно, что дефлазокорт, чаще применяемый при мышечной дистрофии Duchenne, уменьшает развитие остеопороза, меньше влияет на задержку роста ребенка и прибавку массы тела в сравнении с другими глюкокортикоидами [4] и имеет преимущества в удержании ремиссии при гормонозависимом нефротическом синдроме [5]. Родители информированно отказались от назначения цитостатиков. Вновь у ребенка отмечалась высокая гормоночувствительность.

Анализ анамнеза позволил установить, что рецидивы развивались в весеннее время после аллергического ринита. Тестирование крови на пищевые и растительные аллергены позволило установить диагностически значимый титр антител к пыльце цветущей весной березы (семья живет в городе). Исследование выявило, что суммарное содержание IgE превысило нормальные значения более чем в 20 раз: 1024 кЕ/л при норме для детей 3–9 лет — до 52 кЕ/л. В связи с этим для профилактики повторного нефротического синдрома в конце зимы следующего за рецидивом года было использовано под-

кожное введение гуманизированных моноклональных IgG1-каппа антител (омализумаб 150 мг за 1 введение) с расширением показаний для назначения препарата [6]. Препарат содержит человеческую структурную основу с определяющими комплементарность участками мышиного антитела, связывающими иммуноглобулин Е. На фоне применения препарата IgG уменьшился вдвое, что потребовало дальнейшего использования инъекций один раз в месяц со следующей динамикой IgG: 1024–729–395–420–234–62 кЕ/л. Всего было проведено 5 инъекций. Клинической картины аллергического ринита во время цветения березы у ребенка в этом году не наблюдалось.

Основанием для проведения терапии омализумабом стали данные о подтверждении его безопасности и эффективности в возрастной группе 6–12 лет в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании [7]. Уровни свободного IgE в сыворотке крови снижались пропорционально дозе уже через 1 ч после первой инъекции и находились на постоянном уровне в период между введениями последовательных доз. Среднее снижение свободного IgE в сыворотке крови при применении рекомендуемой дозы составляло более 96 %. Уровни общего IgE в сыворотке крови (то есть связанного и свободного) повышались после первой дозы благодаря образованию комплекса «омализумаб — IgE», который имеет меньшую скорость элиминации по сравнению со свободным IgE. На 16-й неделе после введения первой дозы средние уровни общего IgE в сыворотке крови были в 5 раз выше по сравнению с уровнями, которые фиксировались до лечения. После прекращения введения препарата обусловленное его действием повышение общего IgE и снижение свободного IgE были обратимыми. Существует мнение, что эффективность препарата сохраняется на протяжении года после прекращения его введения.

В описанном клиническом наблюдении рецидив нефротического синдрома не развился, как обычно, весной и после отмены поддерживающей дозы дефлазокорта. Вероятно, использование омализумаба позволило предотвратить аллергически опосредованную реакцию, приводившую к развитию рецидива нефротического синдрома. Ремиссия сохраняется на протяжении 1,5 года наблюдения за ребенком.

В предложенном KDIGO руководстве по лечению гломерулонефрита (2012) [8] часто рецидивирующий гормонозависимый и гормоночувствительный вариан-

ты нефротического синдрома требуют повторного использования глюкокортикоидов до достижения ремиссии (2C) и последующего назначения их в минимальной дозе (2D). А также отмечена целесообразным использование хлорамбуцила или циклофосфамида (2C), что позволяет уменьшить риск развития рецидивов. Такая тактика уже много лет используется клиникой — разработчиком украинских схем лечения нефротического синдрома у детей под руководством И.В. Багдасаровой [9] и нашла свое отражение в многочисленных рекомендациях и упомянутом выше приказе МЗ Украины.

В приведенном клиническом наблюдении можно акцентировать внимание на вопросах, требующих дальнейшего накопления опыта. Целесообразно ли использование дефлазокорта в лечении нефротического синдрома у детей? Возможно ли расширение показаний для омализумаба в случаях, когда аллергические реакции провоцируют развитие рецидива нефротического синдрома? Насколько стойким будет эффект терапии при устранении провоцирующего фактора гормонозависимого нефротического синдрома?

Список литературы

1. Bagga A. Revised guidelines for management of steroid-sensitive nephrotic syndrome // *Indian J. Nephrol.* — 2008 January — 18(1) — 31-39.
2. <http://www.slideshare.net/ringer21/management-of-steroid-sensitive-nephrotic-syndrome-revised>
3. http://ndt.oxfordjournals.org/content/18/suppl_6/vi75.short
4. Joshi N., Rajeshwari K. Deflazacort // *Drug review*, — 2009. — Vol 55. Issue 4. — P. 296-300.
5. <http://www.bioline.org.br/request?jp09096#ref19>
6. <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=23664>
7. <http://compendium.com.ua/info/171813/novartis-pharma/ksolar>
8. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/GN.php
9. Багдасарова И.В. Интегральные клинико-патогенетические принципы выбора терапии, прогнозирование и оценка ее эффективности при гломерулонефрите у детей: Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.00.09. — Киев: НИИ педиатрии, акушерства и гинекологии им. П.М. Буйко, 1990. — 42 с.

Получено 25.07.12 □

КОММЕНТАРИЙ СПЕЦИАЛИСТА

**Главный детский нефролог МЗ Украины, заведомом детской нефрологии
ГУ «Институт нефрологии АМН Украины», д.м.н., профессор
Ингретта Вартановна Багдасарова**

В клиническом наблюдении автором представлен результат использования дефлазокорта и селективного иммунодепрессанта омализумаба у ребенка с рецидивирующим гормоночувствительным атопическим нефротическим синдромом (НС).

Наш опыт показывает, что дети, заболевшие в возрасте до 6 лет, имеют большой риск развития рецидивирующего НС, несмотря на то что больные достаточно быстро отвечают на стероидную терапию. Однако после отмены препарата при наличии провоцирующих

факторов (ОРЗ, простудные заболевания, аллергические реакции и др.) или спонтанно возникают рецидивы НС с клинической картиной полного и реже неполного НС. Это диктует необходимость назначения повторных курсов длительной стероидной терапии. Многократное использование стероидов может сопровождаться стероидной токсичностью, трансформацией стероидчувствительности в стероидрезистентность, что диктует необходимость использования альтернативных видов лечения (неселективных и селективных иммунодепрессантов). Неселективные иммунодепрессанты (циклофосфамид, хлорамбуцил), хотя и высокоэффективны в плане достижения стойких и длительных ремиссий, имеют риск развития серьезных побочных эффектов. Ингибиторы кальцинейрина (циклоспорин А, такролимус) более эффективны при стероидзависимом НС, но длительное их применение способствует развитию зависимости от препарата. Использование микофеноловой кислоты (мофетилмикофенолат — ММФ) позволяют не только добиться ремиссии при рецидивирующем НС, но и в более ранние сроки уйти от стероидной терапии, пролонгируя лечение ММФ и СС. В последние годы продемонстрирован позитивный эффект ритуксимаба (моноклонального антитела против В-лимфоцитов), однако собственного опыта использования ритуксимаба в терапии рецидивирующего НС мы не имеем, а литературные данные по использованию препарата у детей с рецидивирующим НС малочисленны.

Автор впервые при развитии у ребенка третьего рецидива НС использовал дефлазокорт (опираясь на литературные данные о меньшем влиянии препарата на задержку роста, развитие остеопороза и прибавку в массе тела в сравнении с другими глюкокортикоидами (ГК) при лечении мышечной дистрофии Duchenne). При его эффективности в достижении клинико-лабораторной ремиссии автор не наблюдал развития побочных эффектов ГК-терапии (кушингоида и артериальной гипертензии). Наш опыт позволяет отметить, что в этой возрастной группе даже многократное назначение ГК в адекватных дозах редко приводит к развитию кушин-

гоида (3–5 %) и артериальной гипертензии (0,5–1 %). На мой взгляд, учитывая эффективность терапии дефлазокортом атопического НС, отсутствие серьезных побочных действий при его применении и преимущества в сравнении с ГК, целесообразно продолжить дальнейшее накопление опыта по использованию дефлазокорта в терапии детей с НС, и в первую очередь у пациентов, склонных к ожирению, препубертатного и пубертатного возраста, с ВСД, длительно получавших ГК.

Впервые использование омализумаба (селективного иммунодепрессанта) в период цветения березы весной (когда у пациента обычно возникает рецидив НС, после клинических проявлений аллергического ринита) позволило предупредить развитие рецидива НС, несмотря на отмену дефлазокорта, и добиться стойкой клинико-лабораторной ремиссии НС, удерживающейся в течение последующих 1,5 года. По-видимому, омализумаб, ингибируя связывание IgE с высокоаффинными рецепторами IgE, расположенными на поверхности тучных клеток и базофилов, снижает количество поверхностно связанного IgE на клетках и тем самым лимитирует степень высвобождения медиаторов аллергического ответа. Это, вероятно, и предотвратило развитие аллергических реакций у ребенка и опосредованно — рецидив НС. К сожалению, эффективность терапии дефлазокортом и омализумабом оценена только по ближайшим результатам. С моей точки зрения, полученный обнадеживающий результат терапии омализумабом ребенка с атопическим НС расширяет возможности дальнейших исследований по применению препарата, особенно у детей с наличием атопии, провоцирующей рецидив заболевания, с обязательным иммунологическим мониторингом и кожным тестом на аэроаллергены.

Представленный случай еще раз демонстрирует необходимость поиска новых патогенетически обоснованных подходов к терапии часто рецидивирующего стероидзависимого и стероидрезистентного НС у детей для предупреждения прогрессирования заболевания, улучшения качества жизни ребенка и социальной реабилитации.