



# Обзор рекомендаций KDIGO 2013

## (Инициативы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек) по лечению стероидрезистентного нефротического синдрома у детей в возрасте от 1 до 18 лет

**Доказано, что частота развития терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН) у пациентов, у которых на протяжении 5 лет после подтверждения диагноза стероидрезистентного нефротического синдрома (СРНС), и в частности фокального сегментарного гломерулосклероза (ФСГС), не удалось достигнуть состояния частичной или полной ремиссии, составляет 50%. При этом наличие персистирующего нефротического синдрома (НС) ассоциируется с ухудшением качества жизни, развитием тромбозомболических событий, артериальной гипертензии, перитонита и других серьезных инфекций, а также возникновением персистирующих дислипидемий и высокой смертностью.**

Формирование ТСПН приводит к существенному сокращению ожидаемой продолжительности жизни детей. В среднем она достигает 19 лет после начала почечно-заместительной терапии и около 40 лет после трансплантации почки.

Совокупность текущих осложнений заболевания должна быть соотнесена с потенциальной токсичностью кортикостероидной и иммуносупрессивной терапии.

Потенциальные преимущества терапии включают излечение болезни, контроль НС и/или замедление прогрессирования ТСПН. На определенном этапе нефролог вместе с семьей или опекунами ребенка вынуждены признать, что лечебные мероприятия становятся неэффективными, что выражается в прогрессирующем снижении функции почек, развитии устойчивости заболевания к комбинированной лекарственной терапии, угрозе формирования кумулятивной лекарственной токсичности.

### Обоснование

- Лечение детей с СРНС требует подтверждения устойчивости заболевания к действию кортикостероидов, что, как правило, определяется отсутствием ответа на преднизон или преднизолон, используемые в течение минимум 8 нед.
- Проведение биопсии почки необходимо для исключения вторичных причин формирования НС, а также оценки степени выраженности интерстициального и клубочкового фиброза.
- Ухудшение функции почек с течением времени, оцениваемое по динамике расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), ассоциируется с риском развития почечной недостаточности в отдаленном периоде.
- Количественная оценка протеинурии имеет существенное значение, поскольку она позволяет осуществить сравнительную оценку ответа на проводимую терапию.

### Резистентность к стероидам

Минимальная стероидная нагрузка, способная привести к формированию резистентности при лечении СРНС, в настоящее время не определена. Кроме того, проведение сравнительного анализа результатов клинических исследований затруднено из-за вариабельности определений СРНС. Согласно данным Международного исследования заболеваний почек у детей (ISKDC) у 95% пациентов детского возраста со стероидчувствительным НС протеинурия купируется после 4 нед ежедневного введения кортикостероидов и у 100% — после дополнительной гормональной терапии в альтернирующем режиме на протяжении 3 нед. В дальнейших исследованиях было показано, что частота достижения ремиссии возрастает при длительном использовании низких доз преднизона и при внутривенном или пероральном применении высоких доз кортикостероидов. До сих пор остается неясным, укладывается ли столь поздний ответ на терапию в рамки естественного течения заболевания, либо же он является следствием пролонгированного воздействия кортикостероидов или отдаленного эффекта предшествующей терапии. В связи с этим мы решили использовать один из наиболее распространенных способов определения резистентности — применение преднизона в течение как минимум 8 нед, из них на протяжении первых 4 нед в дозе 2 мг/кг/сут или 60 мг/м<sup>2</sup>/сут, а затем 4 нед в дозе 1,5 мг/кг или 40 мг/м<sup>2</sup> в альтернирующем режиме. Подтверждение наличия стероидрезистентности на данном этапе служит основанием для выполнения биопсии почки с целью верификации морфологического варианта повреждения.

### Биопсия почки

Биопсия почки является рекомендованным методом исследования для оценки СРНС. Изучение биоптата с применением методик световой микроскопии, иммунофлюоресценции и электронной микроскопии позволяет выявить изменения, лежащие в основе развития проявлений НС (например, иммуноглобулин А-нефропатию, волчаночный нефрит). В то же время могут быть обнаружены морфологические изменения, характерные для ФСГС, или, несмотря на стероидрезистентность, болезнь минимальных изменений. Кроме того, результаты биопсии почки позволяют оценить выраженность интерстициального и гломерулярного фиброза, используемую в качестве критерия оценки прогноза СРНС, а также объяснить пациенту и его родственникам, почему не был получен ответ на терапию и что послужило причиной пересмотра оценки прогноза заболевания.

### Лабораторная оценка

Оценка состояния функции почек должна быть выполнена в момент установления диагноза СРНС в связи с необходимостью определения прогноза и ответа на последующую терапию. Несмотря на неточности определения рСКФ при НС, функция почек на момент верификации диагноза рассматривается как предиктор отдаленного риска развития почечной недостаточности. При исследовании протеинурии следует учитывать соотношение белок/креатинин мочи (Б/К), что в дальнейшем может быть полезным для оценки эффективности терапии (отсутствие ответа, частичная или полная ремиссия). Показатель Б/К определяется путем анализа первой утренней порции мочи, что позволяет исключить погрешности, обусловленные ортостатическим эффектом. Кроме того, у детей, уже приученных к горшку, может быть определена концентрация белка в суточной порции мочи. Согласно результатам обсервационных

исследований частота 5-летней почечной выживаемости у больных, достигших полной ремиссии на фоне моно- или комбинированной терапии, составляет 90%. Установлено, что частичная ремиссия у взрослых ассоциирована с 80% 5-летней почечной выживаемостью, в то время как соответствующие данные в отношении детской популяции не получены. Отсутствие ремиссии является предиктором 5-летней почечной выживаемости приблизительно в 50% случаев.

У больных СРНС и ФСГС удалось обнаружить множество генетических мутаций. В частности, у детей с СРНС в возрасте старше 1 года мутации подоцина регистрировались в 0-30% случаев. Распространенность СРНС-ассоциированных мутаций характеризуется значительной вариабельностью, что было подтверждено в ходе обследования 18 детей афроамериканского происхождения с ФСГС и 25 детей из европейской когорты. В результате в первой группе обследованных мутации подоцина обнаружены не были, а во второй — регистрировались у 28% пациентов.

В настоящих рекомендациях обследование на предмет обнаружения генетических мутаций не рассматривается в качестве рутинной диагностической процедуры в связи с ограниченной доступностью и высокой стоимостью генетических исследований, низкой распространенностью мутаций в отдельных популяциях, а также ограниченным количеством систематических исследований, посвященных влиянию конкретных генетических полиморфизмов на эффективность терапии и прогноз заболевания.

### Рекомендации по лечению СРНС

1. Рекомендуем применять ингибиторы кальциневрина (ИКН) в качестве инициальной терапии у детей с СРНС:
  - терапия ИКН должна проводиться в течение как минимум 6 мес и быть прекращена, если к этому времени не удалось достигнуть частичной или полной ремиссии протеинурии (2С);
  - если через 6 мес была достигнута хотя бы частичная ремиссия, считаем целесообразным продолжить терапию ИКН еще как минимум на 6 мес (2С);
  - предлагаем комбинировать терапию низкими дозами кортикостероидов с терапией ИКН (2D).
2. Для лечения детей с СРНС рекомендуем использовать ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (1В).
3. Для лечения детей, не достигших ремиссии на фоне терапии ИКН:
  - предлагаем назначать мофетила микофенолат (2D), высокие дозы кортикостероидов (2D) или комбинацию этих препаратов (2D) пациентам, не достигшим полной или частичной ремиссии при терапии ИКН и кортикостероидами;
  - не рекомендуем использовать циклофосфамид у детей с СРНС (2В).
4. При рецидиве НС после достижения полной ремиссии предлагаем возобновить терапию с использованием одной из следующих схем (2С):
  - кортикостероиды внутрь (2D);
  - дальнейший прием иммуносупрессивного препарата, который ранее был эффективен (2D);
  - назначение больному альтернативного иммуносупрессивного препарата с целью уменьшения кумулятивной токсичности (2D).

### Предпосылки

Для снижения риска формирования почечной недостаточности у пациентов с персистирующим НС, резистентным к действию кортикостероидов, целесообразно использовать альтернативные методы лечения. Установлено, что циклоспорин и кортикостероиды, помимо иммуномодулирующего эффекта, оказывают непосредственное влияние на цитоскелет подоцита.

### Обоснование

- Циклоспорин вызывает полную или частичную ремиссию у большинства детей с СРНС (средняя степень доказательности).
- Такролимус оказывает сходное воздействие на протеинурию, а также может способствовать повышению комплаенса за счет снижения риска развития гипертрихоза

Таблица 1. Исследования, посвященные изучению эффективности ИКН при СРНС

Исследование	N	Препарат	Контроль	Длительность лечения, мес	Ремиссия: полная или частичная	Относительный риск ремиссии	Заключение
Lieberman, 1996	24	ЦС	Плацебо	6	12 (100%) против 2 (17%)	5,48 (1,95-15,44)	Ремиссия ЦС>плацебо
Ponticelli, 1993	17*	ЦС	Симптоматическая терапия	12**	6 (60%) против 0 (0%)	9,45 (0,62-1,51)	Ремиссия ЦС>контроля
Garin, 1988	8	ЦС	Нет	2	0 (0%) против 0 (0%)	0 (0,0-0,0)	Не обнаружено значимых различий
Choudhry, 2009	41	Такролимус + преднизон	ЦС + преднизон	12	18 (86%) против 15 (75%)	1,14 (0,84-1,55)	Не обнаружено значимых различий
Gipson, 2011	138	ЦС	Мофетила микофенолат + дексаметазон	12	33 (45,8%) против 22 (33%)	1,35 (0,90-2,10)	Не обнаружено значимых различий

Примечание: ЦС — циклоспорин.

\* Дети.

\*\* 6 мес приема полной дозы с дальнейшим снижением на 25% каждые 2 мес.

и гиперплазии десен по сравнению с циклоспорином (низкая степень доказательности).

– Терапия блокаторами ренин-ангиотензиновой системы (РАС) ассоциируется с уменьшением выраженности протеинурии (средняя степень доказательности).

– Риск формирования почечной недостаточности значительно выше у пациентов, не достигших частичной или полной ремиссии на фоне любой моно- или комбинированной терапии.

### Терапия ИКН

Аспекты применения циклоспорина в лечении СРНС изучены наиболее широко. Так, в 3 исследованиях, в которых приняли участие 49 пациентов (26 был назначен циклоспорин, 23 – плацебо или контрольная терапия), у больных, получавших циклоспорин на протяжении 6 мес, были зарегистрированы случаи как полной, так и частичной ремиссии (31 и 38% соответственно). Кроме того, суммарная частота достижения пациентами ремиссии на фоне приема циклоспорина также была более высокой в сравнении с больными контрольных групп (69 против 0-16% соответственно). В одном из исследований эффективность циклоспорина (n=72) сравнивалась с таковой мофетила микофенолата в комбинации с высокими дозами дексаметазона внутрь (n=66) у взрослых и детей. Согласно полученным результатам лечение циклоспорином на протяжении 12 мес способствовало наступлению полной ремиссии у 19,4% пациентов и частичной ремиссии – у 26,4%.

Проведенные исследования показали, что больные с НС, у которых обнаруживаются мутации подоцина, реже достигают ремиссии (полной и частичной). Тем не менее считается, что пробная терапия ИКН может индуцировать по меньшей мере частичную ремиссию даже в этой когорте больных. В ходе сравнения эффективности воздействия такролимуса и циклоспорина на протеинурию значимые различия не выявлены. Кроме того, указанные препараты были сопоставимы по частоте развития нефротоксичности, артериальной гипертензии и сахарного диабета. Различия были обнаружены только в отношении частоты возникновения таких побочных эффектов, как гипертрихоз (95 по сравнению с 0%, p<0,001) и гиперплазия десен (60 по сравнению с 5%, p<0,001) для циклоспорина и такролимуса соответственно, применение которых потенциально может значительно ухудшить комплайнс.

Оптимальная длительность терапии ИКН не установлена. В ходе проведенных исследований у детей назначались 6- и 12-месячные курсы лечения препаратами данной группы. При этом уменьшение выраженности протеинурии было зафиксировано на 4,4±1,8 нед, а медиана до развития полной или частичной ремиссии была достигнута на 8-й и 12-й неделе соответственно. После завершения терапии частота рецидивов у пациентов, ответивших на лечение ИКН, составляла 70%. Несмотря на то что увеличение длительности лечения (более 12 мес) с целью предупреждения развития рецидивов в настоящее время является рутинной практикой, влияние подобного подхода на риск рецидивирования, формирования нефротоксичности, а также на состояние функции почек в отдаленном периоде не установлено. Мониторинг концентрации лекарственных средств применяется достаточно широко, однако оптимальные уровни для больных СРНС по-прежнему не известны.

Также отсутствует информация о влиянии на эффективность монотерапии циклоспорином добавления низких доз преднизона, в связи с чем необходимость включения в схему терапии ИКН кортикостероидов при СРНС не доказана. В таких ситуациях низкие дозы гормонов могут быть рекомендованы к применению в режимах, использованных в большинстве клинических исследований. При этом доза кортикостероидов должна постепенно снижаться вплоть до минимального уровня, способного поддерживать ремиссию.

Влияние подоцитповреждающих генетических полиморфизмов на результаты иммуномодулирующей терапии было показано в ходе малых когортных исследований у пациентов с генетически обусловленным СРНС, частота ответа на терапию в которых достигала 7-80%.

### Блокаторы РАС

С целью уменьшения протеинурии при СРНС в дополнение к терапии ИКН рекомендуется назначать блокаторы РАС. В двух исследованиях было продемонстрировано дозозависимое уменьшение протеинурии на фоне использования ИАПФ (эналаприла и фозиноприла) – на 33 и 52% при использовании эналаприла в дозах 0,2 и 0,6 мг/кг соответственно. В свою очередь ретроспективные когортные исследования показали, что риск развития почечной недостаточности значительно выше среди взрослых и детей с ФСГС, у которых не удалось достичь частичной или полной ремиссии протеинурии. На сегодняшний день опубликованы результаты всего 2 исследований, подтверждающих эффективность комбинации циклоспорина и блокаторов РАС при СРНС.

**Таблица 2. Частота наступления ремиссии в контрольных группах, леченных кортикостероидами в рандомизированных исследованиях СРНС**

Исследование	Лечение	Ремиссии	Количество ремиссий	Всего больных, n	Ответ, %
ISKDC 1974 Tarhish 1996	Преднизон	Полная	6	13	46,2
		Полная или частичная	12	21	57,1
Ответ на преднизон		Полная или частичная	18	34	52,9
Lieberman, 1996 Ponticelli, 1993	Плацебо Без назначения стероидов	Частичная	2	12	16,7
		Полная или частичная	0	7	0
Garin, 1988	Плацебо	Полная	0	4	0
Не получен ответ на преднизон		Полная или частичная	2	23	8,7

**Таблица 3. Терапия цитостатиками при СРНС**

Исследование	N	Вмешательство	Контроль	Ремиссия полная или частичная	Относительный риск ремиссии	Выводы
ISKDC, 1974	31	Циклофосфамид внутрь + преднизон 3 мес	Преднизон 3 мес	10 (56%) против 6 (46%)	1,20 (0,59-2,47)	Не сделаны
Tarhish, 1996	53	Циклофосфамид внутрь 3 мес + преднизон 12 мес (через день)	Преднизон 12 мес (через день)	16 (50%) против 12 (57%)	0,88 (0,53-1,45)	Не сделаны

### Альтернативные применению ИКН методы лечения

#### Высокие дозы кортикостероидов

Считается, что более длительные курсы кортикостероидов (внутри или внутривенно), назначаемые после традиционных стартовых режимов гормональной терапии, могут увеличивать вероятность наступления ремиссии (низкая степень доказательности). В одном из наблюдений детям с СРНС, выражающимся в отсутствии ответа заболевания на терапию преднизолоном (ежедневный прием кортикостероида на протяжении 4 нед, а затем еще 4 нед в альтернирующем режиме), были назначены 6 доз кортикостероидов внутривенно (метилпреднизолон или дексаметазон) в сочетании с преднизолоном внутрь. Эффективность терапии оценивалась к концу 2-й недели лечения в указанном режиме. Учитывая то, что в данном наблюдении меньшинство рандомизированных для приема метилпреднизолона пациентов действительно получали этот препарат, качество исследования было оценено как низкое. Остальным больным был назначен дексаметазон. В ходе анализа результатов установлено, что на фоне пульс-терапии кортикостероидами наступили 34% полных и 13% частичных ремиссий, без значимых различий между группами метилпреднизолона и дексаметазона. Частота наступления ремиссии вследствие применения низких доз кортикостероидов (табл. 2) указывает на то, что более 53% пациентов с СРНС достигают этого состояния на фоне пролонгированной стероидной терапии, а у 0-17% больных (в среднем 8%) ремиссия наступает без дополнительного применения гормонов.

#### Мофетила микофенолат

Сравнению эффективности приема внутрь мофетила микофенолата в сочетании с дексаметазоном и циклоспорином было посвящено всего одно клиническое исследование. В этой работе суммарная частота достижения ремиссии (полной и частичной) пациентами, которые получали мофетила микофенолат на протяжении 12 мес, составила 33%. Значимых различий между группами наблюдения не обнаружено. Схожие результаты получены в ходе исследований, в которых дети с СРНС получали мофетила микофенолат на протяжении 6 мес: частота наступления полной ремиссии достигала 23-62%, частичной ремиссии – 25-37%, а ее отсутствия – 8-40%.

#### Цитостатические препараты

Накопленные к настоящему времени данные указывают на то, что цитостатические препараты не следует использовать у детей с СРНС (средняя степень доказательности). Данная концепция базируется на результатах 2 клинических исследований, продемонстрировавших отсутствие преимуществ включения этих препаратов в схему терапии на основе преднизона. В частности, в исследовании ISKDC не было получено значимых различий в частоте достижения больными полной ремиссии на фоне лечения циклофосфамидом в комбинации с кортикостероидами по сравнению с монотерапией кортикостероидами. Полная ремиссия была констатирована у 10 из 18 пациентов в группе комбинированной терапии и у 6 из 13 больных в группе монотерапии и ассоциировалась с более высокой частотой развития побочных эффектов при комбинированном лечении. Несмотря на неточности, которые могли повлиять на оценку риска, относительный риск и доверительный интервал оказались близки к 1. В наблюдении Tarhish, в котором эффективность циклофосфамида в сочетании с кортикостероидами сравнивалась с таковой монотерапии кортикостероидами, также не было получено данных о преимуществах добавления к терапии циклофосфамида: ремиссии достигли 16 из 32 больных, получающих комбинированную терапию, и 12 из 21 – монотерапию. Кроме того, было проведено дополнительное рандомизированное исследование, в котором эффективность циклофосфамида (n=17) сравнивалась с таковой циклоспорина (n=15). Испытание было прервано на 12-й неделе в связи с обнаружением значимых различий в кумулятивной частоте достижения ремиссии между пациентами из групп циклоспорина и циклофосфамида (60 и 17% соответственно).

#### Ритуксимаб

На сегодняшний день ритуксимаб не может быть рекомендован в качестве альтернативного варианта терапии СРНС в связи с отсутствием доказательной базы относительно его применения, а также риском развития серьезных побочных эффектов, которые могут длительно персистировать после прекращения лечения. Перспективная польза от использования этого средства должна быть оценена в ходе проспективных рандомизированных исследований.

#### Рецидивирующее течение

В лечении больных, у которых развился рецидив НС после периода ремиссии, рекомендуем повторно использовать ранее эффективную схему иммуносупрессивной терапии. Это связано с тем, что неконтролируемое течение СРНС, вероятнее всего, приведет к развитию осложнений самого персистирующего нефротического статуса, а также обусловит высокий риск формирования почечной недостаточности. На сегодняшний день доказательства в пользу преимуществ того или иного метода терапии не получены. Рассматриваются варианты, предусматривающие использование кортикостероидов внутрь, повторные курсы лечения ранее эффективным иммуносупрессивным препаратом или альтернативным иммуносупрессивным агентом, с целью предупреждения развития потенциальной токсичности. Значимость оценки соотношения риск/польза возрастает при каждом последующем рецидиве заболевания.

#### Рекомендации по проведению исследований

- Должны быть проведены рандомизированные клинические исследования, посвященные сравнению эффективности ИКН и альтернативных иммуносупрессивных и не-иммуносупрессивных препаратов.
- Необходимо исследовать различные схемы терапии для пациентов с НС, ассоциированным с генетическими мутациями.
- Необходимы клинические исследования, направленные на изучение эффективности ритуксимаба при СРНС.

Сокращенный перевод с англ. **Антон Пройдака**

Полная версия руководства доступна на английском языке по адресу: <http://kdigo.org/home/glomerulonephritis-gn/>