

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
Державна установа
«Інститут нефрології Національної академії медичних наук України»

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

ЛІКСУНОВА ЛЮДМИЛА ОЛЕКСАНДРІВНА

**ПЕРВИННИЙ ФОКАЛЬНИЙ СЕГМЕНТАРНИЙ ГЛОМЕРУЛЯРНИЙ
СКЛЕРОЗ: КЛІНІЧНА, ЛАБОРАТОРНА, МОРФОЛОГІЧНА
ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ**

14.01.37 – нефрологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

Науковий керівник - доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України **Колесник Микола Олексійович**, ДУ «Інститут нефрології НАМН України», директор.

Офіційні опоненти - доктор медичних наук, професор **Мойсеєнко Валентина Олексіївна**, Національний медичний університет ім. акад. О. О. Богомольця, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб №2, професор кафедри.

доктор медичних наук, професор **Лапчинська Інна Ігорівна**, «GlaxoSmithKline», медичний радник.

Захист дисертації відбудеться «_27_»жовтня 2016р. о 10 год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.565.01 при Державній установі «Інститут нефрології НАМН України» за адресою: 04053 м. Київ, вул. В.Винниченка, 9^а

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Державної установи «Інститут нефрології НАМН України» за адресою: 04053 м. Київ, вул. В.Винниченка, 9^а

Автореферат розісланий «_26_»_вересня_2016р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук,
старший науковий співробітник _____

М.Б.Величко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Згідно даних національного реєстру хворих на ХХН за 2014 р. поширеність хронічної хвороби нирок складає 979,2 на 100 тис. населення, а хронічний гломерулонефрит (ХГН) був третьою її причиною після хронічного пієлонефриту та діабетичної нефропатії (Колесник М.О. і співавт., 2015).

Первинний фокальний сегментарний гломерулярний склероз (ФСГС) – форма ХГН, який є причиною нефротичного синдрому у 35% дорослих (Barisony L, 1994). Частота його невинно зростає, збільшившись за останні 20 років майже у 3 рази (Naas, 1995). П'ята частина таких хворих має високий ризик прогресування до ХХН V стадії (Thomas DB, 2009).

Перебіг захворювання, за даними літератури, супроводжується нефротичним рівнем протеїнурії у 60-75%, гіпертензією у 45-65%, мікроскопічною гематурією з різним ступенем протеїнурії у 30-50%, порушенням функції нирок в дебюті захворювання у 25-50% хворих (Rydel JJ et al., 1995; Cattran DC et al., 1998; Pochariyal S et al., 2003; Chan MJ et al., 2004; Crook ED et al., 2005).

Основними чинниками прогресування ФСГС є рівень ШКФ на момент встановлення діагнозу, рівень протеїнурії, артеріальна гіпертензія, вік, стать, раса, гіперліпідемія та відповідь на ініціальне лікування гломерулонефриту (Deegens JK et al., 2008; Pontichelli C. et al., 2009).

У дослідженнях останнього десятиліття продемонстрована морфологічна гетерогенність ФСГС; його морфологічні варіанти мають різний прогноз та потребують диференційованого підходу до вибору лікування (Reenke H. et al., 1989; Shwarz M et al., 1999; D'agatti V., 2003, Charg J, 1970; Klahr S., 2003).

Оскільки спонтанні ремісії виникають рідко то ефективне лікування зменшує вірогідність розвитку термінальної хронічної ниркової недостатності в декілька десятків разів порівнянно з неефективною терапією (Chan MJ et al., 2004; Kobert S et al., 2002; Shwarz M et al., 1999).

Відповідно до рекомендацій KDIGO для лікування пацієнтів з ФСГС можуть застосовуватись ГК, ЦФ, ЦС або ММФ як монотерапія або ж комбінація згаданих лікарських засобів. Разом з тим існуючі рекомендації не визначають лікувальні підходи до терапії хворих з різними варіантами ФСГС. Більше того, запропоновані лікувальні підходи темп прогресування ХХН не сповільнюють у 30% хворих (Stirling C. 2005). Таким чином, актуальність дослідження визначається необхідністю підвищення ефективності лікування пацієнтів з ФСГС на основі вивчення клінічних, лабораторних та морфологічних особливостей хвороби та визначення показань до диференційованої терапії таких хворих.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є частиною планової НДР Державної установи «Інститут нефрології НАМН України» «Визначити морфо-фенотипічні характеристики хворих на хронічний гломерулонефрит з нефротичним синдромом та їх асоціацій з варіантами змін цитокінової ланки імунітету» (№ держреєстрації:0110U002016).

Мета і задачі дослідження. На основі вивчення клінічних, лабораторних, морфологічних особливостей варіантів первинного ФСГС у хворих на гломерулонефрит з НС визначити показання до диференційованого лікування хворих та підвищити його ефективність.

Поставлена мета передбачає вирішення наступних завдань:

1. Визначити частоту морфологічних варіантів первинного ФСГС з НС;
2. Вивчити клінічні, лабораторні та морфологічні особливості пацієнтів з варіантами первинного ФСГС;
3. Оцінити результати фази індукції ремісії у пацієнтів з різними морфологічними варіантами первинного ФСГС;
4. Проаналізувати результати підтримуючої фази хворих на гломерулонефрит залежно від варіантів первинного ФСГС;
5. Визначити структуру та частоту побічної дії застосованого лікування;
6. Запропонувати показання до диференційованого лікування хворих на гломерулонефрит з морфологічними варіантами ФСГС.

Об'єкт дослідження: хворі на первинний ФСГС з нефротичним синдромом.

Предмет дослідження: перебіг захворювання (ремісія, рецидивування), імунотропне лікування (глюкокортикоїди, циклофосфан, циклоспорин, мікофенолату мофетил), прогнозування ефективності терапії, побічні реакції застосованого лікування.

Методи дослідження: Клінічні: аналіз скарг, анамнез життя та хвороби, об'єктивні данні; лабораторні: загальний аналіз крові (гемоглобін, еритроцити, лейкоцити з формулою, ШОЕ), біохімічне дослідження крові (загальний білок, альбумін, сечовина, креатинін, аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, білірубін, холестерин), коагулограма, концентрація електролітів; інструментальні: електрокардіографія, ехокардіографія, ультразвукове дослідження нирок, визначення артеріального тиску; морфологічні: світлова, імунофлюорисцентна мікроскопія; статистичні: параметричні, непараметричні.

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше встановлено:

частоту морфологічних варіантів первинного ФСГС з НС: «NOS» -57,8%, «tip» -36,7%, колапсуючий варіант - 3,3%, перихілярний - 1,1% та клітинний - 1,1%;

частоту артеріальної гіпертензії залежно від варіанту ФСГС: «NOS» у 71,2% хворих, «tip» - 30,3% пацієнтів;

виражений сегментарний склероз (15,4%), півмісяці (13,5%) та артеріологіаліноз (50%) виявлявся достовірно частіше у разі варіанту «NOS»; разом з тим варіант «tip» характеризувався достовірним переважанням мінімального склерозу/адгезії клубочків (69,7%) та проявів мінімальної дистрофії каналців (94%);

кореляцію ШКФ та мезангіальної гіперклітинності ($S-R=-0,99$; $p=0,005$), відсотку сегментарного склерозу ($S-R=-0,99$; $p=0,002$), відсотку глобального склерозу ($S-R=-0,97$; $p=0,008$), вогнищевої запальної макрофагальної інфільтрації ($S-R=-0,99$; $p=0,01$), артеріо/артеріолосклерозу ($S-R=-0,3$; $p=0,02$); відсотку сегментарного склерозу ($S-R=0,4$; $p=0,02$), дистрофії каналців ($S-R=0,4$; $p=0,02$) з тривалістю захворювання у разі варіанту «NOS»;

відсотку сегментарного склерозу ($S-R=0,65$; $p=0,006$), тубулярної атрофії ($S-R=0,65$; $p=0,01$), вогнищевої запальної інфільтрації ($S-R=0,53$; $p=0,04$) з рівнем тривалості захворювання за умови варіанту «tip»;

застосування пульс-доз циклофосфану призводить до КЛР у 50% пацієнтів за умови варіанту «NOS» та у 71,4% пацієнтів з варіантом «tip».

у разі використання циклоспорину ефективність лікування складає 30,8% за наявності варіанту «NOS» та 57,1% за наявності варіанту «tip» ФСГС;

частота ремісії при застосуванні ММФ - 21,4% у пацієнтів з варіантом «NOS», та у 50% з варіантом «tip».

Набуло подальшого розвитку положення про необхідність встановлення морфологічних варіантів первинного ФСГС з НС для визначення диференційованих підходів до лікування.

Практичне значення одержаних результатів.

Обґрунтована доцільність визначення клінічних, лабораторних, морфологічних характеристик варіантів первинного ФСГС.

Встановлено, що використання пульс-доз ЦФ в комбінації з глюкокортикоїдами або без них у фазі індукції ремісії підвищує ефективність лікування в 2,7 раз.

Запропоновано диференційований підхід до лікування, який враховує морфологічний варіант первинного ФСГС, його клінічні та морфологічні особливості.

Результати дослідження впроваджені в клінічну практику нефрологічних відділень Чернігівської, Київської, Миколаївської, Житомирської, Вінницької обласних лікарень, Київського міського науково-практичного центру нефрології та гемодіалізу КМКЛ №3.

Особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота виконана на базі Державної установи «Інститут нефрології Національної Академії медичних наук України». В процесі виконання дисертаційної роботи особисто пошукувачем проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз даних літератури, підбір, обстеження, лікування та моніторинг клінічних проявів у кожного з досліджуваних пацієнтів. Автором сформована та статистично опрацьована база даних, проведений аналіз отриманих результатів, сформульовано основні положення дисертації, висновки та практичні рекомендації, здійснено впровадження отриманих результатів у практичну діяльність. Автором самостійно оформлена дисертаційна робота та автореферат, здійснена підготовка публікацій до друку та матеріалів для доповідей. В публікаціях які виконані зі співавторами автор забезпечив підбір та обстеження пацієнтів, проводив статистичну обробку проведених результатів, а також приймав участь у оформленні статей. У публікаціях, що видані у співавторстві здобувачем проведені дослідження, статистична обробка та аналіз отриманих даних.

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертації оприлюднені на національних та міжнародних науково - практичних конференціях: III з'їзд нефрологів України, 15-16 жовтня 2009 р., м. Луганськ; науково-практична конференція молодих вчених, 26 листопада 2009 р., м. Харків; міжнародна науково-практична конференція «Досягнення в нефрології, діалізі та трансплантації нирки», 29 вересня – 1 жовтня, 2011, Одеса; II конгрес нефрологів нових незалежних держав, 25-27 квітня 2012 р., Алмати,

Казахстан; науково-практична конференція «Актуальні питання нефрології», 5-6 квітня 2012р., м. Ялта;

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць, зокрема 4 роботи (2 одноособно) опубліковано в спеціалізованих виданнях, визнаних ДАК МОН України. Запатентовано винахід, видано методичні рекомендації для лікарів та інформаційний лист.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація викладена на 135 сторінках друкованого тексту, складається із вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», 2 розділів власних досліджень, обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел. Робота ілюстрована 28 таблицями і 14 рисунками. Список використаних джерел містить 129 наукових робіт з них 10 - кирилицею та 119 – латиною.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи. До дослідження були залучені 90 хворих з різними варіантами первинного ФСГС, НС, серед яких 50 (55,6%) чоловіків та 40(44,4%) жінок віком від 18 до 70 років (медіана 40 років, інтерквартильний розмах від 23 до 53 років), які лікувались у клініці ДУ «Інститут нефрології НАМН України». Критеріями включення були ХХН I-III ст., морфологічно верифікований первинний ФСГС з НС., згода на участь у дослідженні. При виконанні роботи дотримані правила безпеки пацієнта, морально-етичні норми відповідно до положень GCP.

Стадія ХХН визначалась згідно класифікації прийнятої II національним з'їздом нефрологів України (2005р.).

Для морфологічної діагностики використовувалась світлова та імунофлюорисцентна мікроскопія. Морфологічний діагноз формулювався згідно «Морфологічної класифікації хвороб нирок для нефрологічної практики», прийнятої III національним з'їздом нефрологів України (2009 р.) та Колумбійської класифікації (D'Agatti, 2004). Аналізували морфологічну картину варіантів ФСГС оцінюючи гломерулярні (наявність мезангіальної гіперклітинності, ендочаплярної гіперклітинності, сегментарного склерозу та/або адгезії, клітинних/фіброклітинних півмісяців, відсоток клубочків з глобальним склерозом), тубулоінтерстиційні (наявність тубулярної дистрофії, субатрофії, атрофії, інтерстиціального склерозу, інфільтрації, фіброзу), та судинні зміни (наявність артеріоартеріологіалінозу, артеріоло склерозу).

Лікування хворих на ФСГС з НС здійснювали відповідно до рекомендацій KDIGO (Kidney disease: Improving global outcomes), 2012 р. Для індукції ремісії застосовували преднізолон в дозі 1 мг/кг/добу впродовж 4-16 тижнів з наступним зниженням дози. У разі відсутності зниження протеїнурії до субнефротичного рівня між 12-16 тиж. лікування пацієнта вважали стероїдорезистентним.

За наявності протипоказань до призначення ГК, рецидивах нефротичного синдрому, стероїдорезистентності, розвитку стероїдпов'язаних побічних ефектів хворим призначали пульс-терапію ЦФ 0,5-0,75 г/м² (залежно від ШКФ) щомісяця протягом 6 міс з наступним переходом на підтримуючу дозу кожні 3 міс №3 з/без ГК 0,15 мг/кг/д або ЦФ внутрішньо 2 мг/кг/д впродовж 8 тижнів з/без ГК 0,15

мг/кг/д, або ЦС 3-5 мг/кг ваги 4-12 міс з/без ГК 0,15 мг/кг/д, чи ММФ 2г/д впродовж 1-2 років в комбінації з низькими дозами преднізолону 0,15 мг/кг або без нього.

Лікування визначалось ефективним за умови досягнення ПКЛР, якщо добова протеїнурія знижувалась <200 мг/д, ЧКЛР за умови зниження протеїнурії <3,5 г/д або на $\geq 50\%$ від вихідної, але <3,5 г/д. Погіршення – збереження НС, прогресивне зниження ШКФ. Рецидив – підвищення рівня протеїнурії до нефротичного на будь-якому етапі лікування (ранній) чи після його відміни (пізній). Стероїдозалежність – будь-яке підвищення протеїнурії на фоні зниження дози преднізолону.

Отримані дані, залежно від варіанту розподілу величин, були оцінені методами непараметричної або параметричної статистики. В процесі аналізу даних застосовували методи описової статистики, t-критерій Стьюдента, однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA), U-тест Манна-Уїтні, тест Краскела-Уоліса, критерій згоди χ^2 Пірсона, коефіцієнт кореляції Пірсона, Спірмена, покроковий множинний лінійний регресійний аналіз, метод Kaplan-Meier, F-критерій Кокса. Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням комп'ютерних програм Microsoft Excel та Statistica 6.0 for Windows.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати наших досліджень показали, що переважають пацієнти з ХХН II ст. та ХХН III ст. - 42,2% та 38,9% відповідно. ХХН I ст. була встановлена лише у 18,9% хворих.

Хворі, включені у дослідження мали НС з різним рівнем добової протеїнурії. У 76 (84,4%) пацієнтів добова втрата білку не перевищувала 10 г/добу, а у 14 (15,6%) - ≥ 10 г/добу.

Рівень холестерину $\geq 6,5$ ммоль/л виявлено у 78 (86,7%) хворих; 5,2-6,5 ммоль/л виявлено у 7 (7,8%) осіб, <5,2 ммоль/л у 5 (5,5%) пацієнтів.

Артеріальну гіпертензію виявлено у 63,3%. Переважали пацієнти з АГ I ст. (53,9% серед пацієнтів з АГ), АГ II ст. визначена у 19 (36,5%), III ст. у 5 (9,6%) пацієнтів.

Встановлена структура морфологічних варіантів ФСГС: «NOS» 57,8%, «tip» 36,7%, колапсуючий 3,3%, клітинний 1,1% та перихілярний 1,1%.

З метою визначення можливих відмінностей між морфологічними варіантами нами була проведена оцінка різниці клінічних та лабораторних показників в групі пацієнтів найбільш частих варіантів ФСГС («NOS» і «tip»), та встановлено, що різниці між порівнюваними групами немає окрім відсотку артеріальної гіпертензії, який був значно вищим у групі пацієнтів з варіантом «NOS» ФСГС (71,2% та 30,3% відповідно, $p=0,0004$ (χ^2)).

Порівнюючи морфологічні особливості варіанту «NOS» та «tip» ФСГС встановлено, що за наявності варіанту «NOS» переважають: виражений сегментарний склероз (15,4% проти 0%; $p=0,02$), наявність півмісяців (13,5% проти 0%; $p=0,02$) та артеріологіаліноз (50% проти 18,2%; $p=0,004$). Для варіанту «tip» характерні наявність мінімального гломерулосклерозу – 78,8% проти 57,7% ($p=0,04$), мінімальна дистрофія каналців (94% проти 75%; $p=0,02$)

Мінімальні гломерулярні зміни спостерігали у 21 (40,4%) пацієнта з варіантом «NOS» та 23 (69,7%) пацієнтів з варіантом «tip», помірні гломерулярні зміни переважали у пацієнтів з варіантом «NOS», 22 (42,3%) проти 10 (30,3%), виражені гломерулярні зміни визначались лише у хворих з варіантом «NOS» ФСГС

(9 хворих; 17,3%). Такі відмінності між морфологічними варіантами ФСГС виявилась статистично значимими ($U=369$; $Z=2,1$; $p=0,018$). Дані представлені на рис. 1.

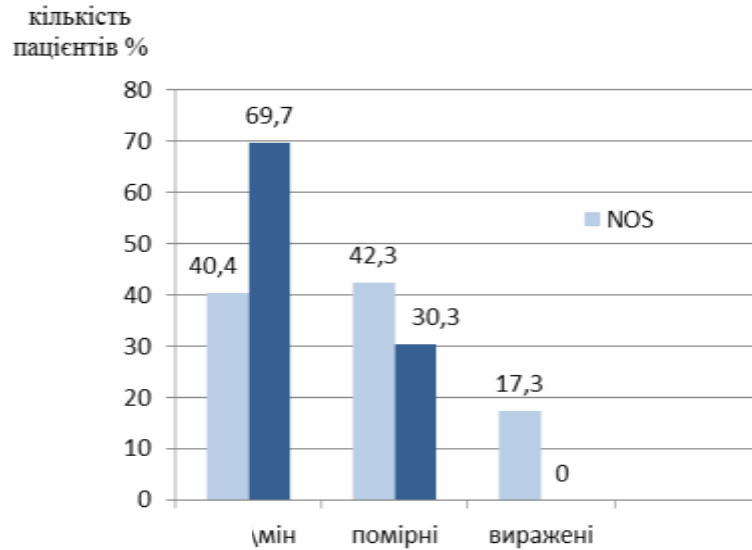


Рисунок 1. Частота гломерулярних змін у хворих з NOS та «tip» варіантами ФСГС.

Мінімальні тубулоінтерстиційні зміни були присутні у 78,8% пацієнтів з «tip» варіантом ФСГС, в той час як у пацієнтів з варіантом «NOS» такі зміни виявлялись у 24 (46,2%). Навпроти, помірні тубулоінтерстиційні зміни переважали у 20 (38,4%) пацієнтів з варіантом «NOS», у пацієнтів з варіантом «tip» вони визначались у 7 (21,2%) пацієнтів (рис.2).

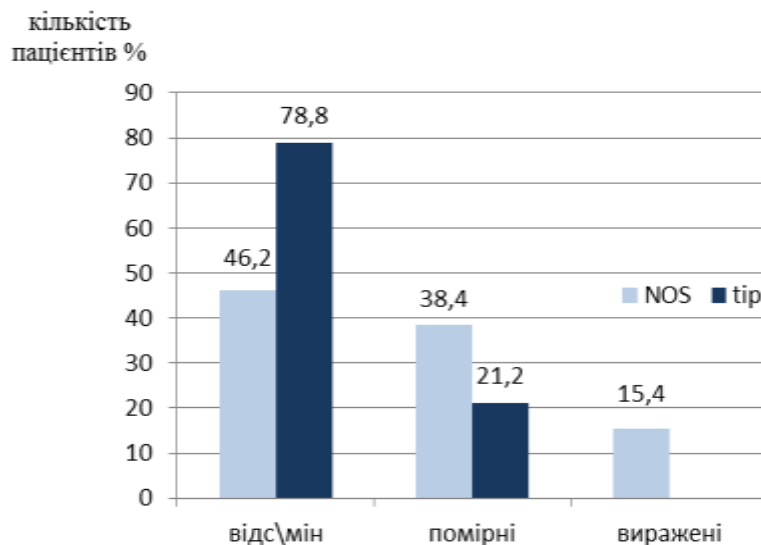


Рисунок 2. Частота тубулоінтерстиційних змін у хворих з NOS та «tip» варіантами ФСГС.

Виразені тубулоінтерстиційні пошкодження у 8 (15,4%) пацієнтів з варіантом «NOS», у пацієнтів з варіантом «tip» ФСГС таких змін не виявлено. Різниця виявлених тубулоінтерстиційних змін виявилась статистично значимою ($U=360$; $Z=2,2$; $p=0,02$). Мінімальні судинні зміни виявлені у 31 (93,9%) пацієнта з варіантом «tip» та у 45 (86,5%) пацієнтів з варіантом «NOS». Однак, помірні судинні зміни виявлено у 13,5% хворих з варіантом «NOS», що вдвічі частіше, порівняно з пацієнтами варіанту «tip» (6,1%). Звертає на себе увагу те, що виражених судинних змін в жодному з випадків не виявлено (рис.3). Різниця виявлених судинних змін між групами пацієнтів з різними морфологічними варіантами ФСГС є статистично не достовірною ($U=176$; $Z=-0,5$; $p=0,6$ за методом Мана-Уїтні).

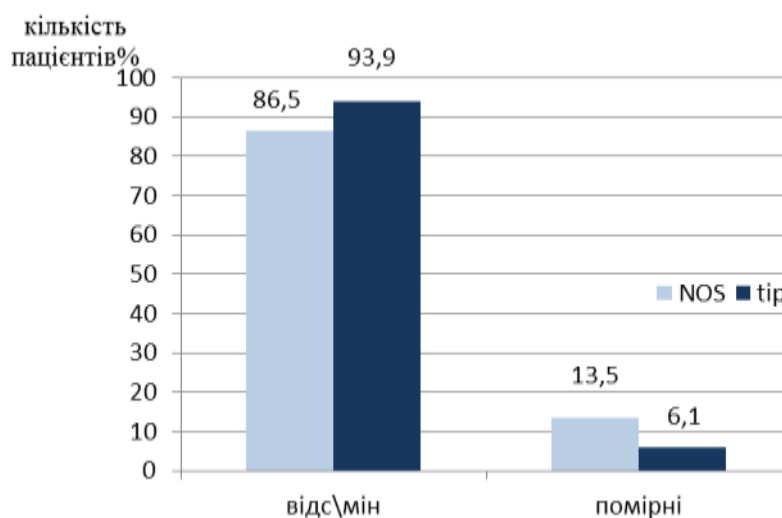


Рисунок 3. Частота судинних змін у хворих з NOS та «tip» варіантами ФСГС.

Проведення кореляційного аналізу виявило зв'язок між ШКФ та такими морфологічними характеристиками як мезангіальна гіперклітинність ($S-R=-0,99$; $p=0,005$), відсоток сегментарного склерозу ($S-R=-0,99$; $p=0,002$), відсоток глобального склерозу ($S-R=-0,97$; $p=0,008$), вогнищевою запальною макрофагальною інфільтрацією ($S-R=-0,99$; $p=0,01$), артеріо/артеріоло склерозом ($S-R=-0,3$; $p=0,02$), тривалістю захворювання та відсотком сегментарного склерозу ($S-R=0,4$; $p=0,02$), дистрофією каналців ($S-R=0,4$; $p=0,02$) за умови варіанту «NOS». Встановлено кореляційний зв'язок між тривалістю захворювання та вираженістю сегментарного склерозу ($S-R =0,65$; $p=0,006$), тубулярною атрофією ($S-R =0,65$, $p=0,01$) та вогнищевою запальною макрофагальною інфільтрацією ($S-R =0,53$, $p<0,05$) за умови варіанту «tip».

У фазі індукції глюкокортикоїди застосовували у 54 пацієнта (таб.1). У 30 (55,6%) пацієнтів цієї групи досягнута ремісія. ПКЛР визначена у 14 (26%), ЧКЛР у 16 (29,6%). Найвища ефективність лікування ГК (75%) у групі пацієнтів 16-29 років, а найнижча (28,6%) в групі пацієнтів 60-74 років ($p=0,04$ за критерієм χ^2).

Результати лікування глюкокортикоїдами хворих на первинний ФСГС, НС

Показники	Кількість спостережень			Показники	Кількість спостережень		
	Загальна	Кількість ремісій			Загальна	Кількість ремісій	
		Абс.	Абс.			%	Абс.
Кількість хворих	54	30	55,6	АГ: немає I ст. II ст	18 23 13	10 15 5	55,5 65,2 38,5
Стать: ж ч	33 21	21 9	63,6 42,8	ГЗ: мінімальні помірні виражені	40 11 3	27 3 0	67,5 27,3 0
Вік, роки: 16-29 30-44 45-59 60-74	20 13 14 7	15 5 8 2	75 38,5 57,1 28,6	ТІЗ: відсутні\ мінімальні помірні виражені	35 9 10	21 5 4	60 55,5 40
ХХН I ст. II ст. III ст.	9 25 20	6 12 12	66,7 48 60	СЗ: відсутні мінімальні помірні	34 16 4	20 10 0	58,8 62,5 0
ДП, г\д : <10 ≥10	43 11	26 4	60,5 36,4	NOS «tip» колапсуючий	33 20 1	15 15 0	45,5 75 0

Не вплинули на результат лікування стать, рівень протеїнурії, АГ та ШКФ. Виявлено, що найвищий показник ремісій був у хворих з мінімальними гломерулярними змінами, найнижчий показник ремісії у пацієнтів з вираженими гломерулярними змінами (67,5% проти 27,3% відповідно, $p=0,04$ за критерієм χ^2). Нами не виявлено суттєвої різниці в досягненні ремісій у пацієнтів з тубулоінтерстиційними та судинними змінами.

При проведенні порівняльного аналізу частоти досягнення ремісії між групами пацієнтів з різними варіантами ФСГС визначено, що пацієнти з варіантом «tip» частіше досягають ремісії в т.ч. ПКЛР ($p=0,01$ та $p=0,03$ за критерієм Фішера). Отримані нами результати узгоджуються з даними літератури згідно яких у 80% стероїдочутливих пацієнтів за даними ниркової біопсії визначався саме варіант «tip» ФСГС (Deegens J., 2008).

Необхідно підкреслити, що більшість хворих – 18 (60%) досягли ремісії протягом перших 4-8 тижнів лікування, при чому 3 (10%) пацієнти на 2-4 тижні лікування, між 8-12 тиж. – у 9 (30%) пацієнтів, після 12 тижня у жодного з пацієнтів, що продовжили лікування преднізолоном, зниження протеїнурії не було, тобто констатовано стероїдорезистентність і лікувальну тактику було змінено. Всі

пацієнти, що досягли ремісії впродовж 4 тиж. лікування мали варіант «tip», з 8-12 тижень - варіант «NOS».

Побічні ефекти від застосування ГК і клінічні прояви захворювання - підвищення протеїнурії, посилення набрякового синдрому, що потребувало відміни лікування спостерігалось у 2 (3,7%) хворих, підвищення глікемії у 1 (1,9%) хворої, розвиток синдрому Кушинга у 25 (46,3%) пацієнтів, психічні порушення у 2 (3,7%) хворих, 2 (3,7%) пацієнти померли внаслідок розвитку нефротичного кризу, загострення herpes zoster у 1 (1,9%) пацієнта, аменорея у 1 (1,9%) жінки, ерозивна гастропатія у 5 (9,3%) пацієнтів, зниження ШКФ у 3(5,6%), гірсутизм у 4 (7,4%) жінок.

Пульс-терапія циклофосфаном в комбінації з низькими дозами ГК (0,15 мг/кг/д) або без них були застосовані у 26 хворих (табл.2). Ефективним лікування було у 53,9% хворих, ПКЛР – у 15,4%, ЧКЛР - у 38,5%. Значно частіше досягали ремісії пацієнти вікової групи 16-29 років (100%) та 45-59 років (77,8%), найгірше відповідали на лікування пацієнти вікової групи 60-74 та 30-44 років (20% та 14,3% відповідно), $p=0,007$ за критерієм χ^2 Пірсона.

Не впливав на частоту досягнення ремісії рівень протеїнурії, АГ та стадія ХХН.

Всі пацієнти з мінімальними гломерулярними змінами мали позитивний ефект лікування, за наявності помірних гломерулярних змін лікування було ефективним у 5 пацієнтів (45,4%) та у 2 (25%) пацієнтів з вираженими змінами клубочків. Різниця між групами виявилась значною ($p=0,02$ за критерієм χ^2 Пірсона). Наявність тубулоінтерстиційних та судинних змін не вплинула на ефективність лікування.

Аналізуючи тривалість лікування до досягнення повної чи часткової ремісії слід відмітити, що у більшості хворих (57,2%) це відбулося до 12 тиж. лікування, до 6 міс. - у 35,7% хворих, після 9 міс. лікування у жодного з пацієнтів зниження протеїнурії, яка могла бути визначена як ЧКЛР чи ПКЛР не було.

Серед пацієнтів з варіантом «NOS» частота досягнення ремісії склала 50% та 71,4% серед пацієнтів з варіантом «tip». Визначено, що частота ПКЛР у пацієнтів з варіантом «tip» значимо більша ніж у пацієнтів з варіантом «NOS» 6,2% та 42,8% відповідно ($p=0,04$). Під час терапії індукції погіршення функції нирок прогресувало у 2 (7,7%) хворих (пацієнти з колапсуючим ФСГС), що потребувало відміни препарату, у 1 (3,8%) пацієнтки з'явилась алопеція, у 1 (3,8%) пацієнта спостерігався геморагічний цистит, що змусило в подальшому застосовувати уромітексан; нудота, яка виникала протягом кількох годин після інфузії ЦФ і не потребувала зниження дози препарату відмічалася у 19 (73%) пацієнтів, аменорея зафіксована у 2 (7,7%) пацієнток.

Результати лікування пульс-дозами ЦФ у хворих на первинний ФСГС, НС

Показник	Кількість спостережень			Показники	Кількість спостережень		
	Загальна на	Кількість ремісій			Загальна	Кількість ремісій	
		Абс.	Абс.			%	Абс.
Кількість хворих	26	14	53,8	АГ: немає I ст. II ст. III ст.	9 5 7 5	7 3 2 2	77,8 60 28,6 40
Стать: ж ч	8 18	5 9	62,5 50	ГЗ: мінімальні помірні виражені	7 11 8	7 5 2	100 45,4 25
Вік, роки: 16-29 30-44 45-59 60-74				ТІЗ: відсутні мінімальні помірні виражені			
	5	5	100		12	7	58,3
	7	1	14,3		8	5	62,5
	9	7	77,8		6	2	33,3
	5	1	20				
ХХН I ст. II ст. III ст.	2 12 12	2 6 6	100 50 50	СЗ: відсутні \мінімальні помірні	19 7	10 4	52,6 57,1
ДП, г\д: <10 ≥10	20 6	11 3	55 50	NOS «тір» колапсуючий клітинний	16 7 2 1	8 5 0 1	50 71,4 0 100

Циклофосфан 2 мг\кг\добу внутрішньо в комбінації з ГК 0,15 мг\кг\д або без них був призначений 20 хворим (табл. 3) Ефективність його застосування склала 60%. ЧКЛР визначена у 10 (50%) пацієнтів, ПКЛР лише у 2 (10%). Розподіл хворих за віком показав, що всі хворі 16-29 років досягли повної або часткової ремісії, тоді як хворі 30-44 років мали позитивний ефект лікування у 55,6%, а 45-59 років тільки у 20%. Різниця в частоті досягнення ремісії між віковими групами виявилась суттєвою ($p=0,02$ за критерієм χ^2 Пірсона).

Окремо було проаналізовано ефективність лікування між групами хворих розподілених за стадіями ХХН, але достовірної різниці між показником досягнення ремісії у хворих з ХХН I, II та III ст. не встановлено. Також не встановлено залежності між ефективністю лікування ЦФ та наявністю артеріальної гіпертензії, гломерулярних, тубулоінтерстиційних та судинних змін.

Результати лікування ЦФ (per os) у хворих на ФСГС, НС

Показники	Кількість спостережень			Показники	Кількість спостережень		
	Загальна	Кількість ремісій			Загальна	Кількість ремісій	
		Абс.	Абс.			%	Абс.
Кількість хворих	20	12	60	АГ: немає I ст. II ст.	6 10 4	5 4 3	83,3 40 75
Стать: ж ч	11 9	7 5	63,6 55,6	ГЗ: мінімальні помірні виражені	10 7 3	7 3 2	70 42,9 66,7
Вік, роки: 16-29 30-44 45-59	6 9 5	6 5 1	100 55,6 20	ТІЗ: відсутні\ мінімальні помірні	13 7	7 5	53,8 71,4
ХХН I ст. II ст. III ст.	4 7 9	5 3 5	100 42,9 55,6	СЗ: відсутні/ мінімальні помірні	15 5	10 2	66,7 40
ДП, г\д: <10 ≥10	6 14	6 6	100 42,9	NOS «tip»	12 8	6 6	50 75

Серед пацієнтів з добовою втратою білка до 10 г\д позитивний ефект лікування був визначений для всіх пацієнтів, тоді як пацієнти, що мали добову протеїнурію ≥ 10 г\д тільки в 46,7% досягли ремісію. Такі відмінності між групами виявились значимими ($p=0,04$ за критерієм χ^2 Фішера).

При розподілі пацієнтів за морфологічними варіантами ФСГС частота досягнення ремісії була наступною: ЧКЛР у 6 (50%) пацієнтів з варіантом «NOS», 4 (50%) пацієнтів з варіантом «tip»; ПКЛР у 2 (25%) пацієнта з варіантом «tip». І хоча частота досягнення ПКЛР вища в групі пацієнтів з варіантом «tip» (25% порівняно з 0%), однак достовірної різниці не встановлено ($p=0,08(\chi^2)$).

Серед пацієнтів яким призначено циклоспорин показник досягнення ремісії склав 38,1% (ЧКЛР–28,6%, ПКЛР-9,5%). Дані представлені в табл.4. За даними різних авторів ефективність лікування у таких хворих становить близько 20%-30% (Burgess E., 1999). Отримані нами дані по використанню циклоспорина знаходяться у відповідності з даними літератури.

При порівнянні частоти досягнення ремісії між чоловіками та жінками істотних відмінностей не виявлено, однак, при розподілі за віковим групами виявилось, що у пацієнтів групи 16-29 років призначення циклоспорину є більш ефективнішим проти пацієнтів інших вікових груп ($p=0,03(\chi^2)$).

Результати лікування ЦС у хворих на ФСГС, НС

Показники	Кількість спостережень			Показники	Кількість спостережень		
	Загальна	Кількість ремісій			Загальна	Кількість ремісій	
		Абс.	Абс.			%	Абс.
Кількість хворих	21	8	38,1	АГ: немає I ст.	15 6	6 2	40 33,3
Стать: ж ч	8 13	3 5	37,5 38,4	ГЗ: мінімальні помірні	10 11	3 5	30 45,4
Вік, роки: 16-29 30-44 45-59	6 8 7	5 2 1	83,3 25 14,3	ТІЗ: відсутні\ мінімальні помірні	15 6	6 2	40 33,3
ХХН I ст. II ст. III ст.	1 9 11	1 4 3	100 44,4 27,2	СЗ: відсутні\ мінімальні помірні	5 11	3 5	60 45,5
ДП, г\д: <10 ≥10	19 2	6 2	31,6 100	NOS «tip» колапсуючий	13 7 1	4 4 0	30 57,1 0

Серед пацієнтів з різними стадіями ХХН хоча і спостерігається тенденція до зменшення частоти ремісії зі збільшенням ступеня ХХН, однак різниця є недостовірною ($p > 0,05(\chi^2)$).

Не простежувалась залежність позитивного результату лікування від ступеня вираженості добової протеїнурії, рівня артеріального тиску та різного ступеня вираженості морфологічних змін, варіанту ФСГС.

Впродовж досліджуваного періоду ПКЛР досягло 2 хворих («NOS» віріант ФСГС), ЧКЛР – 6 хворих (2 пацієнти з варіантом «NOS»; 4 пацієнти з варіантом «tip»).

У 2 (9,5%) хворих відмічалось підвищення сироваткового креатиніну, що змусило припинити лікування, гіперплазія ясен діагностована у 2 (9,5%) пацієнтів, аменорея у 1(4,8%) пацієнтки.

Серед 19 пацієнтів яким призначався ММФ у 31,6% відзначено позитивний ефект лікування, однак ремісія була лише частковою (табл.5). Резистентними виявилось 13 пацієнтів. 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 (Cattran DC., 2004; Jha V., 2008).

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, протипоказання до циклоспорину, рецидиви і неефективність лікування ЦФ, а тому і частота ремісії була нижчою порівняно з іншими групами лікування представленими в інших дослідженнях.

Таблиця 5

Результати лікування мікофенолату мофітилом у хворих на ФСГС, НС

Показники	Кількість спостережень			Показники	Кількість спостережень		
	Загальна	Кількість ремісій			Загальна	Кількість ремісій	
		Абс	Абс			%	Абс
Кількість хворих	19	6	31,6	АГ: немає I ст.	10 9	4 2	40 22,2
Стать: ж ч	9 10	4 2	44,4 20	ГЗ: мінімальні помірні	9 10	3 3	33,3 30
Вік, роки: 16-29 30-44 45-59	7 6 6	3 2 1	42,8 33,3 16,6	ТІЗ: відсутні\ мінімальні помірні	 18 1	 5 1	 27,8 100
ХХН I ст. II ст. III ст.	2 13 4	1 3 2	50 23 50	СЗ: відсутн\ мінімальні помірні	 13 6	 4 2	 30,7 33,3
ДП, г\д: <10 ≥10	13 -	6 -	46,2% -	NOS «тір» перихілярн ий	14 4 1	3 2 1	21,4 50 100

При проведенні порівняльного аналізу нами не виявлено достовірних відмінностей в ефективності лікування залежно від статі, віку, наявності чи відсутності артеріальної гіпертензії, рівня протеїнурії, стадії ХХН, морфологічних змін та варіанту ФСГС.

Аналізуючи результати лікування за морфологічними варіантами, резистентними виявилось 11 (78,6%) пацієнтів з варіантом «NOS» та 2 (50%) пацієнти з варіантом «тір», інші пацієнти мали ЧКЛР між 4 та 8 місяцем після початку застосування лікарського засобу.

Необхідно зазначити, що лікарський засіб добре переносився хворими, побічні реакції його застосування зареєстровані лише у 2-х хворих: діарея у 1 (5,3%) та herpes zoster у 1(5,3%).

Результати досліджень, проведених Rydel J. та Korbet S. показали, що частота ремісій у разі застосування ГК у хворих з ФСГС сягає від 30% до 50%. За умови призначення циклоспорину частота клініко-лабораторних ремісій - у 20% пацієнтів, резистентних до глюкокортикоїдів (Meurier A., 2004). У випадку стероїдорезистентності використання циклофосфану ефективно у 25% пацієнтів (Korbet S., 1994), ММФ у 44% (Cattran DC., 2004). Щодо використання пульс-доз циклофосфану дані обмежені лише оригінальними дослідженнями з невеликою

кількістю пацієнтів, де аналізують використання такого підходу до лікування лише у хворих з нефротичним синдромом без морфологічної верифікації. Відповідно таким дослідженням частота ремісій при застосуванні пульс-доз ЦФ складає 20% (Дудар І.О., Таран А.І, 1999). Не дивлячись на таку ефективність лікування тільки 61,2% в загальній популяції хворих з ФСГС та НС досягають субнефротичного рівня протеїнурії (Trojanov S., 2005).

При порівнянні відносної частоти виникнення ремісії, яку отримали у вибірці, що вивчалась (фактична) з відомими популяційними значеннями відносної частоти клініко-лабораторної ремісії (очікуваної) нами не встановлено статистично-достовірної різниці у випадку застосування ГК та ММФ ($\chi^2=0,6$; $p=0,4$ та $\chi^2=0,86$; $p=0,3$ відповідно) (табл. 6).

Таблиця 6

Очікувана та фактична відносна частота досягнення ремісій у хворих з ФСГС, НС

Варіант лікування	Очікувана частота КЛР, %	Фактична частота КЛР, %	χ^2	p
ГК	50	55,6	0,6	0,4
ЦФ пульс	20	53,9	20	0,0000
ЦФ per os	25	60	16,1	0,00005
ЦС	20	38,1	4,9	0,02
ММФ	44	31,6	0,86	0,3
Частота ремісій у пацієнтів з первинним ФСГС, НС.	61,2	77,8	10,5	0,001

Разом з цим фактична частота виникнення ремісій серед пацієнтів, яких лікували пульс-дозами ЦФ, ЦФ per os або ЦС була статистично достовірно вищою ніж очікувана ($\chi^2=9,5$; $p=0,001$; $\chi^2=16,1$; $p=0,00005$ та $\chi^2=4,9$; $p=0,02$ відповідно). Отже отримані результати свідчать, що диференційований підхід до лікування хворих на ФСГС з НС, який базується на клінічних та морфологічних особливостях його варіантів дозволить підвищити ефективність терапії з 61,2% до 77,8% ($\chi^2=10,5$; $p=0,001$).

Оскільки основною метою лікування є досягнення ПКЛР коли 5-річне виживання нирок в 4 рази вище ніж за протеїнурії 1,0-1,5 г/д, а частота розвитку термінальної ниркової недостатності в декілька десятків разів нижча порівняно з тими, хто не відповідає на лікування (Korbet SM., 1998), для визначення статистичного зв'язку між методом лікування та досягненням ПКЛР нами проведено аналіз між групами за допомогою методу Пірсона та ML χ^2 (табл. 7).

Показано, що досягнення ПКЛР залежить від методу лікування ($p=0,05$ χ^2 ; $p=0,02$ ML χ^2), а саме: призначення ГК викликає ПКЛР ремісію в 29,6% випадків, пульс-доз ЦФ в 15,4%, застосування ЦФ внутрішньо в 10%, ЦС в 9,5%. За умови застосування ММФ в жодному з випадків досягти ПКЛР не вдалося.

Результати індукційної терапії у хворих з ФСГС, НС

Параметри	Вид лікування									
	ГК		Пульс ЦФ		ЦФ вн		ЦС		ММФ	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Всього хворих	54	100	26	100	20	100	21	100	19	100
ПКЛР	16	29,6	4	15,4	2	10	2	9,5	0	0
ЧКЛР	14	26	10	38,5	10	50	6	28,6	6	31,6
Без ефекту	24	44,4	12	46,1	8	40	13	61,9	13	68,4

З метою визначення впливу клінічних, лабораторних та морфологічних факторів на ефективність лікування нами проведений покроковий, множинний, лінійний регресійний аналіз (табл. 8).

Таблиця 8

Фактори, що впливають на ефективність лікування
(покроковий множинний лінійний регресійний аналіз із залученням до моделі найбільш значущих змінних)

Незалежні перемінні	MR ² (коефіцієнт множинної детермінації)	P
Вік	0,73	<0,0001
Вік, варіант лікування	0,75	<0,0001
Вік, варіант лікування, варіант ФСГС	0,76	0,0004
Вік, варіант лікування, варіант ФСГС, гломерулярні зміни	0,77	0,0009
Вік, варіант лікування, варіант ФСГС, гломерулярні зміни, АГ	0,79	0,004
Вік, варіант лікування, варіант ФСГС, гломерулярні зміни, АГ, час до призначення лікування	0,80	0,005

Визначено, що ефективність терапії індукції ремісії у хворих на ФСГС, НС залежить від віку (16-29 р.), варіанту лікування (ГК, пульс ЦФ), морфологічного варіанту ФСГС («тір»), вираженості гломерулярних змін (мінімальні), артеріальна гіпертензія (нормальний АГ або АГ I ст.), часу до призначення лікування (до 2 міс.), та не залежать від статі, ШКФ, добової втрати білку, наявності тубулоінтерстиційних та судинних змін.

Проаналізована підтримуюча терапія у 68 пацієнтів. Тривалість цієї фази лікування для групи пацієнтів, що перебувала на ГК склала 5,04±2,0 міс, на пульс-

дозах ЦФ – $5,0 \pm 3,0$ міс., отримували per os ЦФ - $2,1 \pm 1,8$ міс, ЦС – $4,5 \pm 2,5$ міс, ММФ – $4,0 \pm 2,1$ міс. На час завершення підтримуючої фази рецидив НС відмічений у 17,6% пацієнтів, надалі рецидиви виникли ще у 8,8% хворих.

Ранні рецидиви відмічено у 15,6%/36 пацієнтів з варіантом «NOS» та у 19,4%/32 пацієнтів з варіантом «tip», пізні – у 1%/36 пацієнтів з варіантом «NOS» та у 18,1%/32 пацієнтів з варіантом «tip». Тривалість (медіана) безрецидивного періоду для пацієнтів з варіантом «NOS» і «tip» склала 8,1 та 6,05 міс. відповідно.

За методом Kaplan-Meier виявлена достовірна різниця в частоті пацієнтів зі збереженою ремісією. Так, в групі хворих з варіантом «NOS» кумулятивна частка пацієнтів з ремісією до 6 міс спостереження склала 83,2%, варіанту «tip» – 70,7%. При спостереженні до 12 місяця вона зменшилась до 77,1% у пацієнтів з варіантом «NOS», та до 50,1% у пацієнтів з варіантом «tip» ($p=0,04$ за F - критерієм Кокса). Аналізуючи вірогідність виникнення рецидиву НС залежно від варіанту підтримуючої терапії нами не виявлено статистично значимої різниці між групами пацієнтів, що отримували різні варіанти лікування ($\chi^2=3,1$; $p=0,3$).

ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової задачі – створити показання до диференційованої терапії хворих на первинний ФСГС з НС та підвищити ефективність їх лікування.

1. Встановлена частота морфологічних варіантів первинного ФСГС з НС: «NOS» - 57,8%, «tip» - 36,7%, перихілярний - 1,1%, колапсуючий – 3,3%, клітинний - 1,1%.
2. Частота артеріальної гіпертензії у разі варіанту «NOS» - 71,2%, «tip» - 30,3% ($p=0,0004$).
3. У хворих з варіантом «NOS» достовірно частіше виявлявся виражений сегментарний склероз (15,4%), півмісяці (13,5%) та артеріологіаліноз (50%); у хворих з варіантом «tip» - мінімальний склероз/адгезія клубочків (69,7%) та прояви мінімальної дистрофії каналців (94%). Лабораторних особливостей не встановлено.
4. Терапія індукції ремісії ГК у пацієнтів з варіантом «NOS» ФСГС ефективна у 45,5% хворих (ПКЛР – 18,2%; ЧКЛР – 27,3%), «tip» - 75% пацієнтів (ПКЛР – 50%; ЧКЛР – 25%), $p=0,01$.
5. Індукція ремісії пульс-дозами ЦФ ефективна у 50% пацієнтів з варіантом «NOS» (ПКЛР – 6,2%, ЧКЛР – 43,8%) та у 71,4% (ПКЛР – 42,8%, ЧКЛР – 28,6%) пацієнтів з варіантом «tip» ФСГС, $p=0,04$ (для показника ПКЛР).
6. Пероральний прийом ЦФ призводить до ремісії у 50% (ПКЛР – 0%, ЧКЛР – 50%) пацієнтів з варіантом «NOS» та у 75% (ПКЛР – 25%, ЧКЛР – 50%) пацієнтів з варіантом «tip» ФСГС.
7. За наявності варіанту «NOS» призначення циклоспорину в якості терапії індукції ефективно у 30,8% (ПКЛР – 15,4%, ЧКЛР – 15,4%) пацієнтів, за умови варіанту «tip» ФСГС у 57,1% (ПКЛР – 0%, ЧКЛР – 57,1%).
8. У пацієнтів з варіантом «NOS» за умови застосування ММФ в фазі індукції частота ремісій - 21,4%, у пацієнтів з варіантом «tip» ФСГС – 50%, повних ремісій не було.

9. У підтримуючій фазі частота ранніх рецидивів пацієнтів з варіантом «NOS» склала 15,6%, пізніх – 1%; у пацієнтів з варіантом «tip» - 19,4% та 18,1% відповідно. Медіана безрецидивного періоду склала 8,1 міс для пацієнтів з варіантом «NOS» та 4,1 міс для пацієнтів з варіантом «tip» ($p=0,04$).
10. Структура та частота побічних дій застосованої терапії залежала від лікарського засобу. Синдром Кушинга - 46,3%, гірсутизм – 7,4%, гастроінтестинальні розлади (ерозивна гастропатія – 9,3%) були характерними при застосуванні ГК; гематологічні (лейкопенія – 20%), нудота – 73% при застосуванні ЦФ. Частка фатальних ускладнень унаслідок прогресування НС склала 2,2%.
11. Диференційований підхід до лікування НС, який базується на прогнозопозитивних клінічних та морфологічних критеріях індукції ремісії у хворих з варіантами ФСГС, дозволить підвищити ефективність терапії на 16,6% ($\chi^2=10,5$; $p=0,001$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Лікування хворих на ГН з НС причиною якого є первинний ФСГС має визначатись його варіантом з урахуванням клінічних та морфологічних особливостей.
2. Для індукції ремісії пацієнтам з варіантом «NOS» або «tip» ФСГС віком 16-29 років з мінімальними гломерулярними змінами слід застосовувати преднізолон 1 мг/кг/д до досягнення клініко-лабораторної ремісії. Відсутність після 12 тиж. лікування позитивних клінічних та лабораторних змін визначають як стероїдорезистентність, що вимагає зміни лікування.
3. За наявності стероїдорезистентності, протипоказань до застосування ГК, повторному рецидиві, стероїдозалежності (після індукції ремісії ГК)
 - пацієнтам у віці 16-29 років за умови варіанту «tip» з мінімальними гломерулярними змінами слід призначати циклофосфан 0,5-0,75 г/м² 1р/міс впродовж 6 міс. та у разі досягнення ремісії 1 раз на 3 міс №3, пацієнтам у віці 16-29 років та протеїнурією < 10 г/д можливе призначення циклофосфану per os 2 мг/кг/д впродовж 8 тиж.
 - у разі варіанту «NOS» за відсутності протипоказань доцільно призначати циклоспорин 3-5 мг/кг/д 4-12 міс., за умови досягнення ремісії знижувати дозу на 25% кожні 2 міс.
4. За умови резистентності до циклофосфану пацієнтам з варіантом «tip» ФСГС призначається циклоспорин 3-5 мг/кг/д 4-12 міс. з наступним переходом на підтримуюче лікування за умови досягнення ремісії (зниження дози на 25% кожні 2 міс). Відсутність ремісії після 6 міс. лікування вимагає застосування іншого лікарського засобу.
5. За умови резистентності до циклоспорину пацієнтам з варіантом «NOS» або «tip» ФСГС призначається ММФ 2 г/д 6 - 24міс. Відсутність після 6 міс лікування позитивних клінічних та лабораторних змін вимагає зміни лікування.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Ліксунова Л. О. Клінічна та морфологічна характеристика пацієнтів з первинним фокально-сегментарним гломерулосклерозом / Л. О. Ліксунова // Український журнал нефрології та діалізу. – 2011. - №1. – С. 41-46.
2. Ліксунова Л. О. Лікування пацієнтів з різними морфологічними варіантами ФСГС: досвід одного центру / Л. О. Ліксунова // Український журнал нефрології та діалізу. – 2011. - №2. – С. 36-43.
3. Малашевська Н. М. Особливості цитокинової ланки імунітету залежно від форми та перебігу хронічного гломерулонефриту з нефротичним синдромом / Н. М. Малашевська, В. Є. Дріянська, Г. М. Драннік, М. Б. Величко, В. С. Савченко, В. М. Непомнящий, Л. О. Ліксунова // Імунологія та алергологія. Наука і практика. - 2011. - №1. - С. 25-30. (здобувачем проведено клінічне обстеження хворих, проведено статистичну обробку та аналіз отриманих даних, сформульовані висновки).
4. М. О. Колесник. Особливості HLA-фенотипів у хворих на хронічну хворобу нирок, гломерулонефрит з нефротичним синдромом / М. О. Колесник, О. П. Петрина, В. Є. Дріянська, Г. М. Драннік, І. В. Багдасарова, М. Б. Величко, Л. О. Ліксунова // Український журнал нефрології та діалізу. - 2010. - №3 (27). - С. 3-7. (здобувачем проведено клінічне обстеження хворих, проведено статистичну обробку та аналіз отриманих даних, сформульовані висновки).
5. Пат. № 65082 UA, МПК²⁰¹¹ G01N 33/55, A61P 13/12. Спосіб оцінки ефективності імунотерапії хронічного гломерулонефриту з нефротичним синдромом / Малашевська Н. М., Дріянська В. Є., Величко М. Б., Петрина О. П., Ліксунова Л. О., Савченко В. С. ; ІНАМНУ; № u 201105549, 04.05.11 ; опуб. 25.11.2011, Бюл. №22. – 3 с. (здобувачем здійснено відбір хворих, проведено клінічні дослідження, систематизовано отримані дані)
6. Колесник М. О. Визначення рівня судинного ендотеліального фактора роста сироватки крові хворих на хронічний гломерулонефрит з нефротичним синдромом як предиктора ефективності лікування. / М. О. Колесник, Г. М. Драннік, В. Є. Дріянська, М. Б. Величко, Н. М. Малашевська, Л. О. Ліксунова, М. І. Мариненко, О. П. Петрина // Інформаційний лист. - №118. - 2011. (здобувачем здійснено відбір хворих, проведено клінічні дослідження, систематизовано отримані дані, сформульовані висновки).
7. Застосування глюкокортикоїдів в нефрологічній практиці : метод. рекомендації / уклад. М. О. Колесник, М. Б. Величко, Л. О. Ліксунова; Міністерство охорони здоров'я України, Національна академія медичних наук України, Український центр науково – медичної та патентно – ліцензійної роботи. – К. : [б. в.], 2012 – 31с.
8. Ліксунова Л. О. Безпосередні результати лікування хворих з різними морфологічними варіантами фокально-сегментарного гломерулосклерозу, нефротичним синдромом / Л. О. Ліксунова // Медицина ХХІ століття :

- матеріали науково – практичної конференції молодих вчених, 26 листопада 2009 р., м. Харків. – Харків : [б. в.], 2009. – С.68-69.
9. Ликсунова Л. А. Оценка эффективности индукционной и поддерживающей терапии у больных с первичным ФСГС, НС / Л. А. Ликсунова, М. Б. Величко // Украинский журнал нефрологии и диализа : тезисы докл. I конгресса нефрологов новых независимых государств. – Киев : [б. в.], 2010. – С.16-17.
 10. Maryna B Velychco. Level of cytokines in blood patients with different forms chronic glomerulonephritis, nephritic syndrome / Maryna B Velychco, Victoriya E Driyanska, Nina M Malashevskaya, Lyudmila O Liksunova, Mykola M Kolesnyk // Book of abstracts. Induction and Resolution of Renal Inflammation. - Sylt, Germany. - May 6 – 9. - 2010. – P. 48. (здобувачем проведено клінічне обстеження хворих, проведено статистичну обробку та аналіз отриманих даних, сформульовані висновки).
 11. Величко М. Б. Клініко-імунологічні кореляції при різних варіантах перебігу хронічного гломерулонефриту / М. Б. Величко, В. Є Дріянська, Л. О. Ликсунова // Український журнал нефрології та діалізу : тези доповідей III з'їзду нефрологів України, 15-16 жовтня 2009 р., м. Луганськ. – 2009. – додаток до №3. – С.3. (здобувачем проведено клінічне обстеження хворих, проведено статистичну обробку та аналіз отриманих даних, сформульовані висновки).
 12. Величко М. Б. Цитокины как маркеры патогенеза и предикторы течения различных форм хронического гломерулонефрита с нефротическим синдромом / М. Б. Величко, В. Е. Дрянская, Г. Н. Дранник, Н.М. Малашевская, Н. И. Мариненко, Е. П. Павленко, Л. А. Ликсунова // Украинский журнал нефрологии и диализа. - 2011. – Приложение №1 к №3. - С.5-6. (здобувач проводила клінічні обстеження хворих, систематизувала отриману інформацію, узагальнила отримані результати)
 13. Драннік Г. М. HLA - Антигени у хворих на хронічну хворобу нирок I-II ст., ХГН з НС, особливості у гормон чутливих та резистентних хворих / Г. М. Драннік, М. О. Колесник, О. П. Петрина, М. Б. Величко, Л. О. Ликсунова // Імунологія та алергологія: наука і практика. – №1 : Тези доповідей XIII Української науково-практичної конференції з актуальних питань клінічної та лабораторної імунології, алергології і імунореабілітації 26-27 квітня 2012 р., м. Київ. - К. : [б. в.], 2012. - С. 31-32. (здобувачем здійснено клінічне обстеження хворих, проведено статистичну обробку та аналіз отриманих даних)

АНОТАЦІЯ

Ліксунова Л.О. Первинний фокальний сегментарний гломерулярний склероз: клінічна, лабораторна, морфологічна характеристика та лікування. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.37 – нефрологія. – ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ, 2016.

У роботі представлені результати проспективного спостереження пацієнтів з первинним ФСГС та нефротичним синдромом.

Визначена частота морфологічних варіантів первинного ФСГС відповідно до Колумбійської класифікації: NOS варіант складає 57,8%, «tip» – 36,7%, колапсуючий – 3,3%, перихілярний – 1,1%, клітинний – 1,1%. Проаналізовані клінічні, лабораторні та морфологічні особливості форм ФСГС.

Вивчена ефективність різних підходів імуноотропного лікування морфологічних варіантів ФСГС з НС та визначені предиктори його ефективності. Створені показання до диференційованого лікування хворих на первинний ФСГС з НС, що дозволяє значно підвищити його ефективність.

Ключові слова: фокальний сегментарний гломерулосклероз, Колумбійська класифікація, морфологічні варіанти, клінічна характеристика, лікування.

АННОТАЦИЯ

Ликсунова Л.А. Первичный фокальный сегментарный гломерулярный склероз: клиническая, лабораторная, морфологическая характеристика и лечение. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.37 – нефрология. – ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины», Киев, 2016.

В работе представлены результаты проспективного наблюдения 90 пациентов с первичным ФСГС, нефротическим синдромом среди которых 50 (55,6%) мужчин и 40 (44,4%) женщин) в возрасте 40 (23:53) лет) с верифицированным ФСГС. Определена частота ФСГС соответственно Колумбийской классификации 2014 г. Согласно данной классификации «NOS» вариант составляет 57,8%, «tip» – 36,7%, коллапсирующий – 3,3%, перихилярный – 1,1%, клеточный – 1,1%. Определены клинические и морфологические различия между вариантами ФСГС. Частота артериальной гипертензии встречается значительно чаще у пациентов с вариантом «NOS» (71,2%) чем у пациентов с вариантом «tip» ФСГС (30,3%); выраженный сегментарный склероз, полумесяцы, артериологиалиноз выявлялись достоверней чаще в случае варианта «NOS», вместе с этим вариант «tip» характеризовался достоверным преобладанием минимального склероза/адгезии клубочков, проявлениями минимальной дистрофии канальцев.

Выявлена взаимосвязь между скоростью клубочковой фильтрации и выраженностью мезангиальной гиперклеточности, % сегментарного склероза, % глобального склероза, очаговой воспалительной макрофагальной инфильтрацией, артерио/артериолосклерозом; продолжительностью заболевания и % сегментарного склероза, дистрофией канальцев в случае варианта «NOS»; % сегментарного

склероза, тубулярной атрофии, очаговой воспалительной инфильтрацией с продолжительностью заболевания при наличии «tip» варианта ФСГС.

Оценка различных видов лечения показала, что терапия глюкокортикоидами приводит к ремиссии 45,5% пациентов с вариантом «NOS», 75% пациентов с вариантом «tip», прогностопозитивными факторами выявились возраст 16-29 лет и минимальные гломерулярные изменения по данным нефробиопсии. Применение пульс-доз циклофосфана были эффективными у 50% пациентов с вариантом «NOS» и у 71,4% пациентов с вариантом «tip», критерием эффективности лечения был возраст 16-29 лет, минимальные гломерулярные изменения по данным нефробиопсии. В случае использования циклоспорина эффективность лечения составила 30,8% при наличии варианта «NOS» и 57,1% при наличии варианта «tip» ФСГС и не зависела от клинических, лабораторных и морфологических особенностей.

Факторами, которые определяют эффективность лечения согласно данным пошагового множественного линейного регрессионного анализа выявились: возраст 16-29 лет, лечение ГК и пульс-дозами ЦФ, вариант «tip» ФСГС, минимальные гломерулярные изменения, отсутствие или наличие АГ I ст., время до назначения лечения не более 2 мес. и не зависит от пола, СКФ, суточной потери белка, наличия тубулоинтерстициальных и сосудистых изменений по данным морфологического исследования.

Дифференцированный подход к лечению больных с ФСГС, НС определяет необходимость установить его морфологический вариант и уточнить дополнительные морфологические характеристики, что значительно увеличит показатель ремиссии..

Ключевые слова: фокальный сегментарный гломерулосклероз, Колумбийская классификация, морфологические варианты, клиническая характеристика, лечение.

ABSTRACT

Liksunova L. Primary focal segmental glomerular sclerosis: clinical, laboratory, morphological characteristics and treatment. - The manuscript.

Thesis for a candidate's degree by specialty 01.14.37 - Nephrology. - State Institution "Institute of Nephrology of NAMS of Ukraine", Kyiv, 2016.

The dissertation presents the results of a retrospective and prospective study of patients with primary nephrotic syndrome and FSGS. The frequency of morphological variants primary FSGS was determined according to Columbia Classification: «NOS» is 57,8%, «tip» - 36,7%, collapsing - 3.3%, perihilar – 1,1%, the cellular - 1,1%. Clinical, laboratory and morphological features of FSGS variants were analyzed, the most common ones («NOS», «tip») were determined The effectiveness of different approaches to the treatment of morphological variants of FSGS was established, predictors of efficiency were identified. Indications for differentiated treatment of primary FSGS were created to significantly increase its effectiveness.

Key words: focal segmental glomerulosclerosis, morphological variants, clinical characteristics, treatment.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія
АТ – артеріальний тиск
ГК – глюкокортикоїди
ГН - гломерулонефрит
ДАТ – діастолічний артеріальний тиск
ММФ – мікофенолата мофетил
НС – нефротичний синдром
ПКЛР – повна клініко-лабораторна ремісія
САТ – систолічний артеріальний тиск
ФСГС – фокальний сегментарний гломерулярний склероз
ХХН – хронічна хвороба нирок
ЦС – циклоспорин
ЦФ – циклофосфамід
ЧКЛР – часткова клініко-лабораторна ремісія
ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації