

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

Державна установа «Інститут нефрології Національної академії медичних наук
України»

На правах рукопису

Ліксунова Людмила Олександрівна

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

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

спеціальність 14.01.37 – нефрологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник:
чл.-кор. НАМН України,
професор, доктор медичних наук
Микола Олексійович Колесник

Київ - 2016

ЗМІСТ

	Стор.
Перелік умовних скорочень	4
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	10
1.1. Клінічна, лабораторна та морфологічна характеристика первинного ФСГС	10
1.2. Клінічні, лабораторні та морфологічні особливості варіантів первинного ФСГС	17
1.3. Лікування хворих на первинний ФСГС	21
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	26
2.1. Загальна характеристика хворих на первинний ФСГС з НС	26
2.2. Методи дослідження	29
2.3. Методи лікування	33
2.4. Методи статистичної обробки отриманих результатів	35
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ	37
3.1. Результати клінічних та лабораторних досліджень пацієнтів з первинним ФСГС, НС	37
3.2. Морфологічні характеристики пацієнтів з первинним ФСГС, НС	43
3.3. Аналіз взаємозв'язків між клінічними, лабораторними та морфологічними даними пацієнтів з варіантами первинного ФСГС з НС.....	61
РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З РІЗНИМИ МОРФОЛОГІЧНИМИ ВАРІАНТАМИ ПЕРВИННОГО ФСГС З НС.....	70
4.1. Результати фази індукції ремісії у пацієнтів з ФСГС та НС	70
4.2. Прогнозування ефективності ініціальної імуносупресивної терапії хворих на ФСГС з НС	90

4.3. Результати підтримуючої фази пацієнтів з ФСГС та НС.....	95
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ..	99
ВИСНОВКИ	111
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	113
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	114
ДОДАТКИ	128

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

АТ – артеріальний тиск

ГК – глюкокортикоїди

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

КЛР – клініко-лабораторна ремісія

ММФ – мікофенолату мофетил

НС – нефротичний синдром

ПКЛР – повна клініко-лабораторна ремісія

САТ – систолічний артеріальний тиск

ФСГС – фокальний сегментарний гломерулярний склероз

ХГН – хронічний гломерулонефрит

ХХН – хронічна хвороба нирок

ЦС – циклоспорин

ЦФ – циклофосфамід

ЧКЛР – часткова клініко-лабораторна ремісія

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

NOS – not otherwise specified

ВСТУП

Актуальність теми. Згідно даних національного реєстру хворих на ХХН за 2014 р. поширеність хронічної хвороби нирок складає 979,2 на 100 тис. населення, при цьому хронічний гломерулонефрит (ХГН) є третьою її причиною після хронічного пієлонефриту та діабетичної нефропатії [124]. Первинний фокальний сегментарний гломерулярний склероз (ФСГС) – форма ХГН, який є причиною ідіопатичного нефротичного синдрому у 35% дорослих [44]. Частота його невідомо зростає, збільшившись за останні 20 років майже в 3 рази [39]. П'ята частина таких хворих має високий ризик прогресування до ХХН V стадії [3, 63].

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%, хронічною нирковою недостатністю у 25-50% хворих [16, 18, 22, 88, 97].

Серед основних клінічних чинників прогресування ФСГС, як і при інших формах ХГН визначають вік, стать, расу, протеїнурію, артеріальну гіпертензію, гіперліпідемію, рівень ШКФ на момент встановлення діагнозу та відповідь на лікування [30, 91].

Протягом останнього десятиліття сформульовано поняття морфологічної гетерогенності ФСГС; його морфологічні варіанти мають різний прогноз та потребують диференційованого підходу до вибору лікування [19, 25, 57, 93, 102].

Оскільки спонтанні ремісії трапляються рідко, то своєчасно розпочате лікування у разі його ефективності зменшує вигодованість розвитку термінальної хронічної ниркової недостатності в декілька десятків разів ніж у разі неефективного лікування [18, 65, 109].

Відповідно до рекомендацій KDIGO для лікування хворих з ФСГС необхідно застосовувати преднізолон, ЦФ, ЦС та ММФ. Однак, не дивлячись на використання запропонованих методик у 30% хворих таке лікування не може зупинити прогресування ХХН [106]. Таким чином, актуальність дослідження визначається необхідністю вивчення клінічних, лабораторних та морфологічних

особливостей ФСГС для створення показань до диференційованого лікування пацієнтів з ФСГС та нефротичним синдромом.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є частиною планової науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут нефрології Національної Академії медичних наук України» «Визначити морфотипічні характеристики хворих на хронічний гломерулонефрит з нефротичним синдромом та їх асоціацій з варіантами змін цитокінової ланки імунітету» (№ держреєстрації:0110U002016).

Мета 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.

Задачі дослідження:

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 лікування 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 фокальний сегментарний гломерулярний склероз 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%, «тір» -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, «тір» - 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 «тір» 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 «тір»;

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 одноосібно) опубліковано в спеціалізованих виданнях, визнаних ДАК МОН України. Запатентовано винахід, видано методичні рекомендації для лікарів та інформаційний лист.

РОЗДІЛ І

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

І.І. Клінічна, лабораторна та морфологічна характеристика первинного ФСГС

Фокальний сегментарний гломерулярний склероз – форма гломерулопатії різної етіології, патофізіологічних механізмів реалізації, які викликають склерозування сегментів клубочка (сегментарні зміни) частини клубочків (фокальні зміни) [40, 44, 73].

ФСГС є найбільш частою причиною первинного нефротичного синдрому у дорослих, рецидивує у 30-50% хворих з трансплантованою ниркою [111].

Ретроспективні епідеміологічні дослідження виявили підвищення частоти ФСГС в останні десятиліття з 10% до 35%. Причина надзвичайного зростання частоти ФСГС невідома, і на сьогодні даний показник залишається досить високим і стабільним [95].

Згідно з статистичними даними ФСГС частіше (до 60%) спостерігається у чоловіків [7, 8]. Відомо про асоціацію розповсюдженості з етнічною належністю: афро-американці та латино-американці хворіють частіше в 2-4 рази ніж європейці та азіати, що складає 36-80% та 14-24% відповідно [64, 91]. Частота варіантів ФСГС також відрізняється. Варіант «тір» зустрічається частіше серед європейців, колапсуючий варіант серед афро-американців [106].

Перші зображення ФСГС були опубліковані Fahr T. в 1925 році в атласі патології людини [85]. В своїх роботах він підкреслив схожість цієї форми ураження гломерул з хворобою мінімальних змін та назвав її ліпоїдним нефрозом з дегенерацією. A.Rich в 1957 р. більш детально описав дану форму захворювання за даними аутопсій 20 дітей, які померли внаслідок нефротичного синдрому. Тоді ж вперше було визначено, що сегментарні ураження на ранній стадії захворювання головним чином розташовуються в юстамедулярній зоні [94].

В 1970 році, у звіті Інтернаціонального дослідження Хвороб Нирок у Дітей, ФСГС був виділений як окремий клініко-патологічний стан, який відрізняється від хвороби мінімальних змін більш вираженою резистентністю до стероїдів та розвитком ниркової недостатності [19].

Тільки в 1973 році R. Nabib виділив її у самостійну форму гломерулонефриту [40].

Серед основних клінічних чинників прогресування ФСГС, як і при інших захворюваннях нирок визначають вік, стать, расу, протеїнурію, артеріальну гіпертензію, гіперліпідемію, рівень плазмового креатиніну та відповідь на лікування [30, 91].

Частота виникнення клініко-лабораторних проявів згідно з даними літератури наступна:

- нефротичний рівень протеїнурії – 60-75%
- гіпертензія – 45-65%
- мікроскопічна гематурія з різним ступенем протеїнурії – 30-50%
- ниркова недостатність – 25-50% [16, 18, 22, 88, 97].

Вважається, що ступінь протеїнурії є одним з найбільш важливих клінічних проявів [14, 63, 73, 115, 116, 128]. За наявності ФСГС нефротичний рівень протеїнурії зустрічається у 60-75% хворих. Рівень протеїнурії має невелике діагностичне, але значне прогностичне значення [91]. Так, пацієнти з масивною протеїнурією (>10 г/д) мають злоякісний перебіг захворювання з формуванням термінальної ниркової недостатності впродовж 6-ти років [10, 115], тоді як пацієнти з субнефротичним рівнем мають більш сприятливий прогноз захворювання з 10- річним виживанням нирок близько 80% [14, 115]. Це пояснюється тим, що надлишок білку в каналцях безпосередньо викликає пошкодження їх епітелію [125,126], окрім того збільшення його реабсорбції спричиняє фенотипічні зміни функції каналців та викликає прогресування інтерстиціального фіброзу [5]. Персистування нефротичного рівня протеїнурії є індикатором несприятливого прогнозу у хворих на ФСГС так само, як і при інших гломерулярних захворюваннях [65].

Прогностична значимість якісних показників протеїнурії залишається спірною. В дослідженнях Vazzi показано, що у хворих на ФСГС величина фракційної екскреції IgG є провісником ремісії, прогресування та відповіді на лікування незалежно від рівня протеїнурії. Зокрема, пацієнти з екскрецією IgG до 14% мали кращу відповідь на лікування [5]. Однак, дослідження Degens та Wetzels в 2007р. продемонстрували, що висока фракційна екскреція IgG не асоціюється з негативним результатом у хворих на первинний ФСГС оскільки близько половини пацієнтів після лікування досягли ремісій [30]. Низка інших досліджень підтвердила, що величина протеїнурії не впливає на частоту досягнення ремісії [50, 90, 104]. Для остаточного вирішення питання про корисність визначення IgG необхідні додаткові дослідження [91].

Проявом активності та негативним предиктором виживання нирок є порушення функції нирок в дебюті захворювання [116].

Wehrmann та співавтори показали, що підвищення рівня креатиніна понад 115 ммоль/л погіршує виживання нирок (27% проти 100%), незалежно від рівня протеїнурії. За наявності протеїнурії >3 г/д та сироваткового креатиніну >115 ммоль/л прогресування ниркової недостатності до термінального ступеня спостерігають у 50% пацієнтів впродовж 5-10 років [116]. Проте, Vanfi продемонстрував, що порушення функції нирок не впливає на перебіг ФСГС у дорослих [2]. Такі протилежні дані можуть бути обумовлені різними причинами порушення функції нирок. Частина пацієнтів має транзиторне порушення функції нирок, як результат гемодинамічних змін, у той час як у інших пацієнтів мають місце незворотні гістологічні пошкодження такі, як інтерстиціальний фіброз та склероз клубочків [105].

Суттєвим фактором прогресування гломерулонефриту вважається гіпертензія. Але у випадку ФСГС гіпертензія не є прогностичною ознакою прогресування, оскільки причиною АГ є гемодинамічні зміни, а не гістологічні як у випадку інших форм ХГН [2, 104].

У прогресуванні ФСГС певну роль відіграє гіперліпідемія. Відомо, що ліпіди низької щільності, реалізують порофібротичну дію шляхом активації

синтезу вазоактивних метаболітів, процесів апоптозу, синтезу профібротичних факторів. Наслідком цих процесів є синтез білків мезангіального матриксу та колагенів [54].

Суперчливими є дані що до впливу раси на перебіг захворювання. Ingulli та Теjanі продемонстрували, що у 78% дітей негроїдної раси з ФСГС розвивається термінальна ниркова недостатність, тоді, як у дітей європеїдної раси цей показник становив лише 33% [49]. Натомість, дослідження Korbet не показали расової різниці частоти розвитку ХХН Vст. у дорослих пацієнтів з ФСГС [63].

Існує думка, що більш несприятливий перебіг захворювання у чоловіків, порівняно з жінками. Вплив таких факторів, як вік та гематурія на прогноз захворювання не доведено [20, 35, 55, 80, 96].

Морфологічна верифікація гломерулопатій необхідна для визначення форми ураження нирок та визначає її клінічні прояви, прогноз та підходи до лікування [103].

ФСГС є клініко-патологічним синдромом, з різними варіантами гломерулярних ушкоджень. Морфологічна діагностика ФСГС є доволі складною, оскільки морфологічні ознаки ФСГС є неспецифічними та можуть мати місце при інших формах гломерулонефриту [24, 25, 93]. Сегментарні та склеротичні зміни зустрічають у разі швидкопрогресуючого гломерулонефриту, IgA-нефропатії, синдромі Альпорта, хворобі Фабрі [27].

Враховуючи, що у дебюті хвороби склеротичні зміни формуються в юкстамедулярних клубочках, досліджуючи тільки кірковий шар можна не виявити характерних морфологічних змін. При недостатній кількості біопсійного матеріалу теж можуть бути не визначені гломерулярні ушкодження оскільки вони є фокальними [73].

Встановлено, що прогресування захворювання обумовлює гломеруломегалія, мезангіальна проліферація, ступінь вираженості склерозу клубочків, наявність півмісяців, тубулоінтерстиційні зміни та морфологічний варіант ФСГС [84, 91].

На світловій мікроскопії класичними морфологічними ознаками ФСГС вважають наявність зон склерозу та гіалінозу в деяких сегментах окремих клубочків, помірну клітинну проліферацію, адгезію петель клубочків до капсули з утворенням синехій, гіпертрофію та вакуолізацію подоцитів, від'єднання їх від ГБМ, жирову та білкову дистрофію епітелію канальців [123].

На ранній стадії захворювання патерн гломерулярного склерозу є фокальним, який залучає <80% клубочків та сегментарним, який залучає тільки частину капілярів клубочку [28].

Фокальні зміни починаються або переважають на кортико-медулярному рівні і проявляються у першу чергу зміною подоцитів. ФСГС з НС характеризується структурними змінами подоцитів у вигляді дифузного «стирання» ніжок, зміщенням щілинної діафрагми до апікальної частини подоцитів та їх від'єднання від базальної мембрани [15, 27, 32, 34, 42, 56, 67, 118].

Порушення зв'язку між подоцитами та ГБМ, оголення останньої призводить до адгезії капілярних петель, їх колапсу та формуванню синеній з капсулою Боумена. Петлі облітеруються, склерозуються та гіалінізуються [56, 86].

Сегментарний склероз, який є характерною ознакою хвороби, починається з накопичення мезангіального матриксу та/або проліферації клітин, в результаті чого відбувається облітерація капілярів [110]. Пошкодження розповсюджується на частину клубочку, яка постачається первинною гілкою аферентної артеріоли [71]. З прогресуванням хвороби процес стає більш дифузним та глобальним [25].

Існує думка, що наявність сегментарного склерозу більше, ніж 20-30% погіршують прогноз виживання нирок [58]. Однак, ряд досліджень продемонстрували, що наявність сегментарного склерозу на прогноз захворювання не впливає [102, 10]. Така ж дискусія відбувається з приводу мезангіальної гіперклітинності. Деякі дослідження демонструють, що наявність мезангіальної гіперклітинності асоціюється із швидкою втратою функції нирок [91], інші заперечують зв'язок з негативним прогнозом [76].

Нерідко сегментарний склероз поєднується з гіалінозом. Типовою локалізацією гіалінозу є периферія капілярних петель поблизу капсули Боумена.

Гіалін виявляється у понад 80 % випадків ФСГС [122]. Оцінка ідіопатичного ФСГС у 60 дорослих пацієнтів показав значимий зв'язок наявності гіалінозу артерій з рівнем протеїнурії, кретинінемії та високою частотою глобального склерозу. Окрім того, що гіаліноз артерій виявився прогностично значимим фактором автори вважають наявність гіалінозу характеристикою саме ФСГС, як з морфологічної форми гломерулонефриту [48].

Збільшення гломерул, або, так звана, гломеруломегалія, часта та патогенетично важлива ознака вторинного ФСГС (зазвичай такий стан асоціюється з гіперфільтрацією та оліgoneфронією). Дослідження, в яких вивчали морфометрію клубочка (площа, діаметр та інші параметри) показали, що дані показники значно більші у пацієнтів з первинним ФСГС, які мали прогресування захворювання до термінальної ниркової недостатності, але значимість гломеруломегалії до кінця не вивчена [82].

ФСГС не тільки гломерулярна хвороба. Супутні тубулоінтерстиційні та васкулярні ураження, що супроводжують захворювання, а особливо ступінь їх вираженості тісно корелюють з прогнозом хвороби та рівнем протеїнурії. Типовим є дрібні вогнища атрофії каналців та поступовий розвиток склерозу інтерстицію [122]. Прогноз захворювання погіршується зі ступенем вираженості атрофії каналців та наявності інтерстиціального фіброзу [100, 102]. Дослідженнями, проведеними Hideo Shiiki встановлено, що у хворих на ФСГС наявність >20% інтерстиціального фіброзу є негативним предиктором прогресування захворювання [105]. Підвищена апоптотична активність проксимальних та дистальних тубулярних клітин є раннім маркером та самостійним предиктором прогресування хвороби до термінальної ниркової недостатності [36]. При відсутності змін в клубочку ознаки апоптозу епітелію каналців дозволяють запідозрити ФСГС [100].

Імуногістохімічне дослідження, зазвичай, виявляє гранулярні депозити IgM та C3 у зонах сегментарного склерозу і за їх межами та у світлооптично незмінених клубочках. Рідше спостерігають IgG, IgA, C1q, C4 [26, 38, 122].

Наявність епітеліальних півмісяців у разі ФСГС досить рідкісне явище. Їх наявність асоціюється з швидким прогресуванням хвороби. У випадку ФСГС відбувається проліферація подоцитів, яка має вигляд гломерулярних півмісяців (псевдо-півмісяців) [91].

Діагностика ФСГС достатньо складна, в зв'язку з наявністю первинних (або ідіопатичних) форм та значної кількості вторинних форм [26, 38, 93]

Морфологічна картина та клінічні прояви ураження нирок при вторинному ФСГС мало чим відрізняються від таких при первинному ФСГС, хоча деякими авторами відмічено наявність субнефротичного рівня протеїнурії та ниркової недостатності в дебюті захворювання. Враховуючи це потрібно проводити диференціальну діагностику між первинним та вторинним ФСГС (12).

Первинний та вторинний ФСГС має бути вирізнений від неспецифічного патерну фокальних та сегментарних гломерулярних рубців, які можуть бути наслідком запального, проліферативного, тромботичного процесу [26].

Протягом останніх 20-ти років більша частина публікацій присвячено морфологічній гетерогенності ФСГС [24, 93, 102]. ФСГС не є однорідним захворюванням, як вважалося раніше, а включає ряд морфологічних підтипів, які мають різний прогноз та терапевтичну тактику [18, 19, 25].

В 2004 році робочою групою була представлена класифікація ФСГС (Колумбійська класифікація) згідно з якою розрізняють 5 морфологічних варіантів або підтипів ФСГС: «tip», перихілярний, клітинний, колапсуючий, NOS (класичний, неспецифічний) [25].

Визначення морфологічного варіанту ФСГС має прогностичну цінність для визначення швидкості його прогресування та відповіді на лікування [18, 24, 26]. Недоліком класифікації є відсутність чітких критеріїв діагностики та терапевтичної направленості [18, 60, 100]. Морфологічні особливості та клінічна значимість кожного з варіантів дискутується [71].

Дослідники вивчали питання демографії, клінічні прояви, прогноз та ефективність лікування різних морфологічних варіантів ФСГС [111]. За даними Thomas DB частота морфологічних форм ФСГС складає: клітинний варіант 3%;

колапсуючий 11%; «tip» 17%; перихілярний 26%; NOS 42% [110]. За результатами дослідження морфологічна гетерогенність асоціюється з клінічними особливостями. Так, пацієнти з колапсуючим та «tip» варіантом мають більш виражену протеїнурію, ніж пацієнти з перихілярним та NOS варіантом, що підтверджено і в дослідженнях Stokes [107].

Deegens з колегами визначили, що у разі варіанту «tip» хворі мають кращу функцію нирок, більшу частоту ремісій та вищий показник виживання нирок протягом 5-ти років (78%) порівняно з іншими варіантами. Частота кожного з варіантів, представлених в цьому дослідженні склала: 37% «tip», 32% NOS, 26% перихілярний, 5% колапсуючий [29].

Деякі клінічні особливості мають й інші варіанти, а саме: нефротичний синдром при перихілярному та NOS варіанті зустрічається з меншою частотою (25% та 57% відповідно), ніж при «tip» варіанті (97%) [29].

1.2. Клінічні, лабораторні та морфологічні особливості варіантів ФСГС

Клітинний варіант. Клітинний варіант первинного ФСГС, як гістологічний підтип характеризується фокальною та сегментарною гіперклітинністю, що закриває просвіт капіляру з наявністю пінистих клітин та кариорексисом, часто асоційований з гіпертрофією та гіперплазією подоцитів. Клітинні ушкодження можуть співіснувати з іншими змінами клубочків [108].

Вперше даний варіант ФСГС був описаний Schwartz та Lewis. Вони відмітили, що клітинні особливості, такі як ендокapілярна та екстракапілярна проліферація, корелюють зі ступенем вираженості протеїнурії та високою активністю захворювання [100].

Важливою проблемою діагностики даного підтипу ФСГС є визначення чітких критеріїв, що вирізняють клітинний варіант від колапсуючого, оскільки раніше обидва варіанти визначались як один [101].

Існують різні погляди на характеристику клітинних уражень. Одні автори описують цей варіант як проліферацію, інші як гіпертрофію, гіперплазію

вісцерального епітелію, наявність сегментарного або глобального колапсу капілярів з втратою ендотелію та стаз лейкоцитів в просвіті капіляру [18, 73]. Натомість, D'Agati клітинні ураження визначає як сегментарну ендокapілярну гіперклітинність за відсутності гіпертрофії та гіперплазії епітеліальних клітин [26].

Дослідження 100 пацієнтів показали що наявність клітинного варіанту ФСГС асоційоване з більш вираженою протеїнурією та гіпоальбунінемією, ніж наявність класичного варіанту; клінічними предикторами прогресування захворювання є чоловіча стать, наявність порушеної функції нирок та рівень протеїнурії на момент біопсії нирки, а гістологічними предикторами є наявність будь якої кількості клітинних ушкоджень та інтерстиціальний фіброз більше ніж 20% [37]. Відсоток пацієнтів з клітинним варіантом ФСГС, що досягли термінальної ниркової недостатності вдвічі більший, ніж у таких пацієнтів з класичним варіантом (45% vs 83%) [59].

Варіант «tip». За даними Stokes це найчастіший варіант ФСГС у дорослих [107]. Варіант «tip» вперше описаний Howie A. та співавт. у 1984р [47]. Даний варіант характеризується пролапсом склерозованої дольки в початковий відділ проксимального каналця, колапсом капілярів, інфільтрацією макрофагами та пінистими клітинами, проліферацією та гіпертрофією подоцитів [26].

Тубулоінтерстиційні та судинні ураження менш виражені, відносно інших варіантів, хоча клінічно варіант проявляється важким нефротичним синдромом [18]. Зміни гломерул частково подібні до змін, які зустрічаються у разі клітинного варіанту, але відрізняються незначними розмірами та локалізацією.

Частіше зустрічається у пацієнтів білої раси, ніж у темношкірих. Функція нирок страждає менше, частота артеріальної гіпертензії нижча, 93,5% пацієнтів має набряки, 89,1% мають нефротичний синдром (з середнім рівнем протеїнурії 8,31 г), та 34,8% мають ниркову недостатність [107, 110].

Прогноз перебігу цього варіанту більш сприятливий, оскільки 5-річне виживання нирок складає 76% [110], в зв'язку з чим деякими авторами варіант «тір» пропонується відносити хвороби мінімальних змін [18, 79, 105].

Більшість дослідників вважають, що варіант «тір» характеризується позитивною відповіддю на лікування стероїдами та сприятливий прогноз [6, 47, 107].

Перихілярний варіант. Перихілярний є найменш вивченим варіантом ФСГС. Характеризується розташуванням склерозу та гіалінозу в області воріт клубочку, часто супроводжується гіалінозом. Цей варіант визначається тоді, коли інші варіанти ФСГС такі як «тір», колапсуючий або клітинний виключені [73].

Нефротичний синдром за наявності перихілярного варіанту розвивається у 55% хворих, а частота артеріальної гіпертензії найвища - 80%. 3-х річне виживання нирок складає 75%, функція нирок залишається стабільною впродовж 10 років у 50% пацієнтів [14].

Класичний варіант (NOS). Класичний варіант є найбільш частою морфологічною формою ідіопатичного нефротичного синдрому, який характеризується наявністю в деяких, але не в усіх гломерулах сегментарних ділянок мезангіального колапсу та склерозу [26].

Зазвичай, спостерігається помірна мезангіальна гіперклітинність та часткова оклюзія просвіту капіляру гіаліновими депозитами. Процеси склерозу та гіалінозу можуть бути як поєднаними в одному полі так і окремими [122]. Склеротичні ушкодження можуть локалізуватись у перихілярній зоні (васкулярне поле) або периферії капілярних петель, формуючи синехії з капсулою. В деяких клубочках сегментарні ушкодження можуть охоплювати більше ніж одну дольку [44, 119].

Частіше зустрічається у чоловіків ніж у жінок. Деякі дослідники припускають, що захворюваність підвищується у II декаді життя [39]. Згідно з даними Barisoni класичний варіант складає лише 8,8 % всіх біопсій нирок виконаних з 1998 по 1993 рр у Columbia Presbyterian Medical Center [4].

Встановлюючи діагноз класичного варіанту мають бути виключені інші варіанти ФСГС.

«NOS» варіант ФСГС зазвичай проявляється нефротичним синдромом. За відсутності лікування пацієнти з нефротичним рівнем протеїнурії через 8 років мають термінальну ниркову недостатність [18].

Колапсуючий варіант. Вперше термін «колапс клубочків» запропонований Weiss та ін. у 1986р та описувався як особливий клініко-морфологічний синдром з вираженим нефротичним синдромом, швидким прогресуванням до ниркової недостатності та колапсом клубочків у хворих з ВІЛ [117]. За даними 2-х наступних повідомлень у пацієнтів з колапсуючою формою ФСГС злоякісний перебіг не асоціювався з ВІЛ-інфекцією [31, 114]. Кількість хворих з колапсуючим варіантом зростає. Так в Columbia Presbyterian Medical Center з 1979 по 1985рр колапсуючий варіант складав 11% у структурі ФСГС, з 1986 по 1989 -20%, а з 1990 по 1993 – 24% [4]. Цей варіант вважається морфологічним «двійником» злоякісного ФСГС запропонованого раніше Cameron [14].

Порівнюючи характеристику пацієнтів з варіантом NOS, пацієнти з колапсуючим варіантом мають більш виражену протеїнурію, гіпоальбумінемію, гіперхолестеролемію. Існує також значна демографічна різниця, а саме: більшість пацієнтів (91%) з колапсуючим варіантом є афро-американцями [110]. Іншими авторами представлені дані, що демонструють незначну перевагу (53,6%) виникнення даного варіанту у темношкірих [108]. Пацієнти з колапсуючим варіантом мають швидке погресування: середнє виживання нирок складає 13.0 міс проти 62.5 міс у пацієнтів з класичним варіантом ФСГС [114]. Дана група пацієнтів має більш високий рівень креатиніну (3.5 versus 1.3 mg/dL) [31, 114]. Пацієнти з колапсуючим варіантом мають низьку частоту ремісії (14%) та найгірший прогноз, коли 3-річне виживання нирок становить 33%, проти 67% у решти пацієнтів. Частота ремісій складає 13,2%, частота ХХН Vст. 65,3% [108] .

В Колумбійській класифікації колапсуючий варіант ФСГС визначається як колапс хоча б однієї капілярної петлі з облітерацією просвіту, проліферацією та

гіпертрофією подоцитів незважаючи на присутність інших ушкоджень, притаманних іншим варіантам ФСГС. Тубулярні зміни непропорційні ступеню гломерулярного склерозу. Виражені тубулоінтерстиціальні ушкодження, а саме тубулярна атрофія, інтерстиціальний фіброз, дегенеративні та регенеративні зміни характерні для даної форми ФСГС [114].

1.3 Лікування хворих на первинний ФСГС.

За даними багатьох дослідників кількість пацієнтів з ФСГС, н.с, які досягли ремісії, ХХН V ст. розвинулась лише у 2% протягом 5 років, тоді як за відсутності ефекту лікування цей показник становив близько 54% [59, 97]. Пацієнти з нефротичним рівнем протеїнурії у поєднанні з нирковою недостатністю або інтерстиціальним фіброзом мають гіршу відповідь на лікування [59]. В наступних дослідженнях продемонстровано, що 5-ти та 10-ти річне виживання нирок у пацієнтів з різними варіантами ФСГС, які досягли повної ремісії складало 100% [52].

Сьогодні лікарськими засобами першої лінії для лікування пацієнтів з ФСГС є глюкокортикоїди [59, 65, 97, 106]. Вивченню впливу глюкокортикоїдів на перебіг ФСГС присвячено багато робіт. Разом з цим рандомізованих контрольованих досліджень, які б з одного боку визначили ефективність глюкокортикоїдів, а з іншого порівнювали їх ефективність з іншими лікарськими засобами не існує [10]. Глюкокортикоїди в дозі 1 мг/кг ваги застосовують протягом 8-24 тижнів [74]. Аналіз результатів лікування глюкокортикоїдами хворих з ФСГС за останні 10 років показав, що частота ремісій сягає 30% у пацієнтів, що отримували глюкокортикоїди більше 6 міс, та нижче 20% - у пацієнтів з менш тривалим лікуванням [123]. Для зменшення потенційної токсичності у людей похилого віку використовують альтернуючий прийом преднізолону протягом 4-5 міс. [91].

Rei та ін., які ретроспективно досліджували пацієнтів старших 60 років визначили, що у 44% пацієнтів, які досягли ремісії тривалість стероїдної терапії

була близько 6 міс, випадків рецидивування або погіршення функції нирок не було [87].

Korbet та ін. аналізували початкову відповідь на лікування преднізолоном у дозі 0,5-2 мг/кг ваги та визначили, що найвищий рівень повної клініко-лабораторної ремісії >30% був у пацієнтів, які отримували преднізолон протягом >5 місяців та найнижчий у пацієнтів, лікованих преднізолоном протягом ≤2 місяців [59]. Встановлено, що лікування кортикостероїдами повинно бути достатньо тривалим. У випадку часткової КЛР повна доза преднізолону (1 мг/кг ваги) повинна призначатися протягом 8-12 тижнів з наступним зниженням дози протягом місяця для попередження рецидиву [1]. Подібні дослідження продемонстрували, що високі дози преднізолону протягом 4-5 місяців збільшують показник відповіді на лікування з 15% до 67% [16, 106]. Хворі, у яких відсутнє зниження протеїнурії нижче нефротичного рівня протягом 16-24 тижнів, визначаються як гормонорезистентні [18]. Причиною останнього є значні тубулоінтерстиційні зміни та кількість склерозованих клубочків [2,59].

Для лікування гормонзалежних, гормонрезистентних пацієнтів та пацієнтів з рецидивами нефротичного синдрому рекомендовано використовувати циклоспорин [11, 41, 69, 89]. За даними літератури показник ремісії у таких хворих становить 20-60% [11]. Максимальна частота повних ремісій досягається при застосуванні циклоспорину впродовж 6 місяців. За відсутності ремісії більш тривале використання недоцільне, оскільки підвищується ризик нефротоксичності. Однак, незважаючи на високу частоту КЛР дуже часто спостерігаються рецидиви в короткий термін після його відміни [72].

ММФ у дозі 2 г/д, в комбінації зі стероїдами при ЦсА-резистентному нефротичному синдромі викликало ремісію у 8 (44%) з 18 дорослих, але 50% з них мали рецидив після його відміни [17, 53].

Альтернативою призначення високих доз преднізолону як монотерапії є комбінація низьких доз преднізолону та циклофосфаміду або азатиоприну особливо у пацієнтів, що мають протипокази до призначення високих доз преднізолону (діабет, ожиріння, остеопороз) [11]. Дані по використанню

цитотоксичних препаратів, зокрема ЦФ, обмежені декількома ретроспективними дослідженнями і переважно стосуються пацієнтів із стероїдозалежністю, стероїдорезистентністю, стероїдопов'язаними побічними ефектами та/або розповсюдженим інтерстиціальним фіброзом, пошкодженням артеріол за даними ниркової біопсії [9, 99]. За даними літератури ЦФ в дозі 2 мг/кг/д внутрішньо протягом 8-12 тиж викликає повну або часткову ремісію у 75% пацієнтів, більш тривале лікування є недоцільним [9, 33, 43]. У випадку стероїдорезистентності цей показник знижується до 25% [43]. Разом з цим, відповідно даних Korbet SM., застосування алкілюючих цитотоксичних лікарських засобів у 70% хворих було неефективним [65]. Окрім того, потенціальна токсичність цих препаратів - інфекційні ускладнення, гонадотоксичність, онкогенна дія є підґрунтям для пошуку інших підходів до лікування [21].

Альтернативою застосування ЦФ *per os* є застосування його в пульс-дозах. Деякими авторами підкреслюється вища ефективність цього способу та менша частота побічних реакцій [120].

Прогнозувати ефективність лікування пацієнта з ФСГС та нефротичним синдромом важко. Причиною чого може бути морфологічна неоднорідність ФСГС [99].

Способи та прогноз ефективності лікування хворих з морфологічними варіантами ФСГС висвітлені лише у поодиноких статтях. Так, за даними Thomas DB. у 50% пацієнтів з «tip» варіантом досягають повної ремісії; пацієнти з колапсуючим варіантом мають найгірший прогноз, коли трирічне виживання нирок становить 33% проти 67% у решти пацієнтів [110].

За даними іншого дослідження результати лікування первинного ФСГС залежать від величини протеїнурії, ступеня порушення функції нирок і не залежать від морфологічної форми ФСГС [94].

Дослідження Micky J. Chun не показали різниці у відповіді на лікування між клітинним, класичним та «tip» варіантами ФСГС (18). У >50% пацієнтів, що отримували стероїдну терапію було досягнуто ремісії. У пацієнтів, що не досягли

ремісії виживання нирок було значно гіршим, незалежно від гістологічного варіанту.

Таким чином, відповідь на лікування є найкращим прогностичним індикатором, незалежно від варіанту ФСГС [18, 61, 90, 109].

Дослідження Detwiler та Valeri свідчить, що клітинний варіант асоціюється з поганою відповіддю на лікування та швидким прогресуванням захворювання. Ці дослідження показали частоту ремісії $<20\%$ та прогресування до термінальної ниркової недостатності 50% пацієнтів через 2-3 років. Не дивлячись на різні результати досліджень, були зроблені висновки, що прогноз значно гірший у пацієнтів які мають $\geq 20\%$ клітинних ушкоджень за даними ниркової біопсії [31, 114].

Всупереч вищезгаданим даним Melvin M. повідомляє, що більше 50% пацієнтів з клітинним варіантом досягають ремісії, та немає різниці у відповіді на лікування порівняно з класичним варіантом (53% та 52% відповідно) [100]. Виживання нирок значно краще у пацієнтів, які досягли ремісії, хоча 5-річне виживання нирок пацієнтів з клітинним варіантом, що не досягли ремісії тільки 15% , проти 69% пацієнтів з класичним варіантом [62]. Численні роботи, що присвячені оцінці ефективності лікування, залежно від морфологічного варіанту ФСГС, неоднозначні. Досліджуючи пацієнтів з «tip» варіантом ФСГС визначено, що вони мають кращу відповідь на стероїдну терапію та сприятливе протікання захворювання, ніж пацієнти з класичним варіантом [45, 46, 47, 50]. У дослідженнях Hogan-Moulton 80% пацієнтів з даною формою ФСГС мають чутливість до стероїдів, проти 33% пацієнтів з класичним варіантом, але з однаковою тривалістю виживання нирок (87% протягом 4-х років в обох групах) [43].

В дослідженні Stokes та ін. з тривалістю спостереження 21 міс у 21 пацієнта з 29 мав місце прийом тільки стероїдів, 8 пацієнтів приймали послідовно стероїди та цитостатики. Із всіх пацієнтів $58,6\%$ досягли повної клініко-лабораторної ремісії, $13,8\%$ - часткової, $27,6\%$ - мали персистування нефротичного синдрому, і

тільки 1 пацієнт мав прогресування захворювання до термінальної ниркової недостатності [107].

За даними наступних робіт пацієнти з «tip» та «NOS» варіантом мають однакову відповідь на лікування в обох групах [13, 77, 102]. В 1985 Howie спостерігав за пацієнтами з «tip» варіантом. Було встановлено, що 48% пацієнтів з 31 досягли КЛР приймаючи стероїдні препарати, а 10-ти річне виживання нирок склало 90% проти 30% пацієнтів, що не досягли ремісії [46].

Не зважаючи на проведені дослідження нефрологи продовжують пошук нових предикторів відповіді на лікування та прогресування захворювання. Саме пошуку показань до диференційованого лікування пацієнтів з варіантами ФСГС присвячена ця робота.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика хворих на первинний ФСГС з НС

За період з 2007 по 2012 рр. обстежено та проаналізована ефективність лікування 90 пацієнтів з первинним ФСГС, нефротичним синдромом, що перебували на стаціонарному лікуванні та спостерігались в ДУ «Інститут нефрології НАМН України». Тривалість спостереження від 1 до 9 років (в середньому $4,7 \pm 2,4$ роки).

Критерії включення в дослідження:

1. Вік від 18 до 70 років
2. Наявність за даними обстеження ХХН I-III ст., первинного ФСГН, НС.
3. Комплаєнсність пацієнта
4. Згода на участь у дослідженні

Критерії виключення:

1. Вторинний ФСГС
2. Участь в інших дослідженнях
3. Неспроможність підписати інформовану згоду
4. Відмова від участі у дослідженні

При виконанні роботи дотримані правила безпеки пацієнта, морально-етичні норми відповідно до положень GCP.

Всім пацієнтам було проведене клінічне і лабораторне обстеження, результатом якого стало підтвердження діагнозу ХХН I-III ст., первинного ФСГС з нефротичним синдромом. Стадія ХХН визначалась згідно класифікації прийнятої II національним з'їздом нефрологів України (2005р.). Клінічно характеристика пацієнтів формувалась з використанням наступних даних: вік, стать, артеріальний тиск, рівень добової протеїнурії, сироваткового креатиніну, альбуміну, холестерину, швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ).

Серед обстежених хворих 50 (55,6%) чоловіків та 40 (44,4%) жінок у віці від 18 до 70 років, медіана 40 років (інтерквартильний розмах від 23 до 53 років). Співвідношення чоловіки/жінки становило 1:0,8. Розподіл хворих за віком проводився відповідно до вікових періодів класифікованих ВООЗ: особи молодого віку (16-29 років), зрілого (30-44 роки), середнього (45-59 років), похилого (60-74 років). Осіб старечого віку (75-89 років) та довгожителів (90 і старше) серед обстежених хворих не було. Домінували особи вікової групи 16-29 років (32 пацієнти – 35,6%). Розподіл пацієнтів за віком представлено на рис. 2.1.

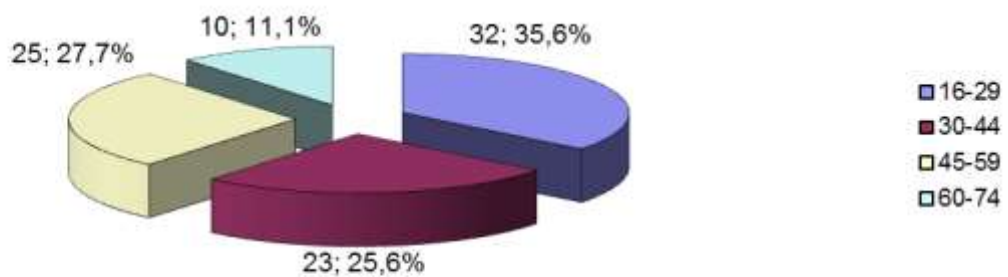


Рисунок 2.1. Розподіл хворих за віком

Серед пацієнтів з ФСГС, НС у віці 16-29 та 60-74 років домінували чоловіки зі співвідношенням 1:0,5 та 1:0,4 відповідно; у віковому періоді 30-44 та 45 - 59 років переважали жінки 1:0,8. Як видно з рис. 2.2 різниця у розподілі між чоловіками та жінками відмічалась лише у віковій групі від 16 до 29 років ($p < 0,05$).

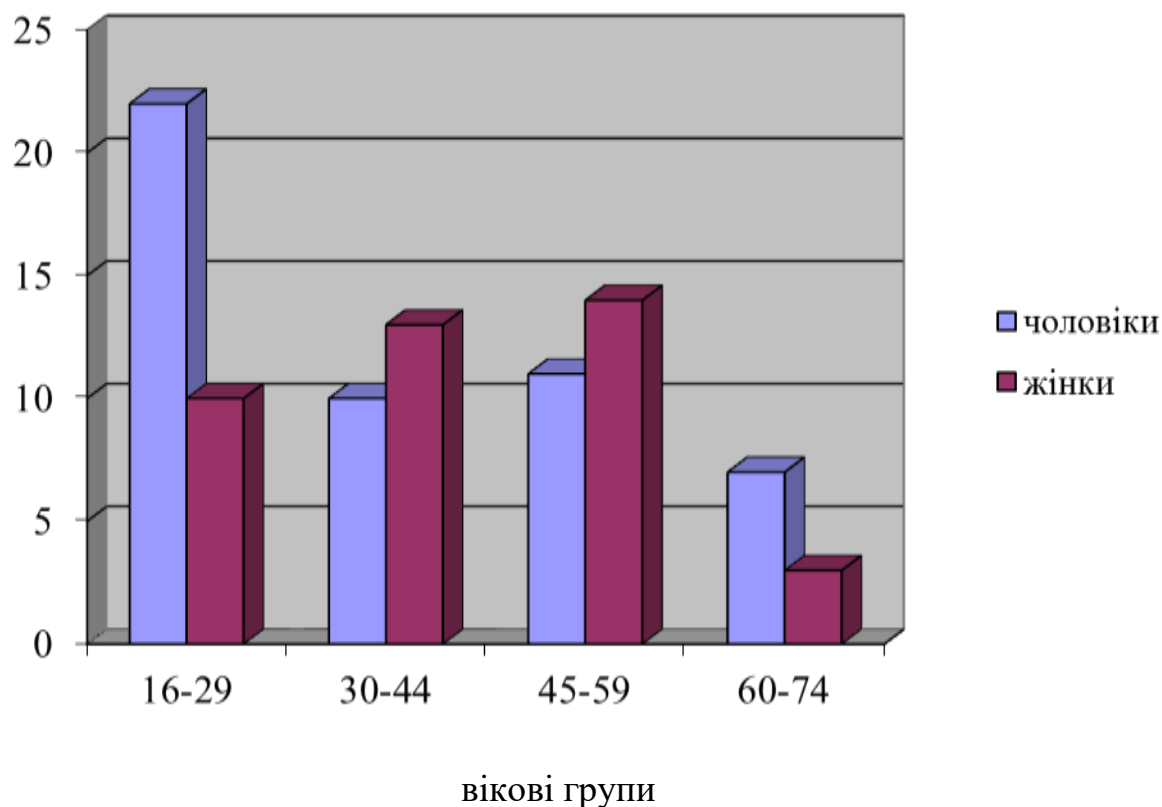


Рисунок 2.2. Розподіл пацієнтів за віком та статтю

Серед обстежених пацієнтів 63,3% мали артеріальну гіпертензію з показниками систолічного та діастолічного АТ (медіана та інтерквартильний розмах) 140 мм рт. ст. (120:150) та 90 мм рт. ст. (80:90) відповідно. За необхідності корекції АТ застосовували антигіпертензивні лікарські засоби такі як ІАПФ/БРА у максимально переносимій дозі. При недостатній ефективності додатково призначались БКК, β -блокатори, сечогінні.

Лабораторні показники такі, як сироватковий креатинін, альбумін, добова протеїнурія та ін., що визначались у пацієнтів представлені в таб. 2.1.

Таблиця 2.1

Клінічна та лабораторна характеристика хворих

Показник	Пацієнти (n=90)
Чол./жін	50/40
Вік (роки)	40 (23:53)
Сироватковий креатинін (ммоль/л)	100 (82:122)
ШКФ (мл/хв)	66,8 $\pm$ 28,9
Сироватковий альбумін (г/л)	27 (22:31)
Добова протеїнурія (г/д)	5,8 $\pm$ 2,4
Сироватковий холестерин (ммоль/л)	9,6 (7,2:13,2)
Систолічний АТ (мм рт ст.)	140 (120:150)
Діастолічний АТ (мм рт ст.)	90 (80:90)
Гіпертензія (%)	63,3%
Тривалість захворювання до призначення лікування (міс.)	2 (1:3)

2.2. Методи дослідження

У процесі дослідження хворим було виконано ряд клінічних та лабораторних обстежень які включали: аналіз скарг, анамнезу життя та хвороби, об'єктивних даних, проведення загального аналізу крові (гемоглобін, еритроцити, лейкоцити з формулою, ШОЕ), біохімічне дослідження крові (загальний білок, альбумін, сечовина, креатинін, аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, білірубін, холестерин), коагулограми, концентрації електролітів у сироватці крові.

Забір крові для біохімічних досліджень проводився вранці натще після 12-годинного голодування з ліктьової вени хворого, який знаходився в сидячому положенні не менше 5 хвилин.

За рекомендаціями Національної Просвітницької Програми США щодо визначення рівня холестерину крові, рівень загального холестерину крові вважався нормальним при його значенні $<5,2$ ммоль/л, незначно підвищеним від $5,2$ до $6,5$ ммоль/л, високим більше $6,5$ ммоль/л [127].

Досліджувався загальний аналіз сечі, визначалась концентрація білку у добовій сечі. Вирізняли менш виражену та виражену протеїнурію від $3,5$ до 10 г/д, та більше 10 г/д відповідно.

Лабораторні дослідження проводились відповідно до стандартних методик у клінічній лабораторії інституту.

Із інструментальних методик виконувалася ЕКГ, ЕХО-КГ, УЗД нирок.

АТ вимірювався методом Короткова з визначенням ступеню артеріальної гіпертензії. Артеріальний тиск вимірювали хворим у стані спокою (10 хв.) в положенні сидячи за допомогою тонометрів CUFF LD та Microlife BP-A 61-20. Наявність та ступінь АГ встановлювали за рекомендаціями експертів ВООЗ та Міжнародної асоціації гіпертензії (2007р). I ст. АТ систолічний $-140-159$ мм рт. ст., АТ діастолічний $-90-99$ мм рт. ст.; II ст. АТ систолічний $-160-179$ мм рт. ст., АТ діастолічний $-100-109$ мм рт. ст.; III ст. АТ систолічний $- \geq 180$ мм рт. ст., АТ діастолічний $- \geq 110$ мм рт. ст.

Стан функції нирок та стадію ХХН визначали за швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ), яка вираховувалася згідно формули MDRD ($\text{ШКФ} = 186 \times (\text{креатинін сироватки, мкмоль/л} \times 0,0113)^{-1,154} \times (\text{вік, роки})^{-0,203}$). Для жінок результат помножують на $0,742$, для осіб негроїдної раси на $1,210$. ХХН – I ШКФ ≥ 90 мл/хв; ХХН II – ШКФ $60-89$ мл/хв; ХХН III – ШКФ $30-59$ мл/хв; ХХН IV – ШКФ $15-29$ мл/хв; ХХН V – ШКФ < 15 мл/хв.

Для встановлення морфологічної форми захворювання всім пацієнтам з НС проведено черезшкірну пункційну біопсію нирки з використанням біопсійних

голок Unicut (16 - gange, Angiomed: Німеччина) під контролем ультразвукового сканера (M-2540-R фірми "Philips" En Visor: США).

У процесі виконання нефробиопсії отриманий матеріал переглядали у світлооптичному мікроскопі з об'єктивом x 10 у променях відбитого світла та пересвідчувались у наявності, щонайменш, кортикальної речовини з наявністю не менше 9 клубочків. Всі морфологічні дослідження біопсійного матеріалу виконувались співробітниками лабораторії патоморфології під керівництвом Непомнящого В.М.

Фокально-сегментарний гломерулосклероз визначався за наявності фокальної та сегментарної акумуляції еозинофільного матеріалу (частина якого подібна до мезангіального матриксу, а інша –аморфна (гіалін), колапсу та адгезії частини гломерулярних капілярів.

Морфологічний діагноз формулювався відповідно до „Морфологічної класифікації хвороб нирок для нефрологічної практики”, прийнятої III національним з'їздом нефрологів України (2009 р.) (121). Крім форми для хворих з ФСГС, згідно Колумбійської класифікації [26] визначали морфологічні варіанти (таб. 2.2).

Таблиця 2.2

Морфологічні варіанти ФСГС

Варіант ФСГС	Позитивні критерії	Негативні критерії
«NOS»	Наявність хоча б одного клубочка зі збільшенням позаклітинного матриксу як в області судинного полюса так і на периферії гломерулярного пучка з розвитком облітерації просвіту гломерулярних капілярів.	Виключити перихілярний, клітинний, «tip» та колапсуючий варіанти

Продовження таблиці 2.

Варіант ФСГС	Позитивні критерії	Негативні критерії
Перихілярний	Перихілярний (близько воріт клубочка) гіаліноз та/або склероз, що залучає >50% сегментарно склерозованих гломерул.	Виключити клітинний, «tip» та колапсуючий варіанти ФСГС.
Клітинний	Наявність хочаб одного клубочка з сегментарною ендокapілярною гіперклітинністю з оклюзією просвіту капілярів з/без наявності пінистих клітин або каріорексиса.	
«tip»	Наявність хочаб одного клубочка з сегментарним пошкодженням в зоні виходу проксимального каналцю, присутністю адгезії між капілярним пучком та капсулою Боумена або між подоцитами і парієтальними або тубулярними епітеліальними клітинами.	Виключити колапсуючий варіант та будь-який перихілярний склероз
Колапсуючий	Наявність хочаб одного клубочка з сегментарною або тотальною облітерацією просвіту капілярів, зморщуванням та колапсом гломерулярної базальної мембрани	

Аналізуючи морфологічну картину кожного з варіантів оцінювалися зміни клубочку (гломерулярні зміни), а саме: наявність мезангіальної гіперклітинності,

ендокапілярної гіперклітинності, сегментарного склерозу та/або адгезії, наявність клітинних/фіброклітинних півмісяців, % клубочків з глобальним склерозом; тубулоінтерстиціальні зміни: наявність тубулярної дистрофії, субатрофії, атрофії, інтерстиціального склерозу, інфільтрації, фіброзу; судинні зміни: артеріо-артеріологіаліноз, артеріолосклероз. При ушкодженні менш ніж 50% клубочків зміни вважались фокальними. Якщо патологічні зміни охоплювали тільки частину клубочка вони визначались як сегментарні. Глобальними визначались патологічні зміни, які охоплювали весь клубочок.

Гломерулярні зміни оцінювали як мінімальні при виявленні їх в 1/3 клубочків, помірні – в 1/3-2/3 клубочків та виражені більше ніж в 2/3 клубочків. Тубулоінтерстиційні зміни визначались мінімальними за наявності атрофії або фіброзу, що залучають в патологічний процес до 25% каналців та інтерстицію, помірні – 26-50%, виражені >50%. Судинні зміни визначались як мінімальні при звуженні просвіту судини до 25%, середні 25-50%, виражені >50%.

2.3. Методи лікування

Лікування хворих на ФСГС з НС здійснювали відповідно до рекомендацій KDIGO (Kidney disease: Improving global outcomes), 2012р. При вперше виявленому первинному ФСГС, НС у фазі 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 пацієнт визначався гормон резистентним, що вимагало зміни лікування.

За наявності протипоказань до призначення ГК (цукровий діабет, неконтрольована артеріальна гіпертензія, виразкова хвороба шлунку та /або 12-палої кишки, значні тубулоінтерстиціальні зміни за даними нефробиопсії, виражений остеопороз, психічні розлади, тощо), рецидивах нефротичного синдрому, стероїдорезистентності або стероїдозалежності хворим призначали пульс-терапію ЦФ 0,5-0,75г/м² (залежно від ШКФ) щомісяця протягом 6 міс з

наступним переходом на підтримуючу терапію кожні 3 міс №3 з або 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/д 4-12 міс з/без ГК 0,15 мг/кг/д чи ММФ 2 г/д впродовж 1-2 років в комбінації з низькими дозами ГК або без них.

Розподіл хворих за віком, статтю та видом терапії представлений в таб. 2.3.

Таблиця 2.3

Групи пацієнтів залежно від віку, статі, виду патогенетичного лікування

Група	n	Стать		Вікові групи (роки)			
		чоловіки	жінки	16-29	30-44	45-59	60-74
ГК	54	33	21	20	13	14	7
ЦФ (пульс)	26	8	18	5	7	9	5
ЦФ per os	20	11	9	6	9	5	0
ЦС	21	8	13	6	8	7	0
ММФ	19	9	10	7	6	6	0
Загальна кількість спостережень	140	69	71	44	43	41	12

Кількість пролікованих хворих більша ніж включених у дослідження оскільки за неефективного лікування застосовувались інші лікарські засоби.

Ефективність лікування визначалась як повна клініко-лабораторна ремісія (ПКЛР) при зниженні добової протеїнурії <200 мг/д, часткова клініко-

лабораторна ремісія (ЧКЛР) при зниженні добової протеїнурії $<3,5$ г/д або на $\geq 50\%$ від вихідної, але $<3,5$ г/д. Погіршення – збереження НС, прогресивне зниження ШКФ. Гормонрезистентність – відсутність зниження протеїнурії, або її зниження яке не може бути трактоване як ЧКЛР між 12-16 тиж лікування. Рецидив – підвищення рівня протеїнурії до нефротичного на будь якому етапі лікування (ранній) чи після його відміни (пізній). Стероїдоалежність – підвищення протеїнурії на фоні зниження добової дози преднізолону.

Для динамічного спостереження за пацієнтом та зручності статистичного аналізу була розроблена індивідуальна карта хворого представлена в додатку 1, яка включає розділи особистих даних, тривалості захворювання на момент включення в дослідження, попереднього лікування, лабораторного обстеження до, під час, після лікування та розділу, що відображає поетапне лікування.

2.4. Методи статистичної обробки отриманих результатів

Обробку отриманих результатів проводили на основі створеної електронної бази даних. Показники, отримані в результаті досліджень залежно від розподілу величин були оброблені методами непараметричної та параметричної статистики. В процесі аналізу даних застосовували методи описової статистики. Для та визначення типу розподілу кожної групи і окремо підгруп, використовували критерій Шапіро-Уїлка та проводили візуальну перевірку за допомогою гістограм. При нормальному розподілі рівні аналізованих величин в групах обстежених представляли як середнє значення $\pm$ стандартне відхилення ($M \pm SD$), при іншому розподілі сукупність описували за допомогою медіани та процентилей (25-а: 75-а).

Порівнюючи дві незалежні групи за умови нормального розподілу використовували t-критерій Стьюдента, більше 2-х груп застосовували одно факторний дисперсійний аналіз (ANOVA). При іншому розподілі достовірність різниці визначали за допомогою U-тесту Манна-Уїтні, для порівняння показників

більше ніж в 2-х групах використовували тест Краскела-Уоліса. Різниця вважалась достовірною за рівня значимості $p < 0,05$.

Порівняння частот виконували за критерієм згоди χ^2 Пірсона з поправкою Йетса за умови, якщо абсолютні частоти в клітинах таблиці частот менше 10 та точний двосторонній критерій Фішера за умови, якщо абсолютні частоти в клітинах таблиці частот менше 5. Різниця вважалась достовірною при рівні значимості $p < 0,05$.

При необхідності встановлювали наявність чи відсутність зв'язку між досліджуваними показниками за допомогою кореляційного аналізу з визначенням коефіцієнту кореляції Пірсона (параметричний метод) або рангового коефіцієнту кореляції Спірмена (непараметричний метод).

З метою визначення факторів, які впливають на показник лікування використовували покроковий множинний лінійний регресійний аналіз.

Для вивчення впливу морфологічної форми ФСГС та виду підтримуючої імуносупресивної терапії на час до виникнення рецидиву був використаний метод Kaplan-Meier та визначений F-критерій Кокса.

Статистичну обробку отриманих в результаті досліджень даних проводили з використанням комп'ютерних програм Microsoft Excel та Statistica 6.0 for Windows.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Результати клінічних та лабораторних досліджень пацієнтів з первинним ФСГС, НС

За період спостереження проаналізовано дані 90 хворих з ФСГС, НС Розподіл пацієнтів за віком та статтю подані у таб.1.1.

Серед обстежених хворих 50 (55,6%) чоловіків та 40 (44,4%) жінок у віці від 18 до 70 років. Медіана віку 40 років (25 центиль = 23 роки, 75 центиль = 53 роки). Співвідношення чоловіки/жінки становило 1:0,8. Домінували особи вікової групи 16-29 років (32 пацієнти – 35,6%).

Клінічна та лабораторна характеристика хворих залежно від градації показників на момент першого обстеження представлена в таблиці 3.1

Отримані дані свідчать, що переважають хворі з ХХН II ст. та ХХН III ст.- 42,2% та 38,9% відповідно. ХХН I ст. визначена у 17 (18,9%) хворих.

Всі хворі, що включені в дослідження мали нефротичний синдром з різним рівнем протеїнурії. У 76 (84,4%) пацієнтів добова втрата білку не перевищувала 10 г/д, у 14 (15,6%) обстежених хворих протеїнурія була значно вищою.

Нормальні показники холестерину визначалися у 5 (5,5%) пацієнтів, підвищення показників у межах 5,2-6 ммоль/л виявлено у 7 (7,8%) осіб, вище 6 ммоль/л виявлено у 78 (86,7%) хворих.

Проаналізовано рівень артеріального тиску. Виявлено, що у 38 (36,7%) пацієнтів гіпертензія не встановлена, у 52 (63,3%) визначено підвищений рівень артеріального тиску. При розподілі пацієнтів відповідно ступеня АГ виявлено, що АГ I ст. мала місце у 28 (53,9% від кількості пацієнтів з АГ), II ст. визначена у 19 (36,5%), III ст. у 5 (9,6%). Цифри систолічного артеріального тиску (САТ) від 140 до 159 мм. рт. ст. зафіксовано у 31 (34,5%), 160-179 мм.рт.ст. у 13 (14,4%) хворих, у 1 (1,1%) пацієнта вони перевищили 180 мм.рт.ст.

Таблиця 3.1

Клінічна та лабораторна характеристика хворих на момент першого
обстеження

Клінічні дані	Загальна група n=90	
	Абс.	%
Всього хворих	90	100,0
ШКФ (мл/хв.)		
≥ 90	17	18,9
60-89	38	42,2
30-59	35	38,9
Добова протеїнурія (г/д)		
≤ 10	76	84,4
> 10	14	15,6
Сироватковий холестерин (ммоль/л)		
$< 5,2$	5	5,5
5,2-6,5	7	7,8
$> 6,5$	78	86,7
Систолічний АТ (мм рт ст)		
< 140	45	50
140-159	31	34,5
160-179	13	14,4
≥ 180	1	1,1
Діастолічний АТ (мм рт ст)		
< 90	38	42,2
90-99	28	31,1
100-109	19	21,1
≥ 110	5	5,6
АГ		
І ступінь	28	53,9*
ІІ ступінь	19	36,5*
ІІІ ступінь	5	9,6*
Без АГ	38	42,2
Тривалість захворювання до призначення лікування (міс)		
< 2	42	46,7
2-4	35	38,9
> 4	13	14,4

Примітка: * - % від кількості хворих з АГ (52 пацієнти)

Показники діастолічного артеріального тиску (ДАТ) не перевищували 90 мм.рт.ст. у 38 (42,2%) хворих, 28 (31,1%) пацієнтів мали ДАТ в діапазоні 90-99 мм.рт.ст., у 19 (21,1%) обстежених констатували ДАТ в межах 100-109 мм.рт.ст. та 5 пацієнтів мали ДАТ вище 110 мм.рт.ст.

З метою клінічної оцінки залежності лабораторних показників та функції нирок всі хворі, що включені в дослідження були розподілені на групи залежно від стадії ХХН (таблиця 3.2).

При дослідженні клінічних та лабораторних показників залежно від функції нирок, які представлені в таблиці 3.2. виявлено, що ХХН І ст. визначена у 17 пацієнтів, ХХН ІІ ст. у 38 хворих, ХХН ІІІ ст. у 35 хворих.

Ми не спостерігали суттєвої різниці у розподілі хворих за статтю ($p=0,4$ за критерієм χ^2), однак виявлено, що за віком пацієнти з ХХН І ст. (20 (19:23) р.) різнилися від таких з ХХН ІІ ст. (30 (22:44)р.) та ХХН ІІІ ст. (50 (41:56)р.). За методом Краскела-Уоліса $H=27$, $p<0,001$ для всіх порівнювальних пар ознак.

Достовірна різниця між групами виявлена у показниках добової втрати білку ($H=8$, $p=0,01$). При проведенні парного порівняння груп з використанням тесту Манна-Уїтні виявлено, що її рівень у пацієнтів ХХН ІІІ ст. значимо вищий ($6,7 \pm 2,2$ г/д) ніж у пацієнтів з ХХН І ст. ($4,9 \pm 1,8$ г/д) та ХХН ІІ ст. ($4,2$ (3,4:7,7) г/д).

Також було проаналізовано рівні АТ у пацієнтів кожної стадії ХХН та виявлена достовірна різниця за рівнем САТ ($H=12,5$; $p=0,0019$). При проведенні парного порівняння груп з використанням тесту Манна-Уїтні виявлено, що ця різниця стосується тільки групи пацієнтів з ХХН ІІІ ст. (145 ± 18 мм рт. ст.) та двох інших груп (ХХН ІІ ст.-130 (120:140) та ХХН І ст.- 134 ± 13 мм рт. ст.) Різниця САТ між групами пацієнтів з ХХН І та ХХН ІІ недостовірна.

Рівень альбуміну у пацієнтів всіх груп порівнянь суттєво не відрізнявся, хоча спостерігалась тенденція до його зниження зі збільшенням стадії ХХН.

Таблиця 3.2

Клінічні та лабораторні показники залежно від стадії ХХН

Показники	ХХН Іст.	ХХН ІІст.	ХХН ІІІст.
Стать: чоловіки	10	23	17
жінки	7	15	18
Критерій Пірсона $\chi^2=0,4$ $p=0,8$			
Вік, роки	20 (19:23)	30 (22:44)	50 (41:56)
Метод Краскела-Уоліса $H=27$ $p<0,001$			
Добова протеїнурія, г/добу	4,9 $\pm$ 1,8	4,2 (3,4:7,7)	6,7 $\pm$ 2,2
Метод Краскела-Уоліса $H=8$ $p=0,01$			
Альбумін, г/л	28,4 $\pm$ 6,0	27 (21,7:25,5)	25 $\pm$ 5,1
Метод Краскела-Уоліса $H=2,7$ $p=0,2$			
Креатинін, ммоль/л	71,5 $\pm$ 9,7	92,4 $\pm$ 17,3	124 (109:199)
Метод Краскела-Уоліса $H=40,8$ $p<0,0001$			
САТ, мм.рт.ст.	134 $\pm$ 13	130 (120:140)	145 $\pm$ 18
Метод Краскела-Уоліса $H=12,5$ $p=0,0019$			
ДАТ, мм.рт.ст.	83 $\pm$ 8	84 $\pm$ 8	94 $\pm$ 11
Метод Краскела-Уоліса $H=2,9$ $p=0,2$			
Холестерин, ммоль/л	8 (7:9,6)	8,4 (6,8:12,4)	10,8 (9:14)
Метод Краскела-Уоліса $H=7$ $p=0,02$			

Достовірна різниця виявлена між рівнями холестерину у пацієнтів відповідно до стадій ХХН ($H=7$, $p=0,02$), однак при проведенні парного тесту така різниця визначена лише між пацієнтами з ХХН ІІІ ст.(10,8 (9:14)) та двох інших груп (ХХН І ст. – 8 (7:9,6) та ХХН ІІ ст. – 8.4 (6,8:12,4) ммоль/л).

Оскільки суттєвим фактором прогресування гломерулонефриту вважається гіпертензія, тому нами було проведено дослідження клінічних та лабораторних

проявів ФСГС залежно від наявності та ступеня АГ. В таблиці 3.3 представлені дані клінічних та лабораторних показників у групах хворих з ФСГС, НС за відсутності та наявності АГ на момент першого обстеження.

Як бачимо з представлених даних у 33 пацієнтів АТ був у межах норми, у 31 пацієнта - АГ I ст., у 21 мала місце АГ II ст., та у 5 - III ст.. Співвідношення чоловіків та жінок в групі хворих без АГ склало 1,4:1, в групі АГ I, II, III ст. – 1,5:1; 0,9:1; 0,7:1 відповідно. Статистично значимої різниці у розподілі групи за статтю не виявлено.

Показники віку пацієнтів розподілились наступним чином: без АГ 30 (22:44), АГ I ст. $39,8 \pm 15,8$ р., АГ II ст. $45,7 \pm 14$ р., АГ III ст. 62,5 (55:70)р. Аналізуючи вік пацієнтів виявлено значні відмінності між групами ($H=10$ $p=0,01$). При порівнянні пар ознак за методом Манна-Уїтні виявлено, що середній вік пацієнтів без АГ суттєво нижчий від такого у пацієнтів з АГ II та III ст.

В групі пацієнтів без АГ рівні загального холестерину сироватки крові (10 (7,8:12,4) ммоль/л) не відрізнялись від таких у пацієнтів з АГ I ст. (8,4 (6,9:13,9) ммоль/л), АГ II ст. ($10,3 \pm 2,9$ ммоль/л) та АГ III ст. (12,5 (8,1:1,7) ммоль/л).

Також не виявлено різниці між показниками добової втрати білку у групах пацієнтів без АГ, а також з наявністю АГ I, II та III ст. які склали $5,8 \pm 2,5$ г/д, $5,5 \pm 1,9$ г/д, $6,2 \pm 3$ г/д, $5,9 \pm 1,4$ г/д відповідно.

Проведений аналіз показників креатиніну показав значне його підвищення з прогресуванням АГ ($H=12,3$; $p=0,006$), однак при порівнянні кожної з груп між собою виявилось, що це стосується хворих без АГ та з АГ II та III ст., також різниця виявлена і між креатиніном пацієнтів з АГ I. та III ст..

При аналізі ШКФ виявлено, що її рівень значно різниться між групами пацієнтів з різними ступенями АГ ($H=14,3$; $p=0,002$). Такі дані отримані для всіх порівнювальних пар ознак.

Таблиця 3.3

Клінічні та лабораторні показники залежно від наявності та ступеня АГ

показники	Хворі без АГ	Ступінь АГ		
		I	II	III
Стать ч ж	20	18	10	2
	13	13	11	3
Критерій Пірсона $\chi^2=0,3$ $p=0,9$				
Вік, роки	30 (22:44)	39,8 $\pm$ 15,8	45,7 $\pm$ 14	62,5 (55:70)
Метод Краскела-Уоліса $H=10$ $p=0,01$				
Загальний холестерин, ммоль/л	10 (7,8:12,4)	8,4 (6,9:13,9)	10,3 $\pm$ 2,9	12,5 (8,1:17)
Метод Краскела-Уоліса $H=1,1$ $p=0,7$				
Добова протеїнурія, г/д	5,8 $\pm$ 2,5	5,5 $\pm$ 1,9	6,2 $\pm$ 3	5,9 $\pm$ 1,4
ANOVA $F=0,2$ $p=0,8$				
Альбумін, г/л	26,9 $\pm$ 7,4	28,6 (24:30)	28,5 $\pm$ 6,2	21,5 (19:24)
Метод Краскела-Уоліса $H=3,4$ $p=0,3$				
Креатинін, ммоль/л	91,4 $\pm$ 20,9	99 (82:124)	113 (92:166)	272 (228:316)
Метод Краскела-Уоліса $H=12,3$ $p=0,006$				
ШКФ, мл/хв	68 (49:81)	68,6 $\pm$ 23,8	47,2 (35,6:57,5)	29,8(29,6:36,4)
Метод Краскела-Уоліса $H=14,3$ $p=0,002$				

Таким чином, отримані результати обстеження хворих на первинний ФСГС з НС свідчать:

- серед хворих на ФСГС, НС переважають чоловіки 50 (55,6%), кількість жінок – 40 (44,4%) ;
- медіана віку 40 років (25 перцентиль = 23 роки, 75 перцентиль = 53 роки), домінує вікова група 16-29р. (35,6%);

- найчастіше виявляються хворі з ХХН II ст. та ХХН III ст.- 38 (42,2%) та 35 (38,9%) відповідно. ХХН I ст. визначена у 17 (18,9%) хворих.
- у 76 (84,4%) пацієнтів добова втрата білку не перевищувала 10 г/д, у 14 (15,6%) обстежених хворих протеїнурія >10 г/д.
- показники холестерину $<5,2$ ммоль/л визначалися у 5 (5,5%) пацієнтів, у межах 5,2-6 ммоль/л виявлено у 7 (7,8%) осіб, > 6 ммоль/л - у 78 (86,7%) хворих.
- АГ виявлена у 52 (63,3%) хворих, кількість хворих без АГ - 38 (36,7%).

3.2. Морфологічні характеристики пацієнтів з первинним ФСГС, НС

Хворі на ФСГС з НС були розподілені відповідно Колумбійської класифікації. Аналізували морфологічну картину кожного з варіантів оцінюючи гломерулярні зміни (наявність мезангіальної гіперклітинності, ендокapілярної гіперклітинності, сегментарного склерозу та/або адгезії, наявність клітинних/фіброклітинних півмісяців, % клубочків з глобальним склерозом); тубулоінтерстиціальні зміни (наявність тубулярної дистрофії, субатрофії, атрофії, інтерстиціального склерозу, інфільтрації, фіброзу); судинні зміни (артеріо-артеріологіаліноз, артеріоло склероз).

Виходячи з критеріїв Колумбійської класифікації серед обстежених 90 пацієнтів у 52 (57,8%) діагностовано варіант «NOS», у 33 (36,7%) варіант «тір», у 3 (3,3%) колапсуючий (coll) варіант, у 1(1,1%) клітинний, перихілярний варіант також у 1(1,1%) хворого (рис. 3.1).

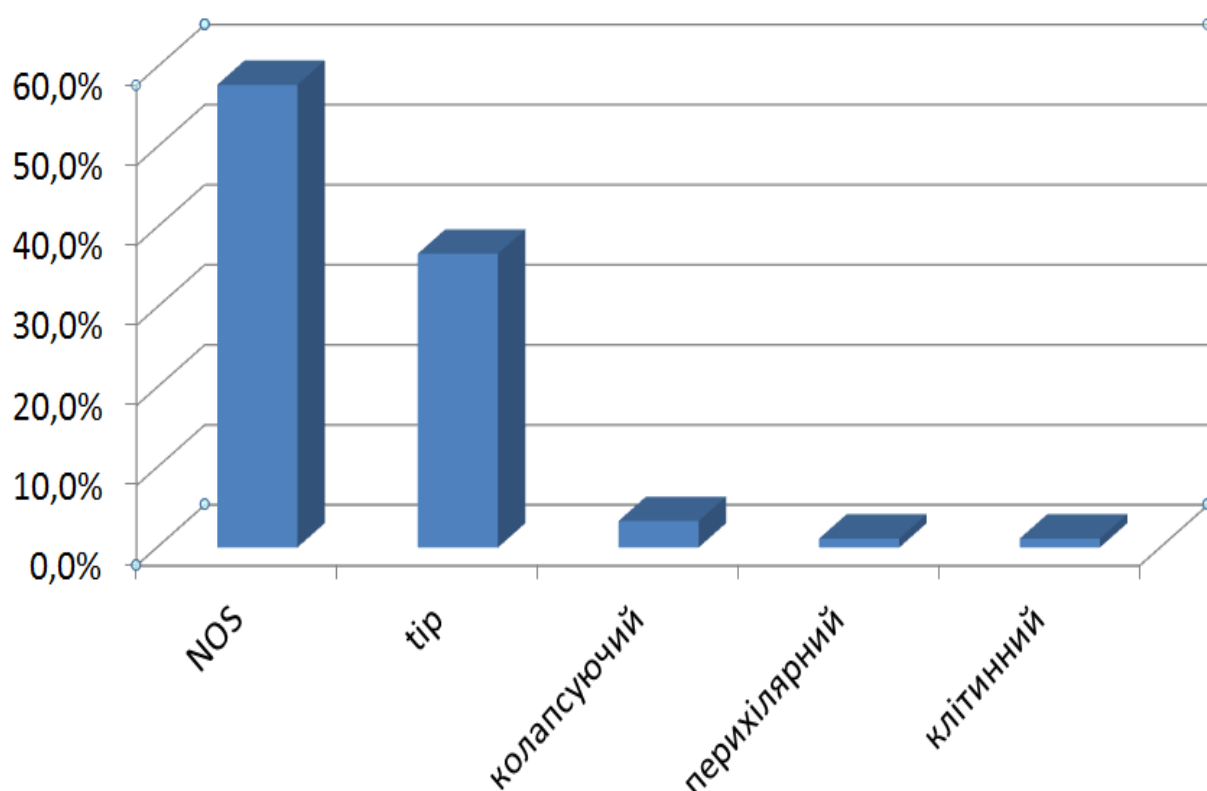


Рисунок 3.1. Частота морфологічних варіантів ФСГС

Як видно з рис. 3.1, найчастішим варіантом у пацієнтів з ФСГС був «NOS» (52/57,8%) з приблизно однаковим розподілом за статтю (співвідношення чоловіки/жінки 1:0,9). Вік хворих даної групи склав 41 (25:53) рік (таб. 3.4). Середні показники ШКФ $62,7 \pm 23$ мл/хв.

Артеріальна гіпертензія спостерігалась у 37 (71,2%) пацієнтів, що значно частіше ніж у пацієнтів з варіантом «tip» (10(30,3%)) ФСГС ($p=0,0004$ (χ^2)). Вираженість АГ також мала різницю. У хворих з варіантом «NOS» ФСГС рівні САТ та ДАТ значно вищі ніж у пацієнтів з варіантом «tip» та склали 139 ± 17 , $90(80:90)$ та 129 ± 14 , $80(80:90)$ відповідно.

Таблиця 3.4

Характеристика пацієнтів з різними варіантами ФСГС на момент біопсії

Клінічні дані	Варіант ФСГС	
	«NOS» (n=52)	«Tip» (n=33)
Стать (ч/ж)	28/24	17/16
Критерій Пірсона $\chi^2=0,01$ p=0,8		
Вік (роки)	41(25:53)	33(22:53)
Метод Манна-Уїтні U=532 Z=0,7 p=0,4		
ШКФ (мл/хв)	62,7 $\pm$ 23	67,1 $\pm$ 27,3
t-критерій Стьюдента t=-0,7 p=0,4		
Креатинін, ммоль/л	100(83,4:123)	95,5(72,5:115)
Метод Манна-Уїтні U=393 Z=1 p=0,2		
Добова протеїнурія (г/л)	5,7 $\pm$ 2,5	5,7 $\pm$ 2,0
t-критерій Стьюдента t=-0,01 p=0,9		
Альбумін, г/л	26,6(22:31)	28,5(22,5:31)
Метод Манна-Уїтні U=424 Z=-0,5 p=0,6		
Сироватковий холестерин (ммоль/л)	8,6(7:13)	11,2 $\pm$ 3,9
Метод Манна-Уїтні U=476 Z=-1,3 p=0,1		
Систолічний АТ (мм рт ст)	139 $\pm$ 17	129 $\pm$ 14
t-критерій Стьюдента t=2,4 p=0,01		
Діастолічний АТ (мм рт ст)	90(80:90)	80(80:90)
Метод Манна-Уїтні U=374 Z=2,5 p=0,01		
Гіпертензія (%)	71,2	30,3
Критерій Пірсона (χ^2) p=0,0004		

Світлооптично варіант «NOS» ФСГС характеризувався наявністю сегментарних PAS- та PAMS-позитивних ущільнень гломерулярного пучка з облітерацією просвіту гломерулярних капілярів (рис. 3.2). Гломерулосклероз виявлявся як в зоні судинного полюсу, так і на периферії гломерулярного пучка, нерідко з сегментарною адгезією до капсули Боумена. Дольки, що не затронуті сегментарним склерозом виглядали нормально.

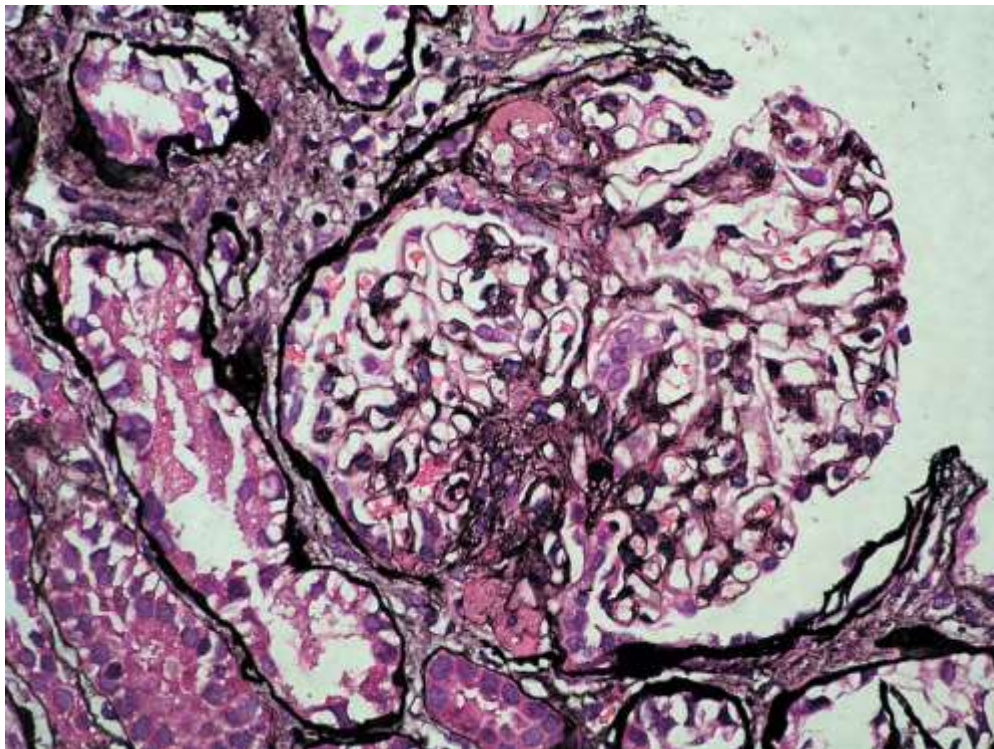


Рисунок 3.2. Хворий П., 42 роки. ФСГС, варіант NOS: дві ділянки сегментарного склерозу гломерулярного пучка з гіалінозом в зоні адгезії з капсулою клубочка. Імпрегнація метенаміновим сріблом за Джонсом (PAMS). Зб. $\times 400$.

Переважає більшість пацієнтів (42,3%) з варіантом «NOS» мали помірний сегментарний склероз, кількість пацієнтів з мінімальним сегментарним склерозом становила 21 (40,4%), у 9 (17,3%) пацієнтів мав місце виражений сегментарний склероз.

Глобальний гломерулосклероз спостерігався у 16-ти (30,8%) пацієнтів, причому мінімальний визначався у 12 (23,1%) пацієнтів, помірний у 4 (7,7%). Вираженого глобального гломерулярного склерозу серед пацієнтів з варіантом «NOS» не було.

Мезангіальна гіперклітинність, яка визначалась при виявленні більше 4-х мезангіальних клітин в зоні мезангію, спостерігалась у 11 (21,2%) пацієнтів. Ендокапілярна гіперклітинність, що виникала внаслідок збільшення кількості клітин в просвіті клубочкових капілярів зі звуженням їх просвіту виявлялась у 6 (11,5%) пацієнтів.

В 7 (13,5%) спостереженнях виявлена проліферація епітеліоцитів та епітеліоїдних клітин з формуванням клітинних або фіброклітинних півмісяців.

Тубуло-інтерстиціальні зміни були у вигляді помірних вогнищевих дистрофічних змін у 8 (15,4%), виражених у 5 (9,6%) пацієнтів. Помірна субатрофія каналців виявлена у 2 (3,9%) пацієнтів, у 3-х (5,8%) пацієнтів визначалась помірна вогнищева атрофія каналців. В інтерстиції 7 (13,5%) пацієнтів виявили помірну вогнищеву запальну (макрофагальну) інфільтрацію, у 2-х (3,8%) виражену, склеротичні зміни інтерстицію у 12-ти (23,1%), зони фіброзу у 4 (7,7%). Окрім того у 22 (42,3%) хворих зустрічаються інтерстиціальні піністі клітини як ізольовано так і у вигляді скупчень.

Зміни судин представлені артеріолосклерозом у 7 пацієнтів (13,5%), у половини випадків визначався артеріологіаліноз. Представлені дані відображені в табл. 3.5.

Таблиця 3.5

Морфологічна характеристика пацієнтів з різними варіантами ФСГС, варіант «NOS» за даними світлової мікроскопії

Морфологічні параметри	Кількість хворих		Морфологічні параметри	Кількість хворих	
	Абс. числа	%		Абс. числа	%
Гломерулярні зміни:			Тубулярні зміни:		
Мезангіальна гіперклітинність немає	41	78,8	Дистрофія немає/мін. помірна	39	75
є	11	21,2	виражена	8	15,4
Ендокапілярна гіперклітинність немає	46	88,5	Субатрофія немає/мін. помірна	5	9,6
є	6	11,5	Атрофія немає/мін. помірна	50	96,1
Сегментарний склероз/адгезія				2	3,9
мінімальна	21	40,4	Інтерстиціальні зміни:	49	94,2
помірна	22	42,3	Інфільтрація немає/мін. помірна	3	5,8
виражена	9	17,3	виражена		
Глобальний склероз			Склероз немає	43	82,7
немає	36	69,2	є	7	13,5
мінімальний	12	23,1	Фіброз немає	2	3,8
помірний	4	7,7	є	40	76,9
Клітинні/фіброклітинні півмісяці немає	45	86,5	Артеріологіаліноз немає	12	23,1
є	7	13,5	є	48	92,3
			є	4	7,7
			Судинні зміни:		
			Артеріологіаліноз немає	26	50
			є	26	50
			Артеріо/артеріолосклероз		
			немає	45	86,5
			є	7	13,5

Імунофлюорисцентне дослідження виконане у 52 пацієнтів, частота та інтенсивність світіння імунних депозитів наведені в таб. 3.6.

Таблиця 3.6

Частота та середня інтенсивність світіння імуноглобулінів та комплементу у пацієнтів з ФСГС, варіант NOS, за результатами прямого імунофлюоресцентного дослідження, n=52

Показник	IgA	IgG	IgM	κLC	λLC	C1q	C3
Частота, %	21,6	13,5	62,3	37,8	24,3	21,6	18,9
Інтенсивність*							
1+	50	80	21,7	14,3	55,6	75	42,9
2+	50	20	17,4	21,4	22,2	75	42,9
3+	0	0	43,5	50	22,2	0	14,2
4+	0	0	17,4	14,3	0	0	0

Примітка: *Інтенсивність світіння оцінена за напівкількісною шкалою та представлена відсотками серед усіх позитивних випадків.

За даними імунофлюорисцентного дослідження виявлено, що для переважної більшості хворих з ФСГС, варіант NOS характерна сегментарна депозиція IgM (62,3%). У 24,3% пацієнтів виявлена депозиція легких ланцюгів λ, у 37,8% – легких ланцюгів κ. (рис. 3.3). Дані імунні депозити мали найбільш інтенсивне світіння.

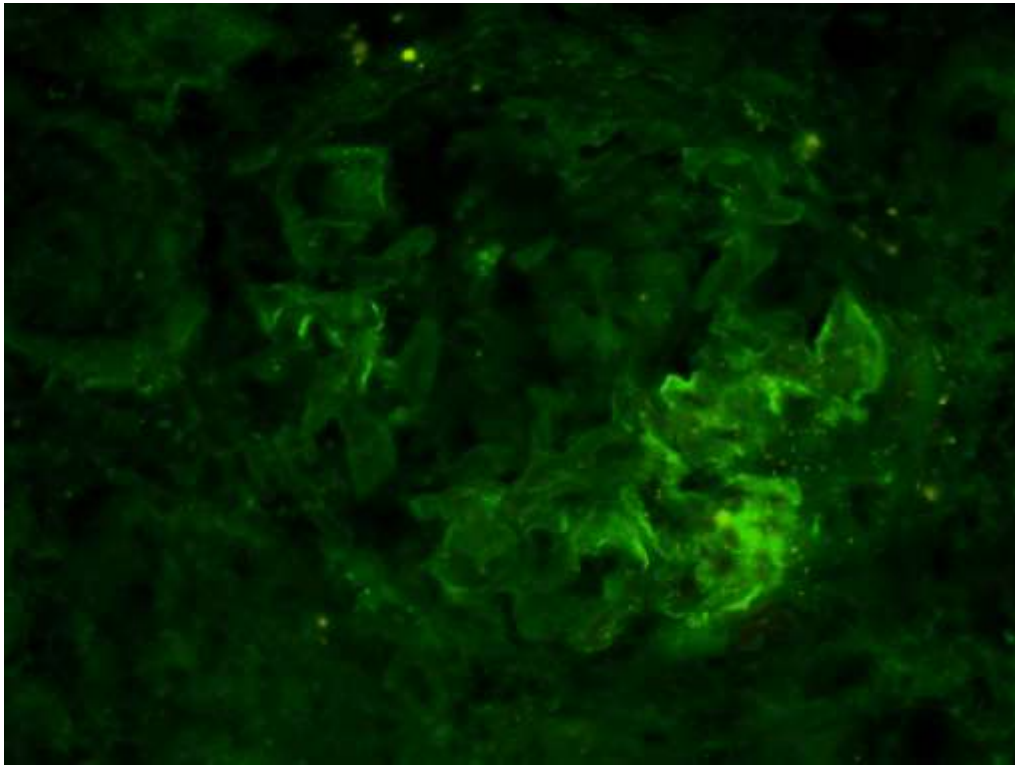


Рисунок 3.3. Хвора Ц., 38 років. ФСГС, варіант NOS: сегментарні гранулярні депозити IgM (3+). Імунофлюоресцентне дослідження. Зб. $\times 400$.

Другою за частотою формою ФСГС був варіант «tip» (33/36,7%), який з невеликою перевагою все ж таки частіше спостерігався у чоловіків (співвідношення чоловіки/жінки 1:0,9). Вік хворих даної групи склав 33 (22:53) років. Артеріальна гіпертензія спостерігалась у 10 (30,3%) пацієнтів, медіана САТ 120 (120:140) мм рт. ст., медіана ДАТ 80 (80:90) мм рт.ст. Середні показники ШКФ $67,1 \pm 27,3$ мл/хв, рівень креатиніну 95,5 (72,5:115) ммоль/л (таб. 3.4). Рівень добової втрати білку не відрізнявся від такого у пацієнтів з варіантом «NOS» та склав в середньому $5,7 \pm 2,0$ г/д. Різниці в інших показниках таких як рівень альбуміну сироватки крові, холестерину не виявлено. Світлооптично дослідженні

виявлялись сегментарні зміни в зоні тубулярного полюса клубочка (рис. 3.4). Клубочки без сегментарних пошкоджень виглядали світлооптично не зміненими.

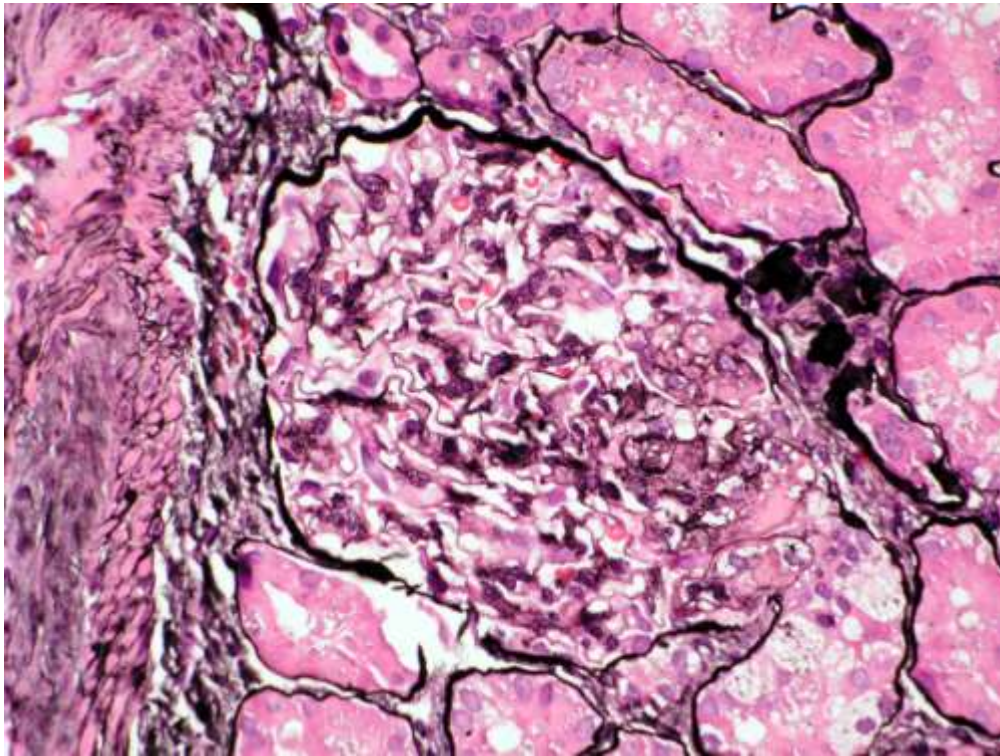


Рисунок 3.4. Хворий К., 22 роки. ФСГС, варіант «tip»: сегментарні зміни в зоні тубулярного полюса клубочка з наявністю ендокapілярних пінистих клітин. Імпрегнація метенаміновим сріблом за Джонсом (PAMS). Зб. $\times 400$.

Сегментарні ушкодження місця виходу проксимального каналця та адгезією між капілярним пучком та капсулою Боумена були мінімальними у 23 (69,7%) пацієнтів, інші 10 (30,3%) пацієнтів мали помірний сегментарний склероз. Вираженого сегментарного склерозу серед пацієнтів з варіантом «tip» ФСГС не було.

Мінімальний глобальний склероз ми спостерігали у 11 (33,3%) пацієнтів. Помірного та вираженого глобального склерозу серед даної групи пацієнтів не виявлено.

Мезангіальна гіперклітинність спостерігалась у 8 (24,2%) хворих, у 6 (18,2%) пацієнтів ушкоджений сегмент клубочка демонструє ендокапілярну гіперклітинність з пінистими клітинами та гіалінозом.

Нами не виявлено жодного випадку формування клітинних або фібро-клітинних півмісяців.

Прояви тубулярних змін були незначними, а саме помірні дистрофічні зміни епітелію канальців та їх атрофію спостерігали у 2 (6%) пацієнтів, мінімальна субатрофія мала місце у 1 (3%) пацієнта, мінімальна атрофія у 4 (12,1%) пацієнтів.

Зміни інтерстицію визначались як незначні, та проявлялись мінімальною інфільтрацією у 6 (18,2%) пацієнтів, склерозом у 4 (12,1%) пацієнтів, фіброзом у 1 (3%) пацієнта. В інтерстиції у 11 (33,3%) хворих зустрічаються інтерстиціальні пінисті клітини.

Зміни судин представлені артеріологіалінозом у 6 пацієнтів (18,2%), артеріолосклероз виявили у 1 (3%) пацієнта. Представлені дані відображені в табл. 3.7.

Таблиця 3.7

Морфологічна характеристика пацієнтів з різними варіантами ФСГС, варіант «tip» за даними світлової мікроскопії,

n=33

Морфологічні параметри	Кількість хворих		Морфологічні параметри	Кількість хворих	
	Абс. числа	%		Абс. числа	%
Гломерулярні зміни:			Тубулярні зміни:		
Мезангіальна гіперклітинність немає	25	75,8	Дистрофія немає/мін помірний	31	94
є	8	24,2	Субатрофія немає	2	6
Ендокапілярна гіперклітинність немає	27	81,8	мінімальна	32	97
є	6	18,2	Атрофія	1	3
Сегментарний склероз/адгезія			немає	29	87,9
мінімальна	23	69,7	мінімальна	4	12,1
помірна	10	30,3	Інтерстиціальні зміни:		81,8
виражена	0	0	Інфільтрація немає	27	18,2
Глобальний склероз			мінімальна	6	87,9
немає	22	66,7	Склероз	29	12,2
мінімальний	11	33,3	є	4	97
помірний	0	0	Фіброз	32	3
Клітинні/фіброклітинні півмісяці			є	1	
немає	33	100	Судинні зміни:		
є	0	0	Артеріологіаліноз	27	81,8
			є	6	18,2
			Артеріо/артеріолосклероз		
			немає	32	97
			є	1	3

Імунофлюоресцентне дослідження показало, що у пацієнтів з варіантом «тір», так само як і варіантом NOS ФСГС визначались гломерулярні фокальні сегментарні гранулярні імунні депозити, переважно IgM-місткі. Частота та середня інтенсивність світіння імунних депозитів наведені в таб. 3.8.

Таблиця 3.8

Частота та інтенсивність світіння імуноглобулінів та комплементу у пацієнтів з ФСГС, варіант «тір», за результатами прямого імунофлюоресцентного дослідження, n=33

Показник	IgA	IgG	IgM	κLC	λLC	C1q	C3
Частота, %	9,1	12,1	54,4	33,3	24,2	18,2	12,1
Інтенсивність*							
1+	100	100	33,3	27,3	50	66,7	75
2+	0	0	33,3	36,4	12,5	33,3	25
3+	0	0	27,8	27,3	37,5	0	0
4+	0	0	5,6	9	0	0	0

Примітка: *-Інтенсивність світіння оцінена за напівкількісною шкалою та представлена відсотками серед усіх позитивних випадків.

Як видно з таблиці 3.7, при ФСГС, варіанті «тір» найчастіше виявлялись та мали найбільш інтенсивне світіння IgM-, κLC- та λLC - місткі імунні депозити (рис. 3.5).

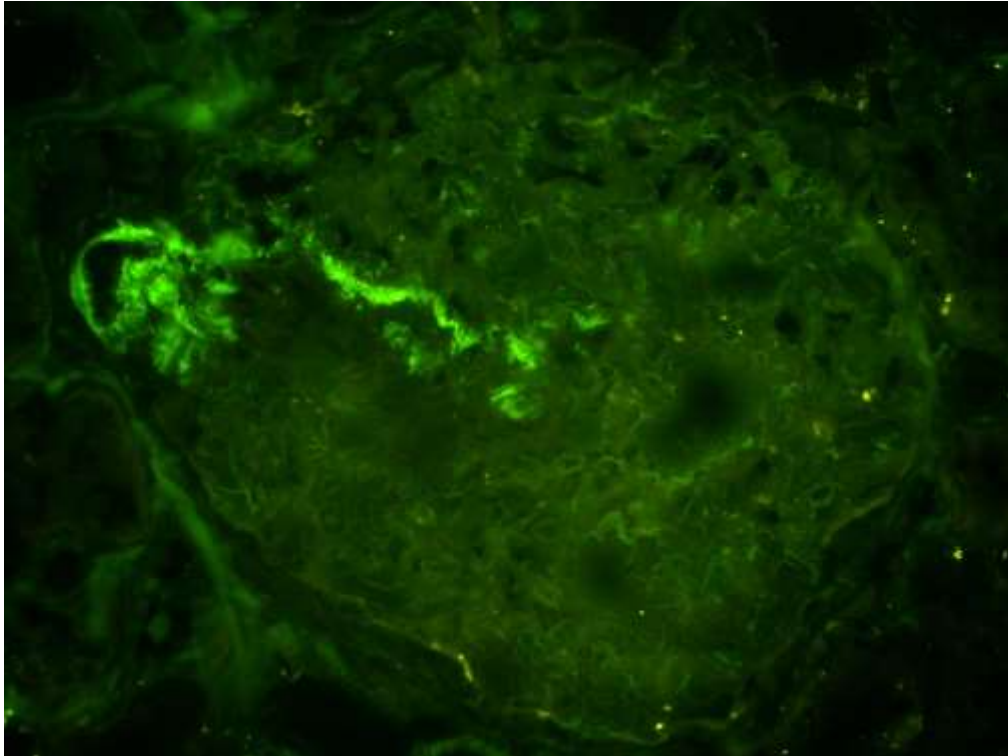


Рисунок 3.5. Хворий С., 47 років. ФСГС, варіант «тір»: сегментарні гранулярні депозити IgM (3+) у зоні виходу проксимального канальця. Імунофлюоресцентне дослідження. Зб. $\times 400$

Колапсуючий варіант діагностовано у 3-х (3,3%) чоловіків. Середній вік хворих $29,3 \pm 17,2$ р.. Тривалість захворювання 1-3 міс. У 1 пацієнта спостерігалась артеріальна гіпертензія, середня ШКФ склала $70,2 \pm 13,8$ мл/хв.

При світлооптичному дослідженні спостерігались: сегментарна чи тотальна облітерація просвіту капілярів, зморщування та колапс гломерулярної базальної мембрани, асоційовані з гіпертрофією та гіперплазією подоцитів (рис.3.6).

У 2-х хворих такі зміни демонстрували більшість клубочків, у 1 – один клубочок. ГС спостерігався у 2-х пацієнтів.

Відносний відсоток СС становив 25,0-100,0% (медіана – 68,2%). У 2-х пацієнтів в осередках сегментарного склерозу виявлялись ендокapілярні пінисті клітини.

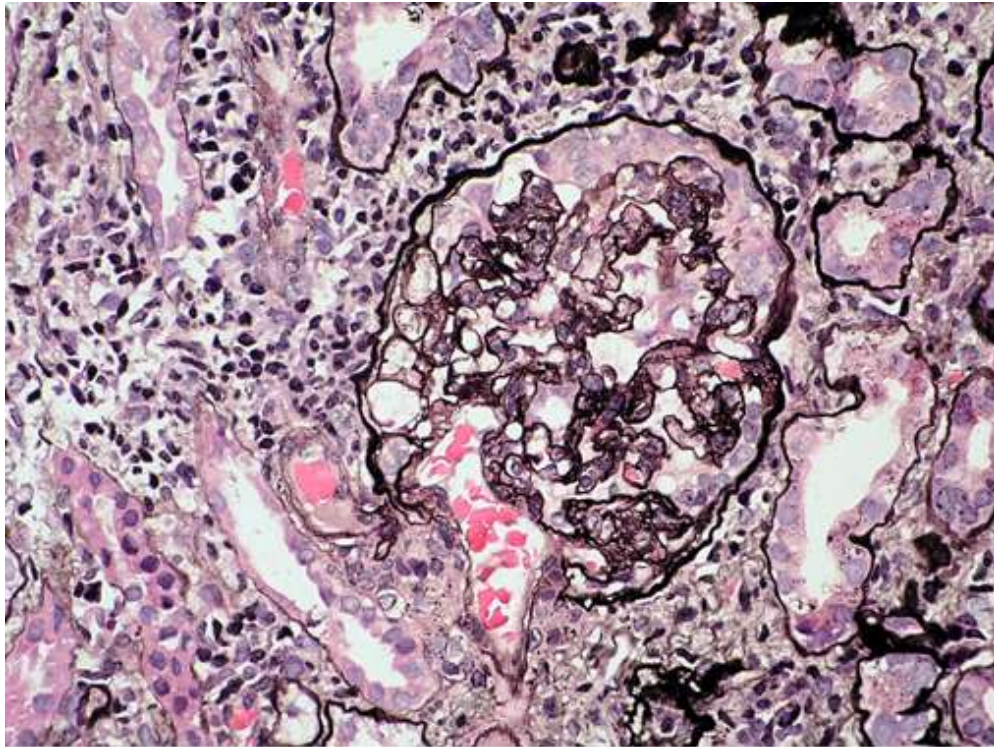


Рисунок 3.6. Хворий Р., 24 роки. ФСГС, колапсуючий варіант: гломерулярний колапс, гіпертрофія і гіперплазія подоцитів. Імпрегнація метенаміновим сріблом за Джонсом (PAMS). Зб. $\times 400$.

В усіх пацієнтів визначалась вогнищева атрофія каналців, зони фіброзу та вогнищева запальна інфільтрація, артеріосклероз та/або артеріологіаліноз.

Імунофлюорисцентне дослідження показало, що у пацієнтів з колапсуючим варіантом ФСГС в усіх випадках виявлялись сегментарні IgM- та κ LC-місткі, з них у 2-х випадках також λ LC-, C3- та C1q-місткі імунні депозити з інтенсивністю 2+ або 3+.

Клітинний варіант спостерігався у 1 (1,1%) пацієнта з ФСГС, який був чоловіком. Вік хворого - 61 рік. Тривалість захворювання не перевищувала 1-го року. Діагноз клітинного варіанта встановлювався після виключення «тір» та колапсуючого варіантів ФСГС.

При світлооптичному дослідженні виявлялись сегментарні зміни у вигляді сегментарної ендокapілярної гіперклітинності з оклюзією просвіту капілярів на протязі не менш ніж чверті площі клубочка (рис. 3.7).

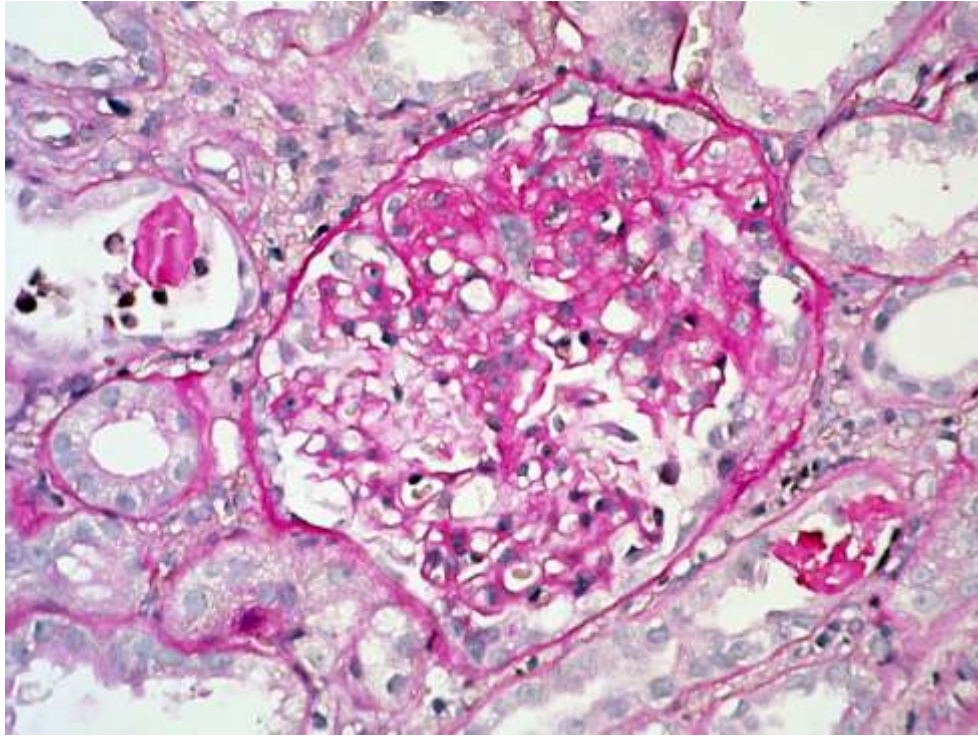


Рисунок 3.7. Хворий Б., 61 рік. ФСГС, клітинний варіант: сегментарна ендокapілярна гіперклітинність з оклюзією просвіту капілярів на протязі понад чверті площі клубочка, гіпертрофія подоцитів. Реакція Шиффа (PAS). 3б. $\times 400$.

Окрім того в осередках сегментарного склерозу виявлялись ендокapілярні пінисті клітини. Клубочки без сегментарних пошкоджень виглядали світлооптично не зміненими. Відносний відсоток сегментарного склерозу становив 46%. У пацієнта визначалась вогнищева атрофія каналців, вогнищева запальна мононуклеарна інфільтрація. Артеріоли - з гіалінозом стінки.

При імунофлюоресцентному дослідженні у пацієнтів з клітинним варіантом ФСГС нами виявлені сегментарні IgM-, IgA-, λ LC- та κ LC-місткі, а також C3- та C1q-місткі імунні депозити.

Перихілярний варіант виявлено у 1 чоловіка віком 54 роки з тривалістю захворювання до 1 року.

Світлооптично даний варіант проявлявся перихілярним склерозом з наявністю пінистих клітин. Відсоток клубочків з сегментарним пошкодженням становив 53%. Інтерстицій та каналні залишились без змін, в артеріолах – гіаліноз стінки.

Зважаючи на отримані дані, морфологічні показники для кожного з варіантів були об'єднані в групи відповідно до вираженості (мінімальні, помірні, виражені) гломерулярних, тубулоінтерстиціальних, судинних змін (рис. 3.8, 3.9, 3.10).

Мінімальні гломерулярні зміни спостерігались 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%), та виражені гломерулярні зміни визначались лише у хворих з варіантом «NOS» ФСГС (9 хворих; 17,3%). Різниця виявлених гломерулярних змін виявилась статистично значимою. ($U=369$; $Z=2,1$; $p=0,018$ за методом Мана-Уїтні).

Аналізуючи вираженість тубулоінтерстиціальних змін у пацієнтів з різними морфологічними варіантами ФСГС визначено, що не виявлялись, або визначались як мінімальні у 26 (78,8%) пацієнтів з «tip» варіантом ФСГС, в той час як у пацієнтів з варіантом «NOS» вони не виявлялись у 24 (46,2%). Навпроти, помірні тубулоінтерстиціальні зміни переважали у 20 (38,4%) пацієнтів з варіантом «NOS», у пацієнтів з варіантом «tip» вони визначались в 7 (21,2%) випадках.

Виражені тубулоінтерстиціальні пошкодження у 8 (15,4%) пацієнтів з варіантом «NOS», у пацієнтів з варіантом «tip» ФСГС таких змін не виявлено. Різниця виявлених тубулоінтерстиціальних змін серед пацієнтів з варіантом «NOS» та «tip» виявилась статистично значимою ($U=360$; $Z=2,2$; $p=0,02$ за методом Мана-Уїтні).

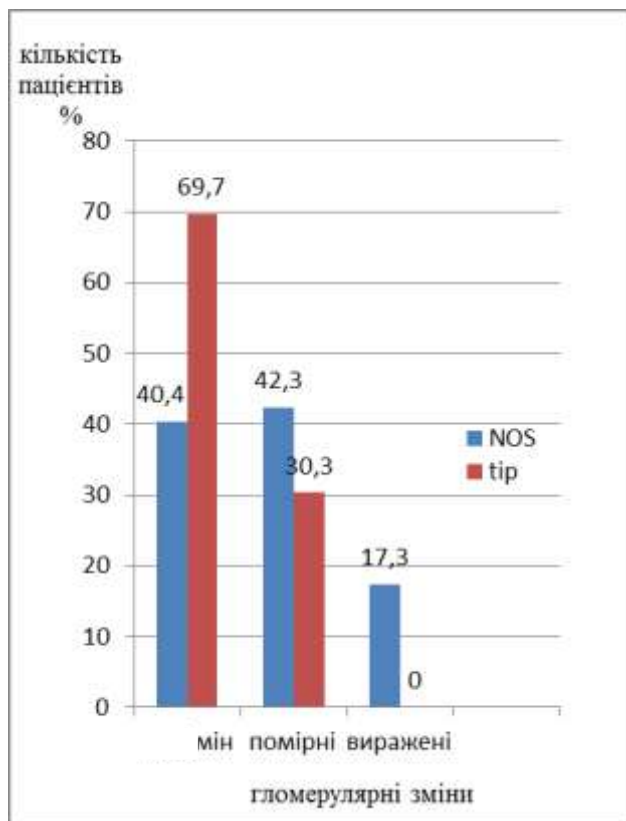


Рисунок 3.8. Частота гломерулярних змін у хворих на первинний ФСГС

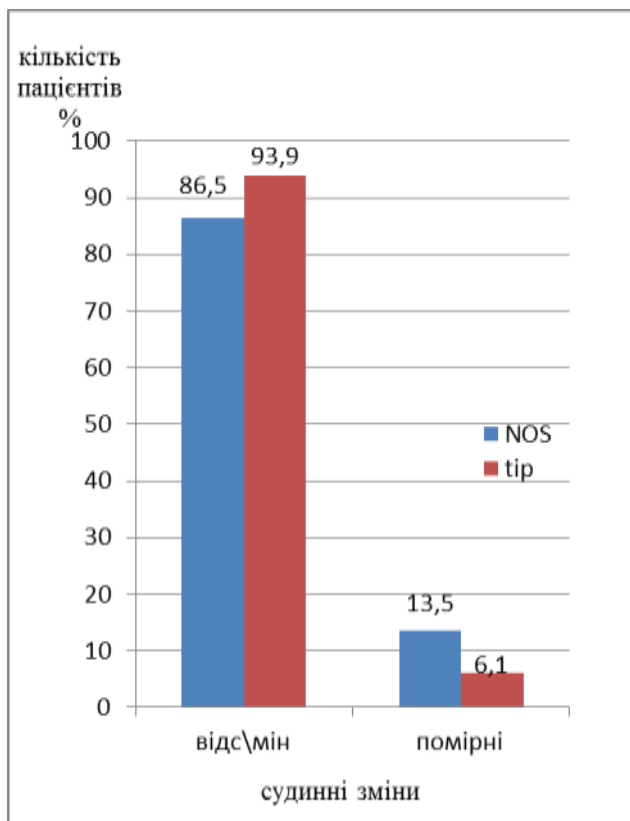


Рисунок 3.9. Частота судинних змін у хворих на первинний ФСГС

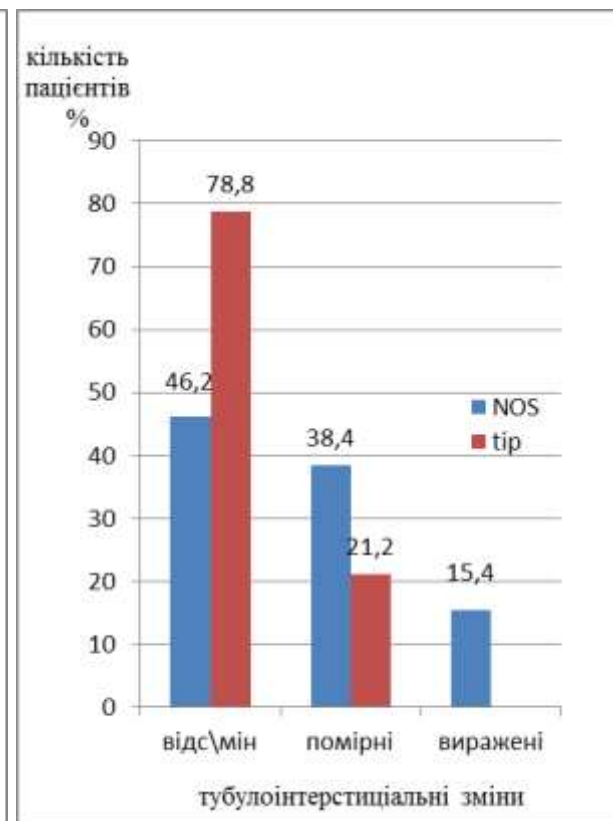


Рисунок 3.10. Частота тубулоінтерстиційних змін у хворих на первинний ФСГС

Судинні зміни були відсутніми у 31 (93,9%) пацієнта з варіантом «tip» та у 45 (86,5%) пацієнтів з варіантом «NOS». Помірні судинні зміни переважали у хворих з варіантом «NOS» порівняно з пацієнтами варіанту «tip» (13,5% та 6,1% відповідно). Звертає на себе увагу те, що виражених судинних змін в жодному з випадків не виявлено. 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).

Отже, аналізуючи результати морфологічного дослідження хворих на ФСГС, НС. можна зробити наступні висновки:

- Встановлена частота морфологічних варіантів первинного ФСГС: «NOS» - 57,8%, «tip» - 36,7%; колапсуючий – 3,3%, клітинний – 1,1% та перихілярний – 1,1%.
- САТ у групах пацієнтів з варіантами «NOS» та «tip» становив 139 ± 17 мм рт. ст. та 120 (120:140) мм рт. ст., а ДАТ 90 (80:90) мм рт. ст. та 80 (80:90) мм рт. ст. відповідно, $t=2,4$; $p=0,01$. Частота виникнення АГ в групі пацієнтів з варіантом «NOS» - 71,2%, в групі пацієнтів з варіантом «tip» - 30,3%, $p=0,0004$.
- Серед таких характеристик як стать, вік, сироватковий креатинін, ШКФ, сироватковий альбумін, добова протеїнурія, холестерин різниці не виявлено.
- У разі варіанту «NOS» достовірно переважають такі морфологічні характеристики як виражений сегментарний склероз (15,4%), наявність півмісяців (13,5%), артеріологіаліоз (50%).
- За умови варіанту «tip» серед морфологічних характеристик достовірно переважає мінімальний склероз/адгезія клубочків (69,7%), прояви мінімальної дистрофії каналців (94%).
- Мінімальні зміни в клубочку спостерігались у 21 (40,4%) пацієнта, помірні – у 22 (42,3%), виражені у 9 (17,3%) хворих з варіантом «NOS». У пацієнтів з варіантом «tip» мінімальні гломерулярні зміни визначались у 23 (69,7%),

помірні у 10 (30,3%), виражених гломерулярних змін не було. Різниця виявлених гломерулярних змін виявилась статистично значимою. ($U=369$; $Z=2,1$; $p=0,018$ за методом Мана-Уїтні).

- Тубулоінтерстиційні зміни були мінімальними у 24 (46,2%), помірні у 20 (38,4%), виражені у 8 (15,4%) пацієнтів з варіантом «NOS» ФСГС. В групі пацієнтів з варіантом «тір» мінімальні тубулоінтерстиційні зміни визначались у 26 (78,8%), помірні у 7 (21,2%), виражених - не було. Різниця виявлених тубулоінтерстиціальних змін виявилась статистично значимою ($U=360$; $Z=2,2$; $p=0,02$ за методом Мана-Уїтні).
- Мінімальні судинні зміни виявлені у 31 (93,9%) пацієнта з варіантом «тір» та у 45 (86,5%) пацієнтів з варіантом «NOS». Помірні судинні зміни виявлені у 13,5% пацієнтів з варіантом «NOS» та у 6,1% з варіантом «тір». Виражених судинних змін в жодному з випадків не виявлено. Різниця виявлених судинних змін виявилась статистично не достовірною ($U=176$; $Z=-0,5$; $p=0,6$ за методом Мана-Уїтні).
- За даними імунофлюорисцентного дослідження виявлено, що для більшості хворих як з варіантом «тір» так і з варіантом «NOS» ФСГС характерна сегментарна депозиція IgM (62,3% та 54,4% відповідно).

3.3. Аналіз взаємозв'язків між клінічними, лабораторними та морфологічними даними пацієнтів з варіантами первинного ФСГС з НС

З метою встановлення напрямку та сили взаємозв'язку між клінічними, лабораторними та морфологічними параметрами хворих на ФСГС, НС нами була проведена кореляція (S-R) між вихідними клінічними, лабораторними показниками та морфологічними даними в групах хворих з різними морфологічними варіантами ФСГС.

В групі хворих з варіантом «NOS» ФСГС встановлено наявність оберненої, практично лінійної залежності між ШКФ та наявністю мезангіальної

гіперклітинності ($S-R=-0,99$; $p=0,005$), відсотком сегментарного склерозу ($S-R=-0,99$; $p=0,002$), відсотком глобального склерозу ($S-R=-0,97$; $p=0,008$), вогнищевою запальною макрофагальною інфільтрацією ($S-R=-0,99$; $p=0,01$), артеріо/артеріолосклерозом ($S-R=-0,3$; $p=0,02$); тривалістю захворювання та відсотком сегментарного склерозу ($S-R=0,4$, $p=0,02$), дистрофією каналців ($S-R=0,4$; $p=0,02$); Між іншими показниками взаємозв'язку не виявлено.

У групі хворих з варіантом «tip» ФСГС встановлено позитивний кореляційний зв'язок між тривалістю захворювання та відсотком сегментарного склерозу ($S-R=0,65$; $p=0,006$), тубулярною атрофією ($S-R=0,65$; $p=0,01$), вогнищевою запальною інфільтрацією ($S-R=0,53$; $p=0,04$). Між іншими показниками кореляційних взаємозв'язків не виявлено.

Також, в ході дослідження, нами була проведена оцінка середніх рівнів вихідних клінічних та лабораторних показників у групах хворих з різними варіантами ФСГС, НС залежно від наявності та прояву морфологічних змін (табл. 3.9).

Як видно з цієї таблиці мінімальні гломерулярні зміни були виявлені у 21 пацієнта з варіантом «NOS» ФСГС, 22 пацієнти мали помірні та 8 виражені гломерулярні зміни.

У розподілі хворих за віком відмічена тенденція щодо збільшення віку у групі хворих з помірними та вираженими гломерулярними змінами, однак різниця виявилась статистично не значимою ($p > 0,05$).

Відмічено збільшення добової протеїнурії по мірі збільшення вираженості гломерулярних змін. Так, рівень протеїнурії у групі хворих з мінімальними гломерулярними змінами ($5,3 \pm 2,0$ г/д) менше, ніж такий у осіб з помірними та вираженими гломерулярними змінами ($6,8 \pm 3,0$ та $6,8 \pm 2,4$ г/д) та значимо відрізнявся між собою ($p < 0,05$).

Аналізуючи ШКФ нами виявлено її зниження у пацієнтів з помірними та вираженими гломерулярними змінами ($56,3 \pm 24,4$ та $53,8 \pm 23,1$ мл/хв) порівняно з пацієнтами, що мали мінімальні зміни клубочків ($69,7 \pm 23,2$ мл/хв). Середні показники в групах хворих значимо відрізнялись між собою ($p < 0,05$).

Таблиця 3.9

Клінічні, лабораторні показники хворих з ФСГС, НС, варіант «NOS» залежно від морфологічних змін.

Морфологічні зміни	n	Вік, роки	ДП, г/л	ШКФ, мл/хв	Холестерин Ммоль/л	АТ сист., мм. рт. ст.	АТ діаст., мм. рт. ст.
Гломерулярні зміни: мінімальні помірні виражені	21	38,4 $\pm$ 14,5	5,3 $\pm$ 2,0*	69,7 $\pm$ 23,2*	10,6 $\pm$ 5,0	134 $\pm$ 17	84 $\pm$ 10*
	22	40,4 $\pm$ 15,5	6,8 $\pm$ 3,0	56,3 $\pm$ 24,4	10,4 $\pm$ 4,7	138 $\pm$ 16	92 $\pm$ 9
	9	46 $\pm$ 12	6,8 $\pm$ 2,4	53,8 $\pm$ 23,1	9,8 $\pm$ 5,2	147 $\pm$ 19*	92 $\pm$ 10
ГІЗ: відсутні/ мінімальні помірні виражені	24	37,4 $\pm$ 14,4	5,7 $\pm$ 2,7	74,6 $\pm$ 23,5*	10,7 $\pm$ 5,1	136 $\pm$ 14	88 $\pm$ 9
	20	40,6 $\pm$ 15,2	6,3 $\pm$ 2,2	53,3 $\pm$ 23	10,3 $\pm$ 4,3	141 $\pm$ 19	88 $\pm$ 11
	8	41,6 $\pm$ 14,1	5,9 $\pm$ 1,9	49,4 $\pm$ 22,1	10,6 $\pm$ 4,7	140 $\pm$ 15	87 $\pm$ 8
Судинні зміни: відсутні/ мінімальні помірні	45	37 $\pm$ 13,4	5,9 $\pm$ 2,7	69,9 $\pm$ 24,3*	10,3 $\pm$ 4,2	134 $\pm$ 17*	85 $\pm$ 9*
	7	41 $\pm$ 16	6,0 $\pm$ 2,5	56,5 $\pm$ 23,5	10,7 $\pm$ 5,4	144 $\pm$ 17	91 $\pm$ 10

Примітка: *- p< 0,05

Рівень холестерину сироватки крові в групі хворих з різними гломерулярними змінами статистично не відрізнявся між собою.

По мірі збільшення вираженості гломерулярних змін відмічається наростання рівнів САТ, ДАТ. Так, рівні САТ та ДАТ у осіб з помірними і вираженими гломерулярними змінами (145 ± 16 , 147 ± 19 мм. рт. ст. та 92 ± 9 , 92 ± 10 мм. рт. ст. відповідно) значимо перевищували такі у осіб з мінімальними гломерулярними змінами (134 ± 17 мм. рт. ст. та 84 ± 10 мм. рт. ст. відповідно). Для порівнюваних середніх показників $p < 0,05$.

Нами було проведено аналіз клінічних показників залежно від наявності або відсутності тубулоінтерстиціальних змін (ТІЗ). Так, ТІЗ були виявлені у 28 (помірні у 20, виражені у 8) пацієнтів, відсутні або мінімальні у 24. Відмінностей у розподілі за віком в даних групах не виявлено ($p > 0,05$).

Нами не відмічено достовірної різниці між рівнем добової протеїнурії у групах хворих з помірними та вираженими ($6,3 \pm 2,2$ г/д та $5,9 \pm 1,9$ г/д) або відсутніми ($5,7 \pm 2,7$ г/д) ТІЗ.

При визначенні функції нирок було встановлено, що ШКФ у групі хворих без ТІЗ ($74,6 \pm 23,5$ мл/хв) була значно вищою ніж у пацієнтів з виявленими ТІЗ ($53,3 \pm 23$ мл/хв та $49,4 \pm 22,1$ мл/хв), $p < 0,05$.

Рівень холестерину сироватки крові у групі хворих за відсутності ТІЗ ($10,7 \pm 5,1$ ммоль/л) не суттєво перевищував такий у пацієнтів з наявними помірними або вираженими тубулоінтерстиціальними змінами ($10,3 \pm 4,3$ ммоль/л та).

При аналізі АТ виявлено незначне підвищення САТ у пацієнтів з вираженими ТІЗ (147 ± 19 мм. рт. ст.) порівняно з пацієнтами у яких не виявлено (134 ± 17 мм. рт. ст.), або виявлено помірні (138 ± 16 мм рт. ст.) ТІЗ. Рівні ДАТ однакові.

Порівняльну оцінку між показниками клінічних та лабораторних показників проведено у групах хворих за наявними або відсутніми судинними змінами. Так,

зміни судин (артеріологіаліноз, артеріо/артеріолосклероз) визначені як помірні у 7 пацієнтів, відсутність судинних змін або наявність мінімальних у 45 хворих.

При розподілі хворих за віком виявлено незначне його підвищення у пацієнтів з помірними судинними змінами.

Різниці у рівнях добової протеїнурії за відсутності або наявності помірних судинних змін нами не виявлено.

Відмічається тенденція до зменшення ШКФ за наявності судинних змін. Так у групі хворих без судинних змін ШКФ ($69,9 \pm 24,3$ мл/хв) значно перевищувала таку з помірними змінам судин ($56,5 \pm 23,5$ мл/хв), $p < 0,05$.

Рівні загального холестерину в сироватці хворих без ($10,3 \pm 4,2$ ммоль/л) та з помірними ($10,7 \pm 5,4$ ммоль/л) судинними змінами суттєво не відрізнялись між собою ($p > 0,05$).

Аналізуючи рівні АТ відмічається його підвищення в групі хворих з наявністю судинних змін. Так, рівні САТ і ДАТ в групі хворих з наявністю помірного артеріологіалінозу та/або артеріолосклерозу (144 ± 17 мм рт. ст. і 91 ± 10 мм рт. ст.) перевищили такі у пацієнтів без таких змін (134 ± 17 мм рт. ст. і 85 ± 9 мм рт. ст.), а також значимо різнились між собою ($p < 0,05$).

При вивченні частоти та вираженості морфологічних змін клубочків у хворих з ФСГС, НС, віріант «tip», можна відмітити, що мінімальні гломерулярні зміни виявлені у 23 пацієнтів, у 10 помірні. Дані представлені в табл. 3.10.

При розподілі хворих за віком виявлено значне його підвищення у пацієнтів з помірними гломерулярними змінами ($46,7 \pm 14,9$ років) порівняно з пацієнтами у яких виявлені мінімальні гломерулярні зміни ($31,6 \pm 14,6$ років).

Рівень протеїнурії у групі пацієнтів з мінімальними змінами клубочків ($5,1 \pm 2,0$ г/д) значно нижчий за такий у групі пацієнтів з помірними гломерулярними змінами ($p < 0,05$).

Нами відмічено зниження ШКФ до $54,7 \pm 20,3$ мл/хв у пацієнтів, які мають помірні зміни клубочків проти пацієнтів, що мають незначні зміни клубочків, де ШКФ становить $73,7 \pm 22,1$ мл/хв, для порівнювальної пари ознак $p < 0,05$.

Рівень холестерину сироватки крові у групі хворих з невираженими гломерулярними змінами суттєво не відрізнявся ($p > 0,05$) від аналогічних показників у групі хворих з помірними гломерулярними змінами та склав $10,4 \pm 4,0$ ммоль/л і $12,4 \pm 3,6$ ммоль/л відповідно.

Нами відмічено збільшення рівнів САТ та ДАТ у пацієнтів що мали помірні зміни клубочків (САТ 137 ± 17 мм рт. ст., ДАТ 86 ± 9 мм рт. ст.), натомість у пацієнтів з невираженими змінами клубочків САТ та ДАТ залишались в межах норми (САТ 124 ± 9 мм рт. ст., ДАТ 80 ± 6 мм рт. ст.), для порівнювальної пари ознак $p < 0,05$.

Нами проведена порівняльна оцінка клінічних та лабораторних показників залежно від наявності ТІЗ у пацієнтів з ФСГС, НС, варіант «тір». Як видно з таблиці ТІЗ спостерігались у 7 пацієнтів і визначались як помірні, у 26 хворих були мінімальними або відсутніми. Аналізуючи вік хворих відмічена тенденція щодо збільшення його у групі хворих з помірними ТІЗ, однак різниця виявилась статистично не значимою ($p > 0,05$). При розподілі хворих за вираженістю ТІЗ треба зазначити, що не виявлено суттєвої різниці у добовій втраті білку ($p > 0,05$), її рівень склав $5,8 \pm 1,4$ г/д та $5,8 \pm 2,3$ г/д відповідно.

Аналізуючи ШКФ нами виявлено її зниження у пацієнтів з наявними помірними ТІЗ ($61,7 \pm 23,9$ мл/хв) порівняно з пацієнтами, без них ($69,1 \pm 24,8$ мл/хв), та різниця виявилась незначною ($p > 0,05$).

Рівень холестерину сироватки крові у групі хворих з помірними ТІЗ ($10,7 \pm 3,9$ ммоль/л) суттєво не відрізнявся від такого у пацієнтів без них ($10,4 \pm 4,7$ ммоль/л).

Рівні САТ та ДАТ у групі хворих з помірними ТІЗ (129 ± 12 мм рт. ст. та 130 ± 15 мм рт. ст.) не відрізнялись від таких у хворих без ТІЗ (70 ± 11 мм рт. ст. та 83 ± 7 мм рт. ст.). Також було вивчено клінічні показники залежно від наявності або відсутності судинних змін. Так, помірні зміни судин виявлено у 2 хворих, відсутність судинних змін виявлено у 31 хворого.

Таблиця 3.10

Клінічні, лабораторні показники хворих з ФСГС, НС, варіант «tip» залежно від морфологічних змін.

Морфологічні зміни	n	Вік, роки	ДП, г/л	ШКФ, мл/хв	Холестерин Ммоль/л	АТ сист., мм. рт. ст.	АТ діаст., мм. рт. ст.
Гломерулярні зміни: мінімальні помірні	23 10	31,6 $\pm$ 14,6* 46,7 $\pm$ 14,9	5,1 $\pm$ 2,0* 6,8 $\pm$ 1,3	73,7 $\pm$ 22,1* 54,7 $\pm$ 20,3	10,4 $\pm$ 4,0 12,4 $\pm$ 3,6	124 $\pm$ 9* 137 $\pm$ 17	80 $\pm$ 6* 86 $\pm$ 9
ТІЗ: відсутні/ мінімальні помірні	26 7	36 $\pm$ 16,9 40,4 $\pm$ 15,8	5,8 $\pm$ 2,3 5,8 $\pm$ 1,4	69,1 $\pm$ 24,8 61,7 $\pm$ 23,9	10,7 $\pm$ 3,9 12,0 $\pm$ 3,9	129 $\pm$ 12 130 $\pm$ 15	70 $\pm$ 11 83 $\pm$ 7
Судинні зміни: відсутні/ мінімальні помірні	31 2	36,4 $\pm$ 16,2 45,3 $\pm$ 18	5,8 $\pm$ 1,9 5,7 $\pm$ 2,8	67,5 $\pm$ 23,1 60,4 $\pm$ 19,5	11,0 $\pm$ 4,0 12,0 $\pm$ 3,9	118 $\pm$ 3* 131 $\pm$ 14	76 $\pm$ 5* 82 $\pm$ 6

*- p<0,05

Аналізуючи вік хворих ми бачимо тенденцію до його збільшення від $36,4 \pm 16,2$ років у пацієнтів з відсутніми судинними змінами до $45,3 \pm 18$ років у хворих з наявними помірними судинними змінами, хоча достовірної різниці між показниками нами не виявлено.

Для оцінки впливу судинних змін на лабораторні показники ми порівняли рівень добової втрати білку. Виявилось наступне: у хворих з помірними змінами судин добова протеїнурія склала $5,7 \pm 2,8$ г/д, за їх відсутності - $5,8 \pm 1,9$ г/д, однак значимих відмінностей не виявлено.

Нами не виявлено достовірної різниці у ШКФ у пацієнтів з судинними змінами та без них ($p > 0,05$). Рівень холестерину сироватки крові також не залежав від наявності чи відсутності судинних змін ($p > 0,05$).

Нами виявлена статистично значима різниця рівнів САТ та ДАТ у пацієнтів з помірними змінами судин та без них (САТ 131 ± 14 мм рт.ст., ДАТ 82 ± 6 мм рт.ст. та САТ 118 ± 3 мм рт.ст., ДАТ 76 ± 5 мм рт.ст. відповідно)

Отже, аналізуючи показники вихідних клінічних та лабораторних даних між морфологічними змінами різного ступеня вираженості у кожному з варіантів ФСГС були отримані наступні дані:

- Визначено, що пацієнти з помірними гломерулярними змінами старші за віком, ніж пацієнти з мінімальними гломерулярними змінами. Така закономірність виявлена лише для пацієнтів з варіантом «тір» ФСГС ($p < 0,05$). Для пацієнтів з варіантом «NOS» такої залежності не виявлено.
- По мірі поглиблення гломерулярних змін відмічається підвищення рівнів добової протеїнурії для пацієнтів обох варіантів ФСГС ($p < 0,05$).
- ШКФ залежить від ступеня вираженості гломерулярних змін як у пацієнтів з варіантом «NOS» так і у пацієнтів з варіантом «тір» ФСГС, $p < 0,05$.
- Показники середніх рівнів САТ та ДАТ підвищуються по мірі

збільшення вираженості гломерулярних пошкоджень в обох групах пацієнтів ($p < 0,05$).

- Зниження ШКФ чітко пов'язане з наявністю тубулоінтерстиційних змін у пацієнтів з варіантом «NOS» ($p < 0,05$), показники ШКФ для пацієнтів з варіантом «тір» не залежать від наявності таких змін оскільки у пацієнтів даного варіанту вони менш виражені ($p > 0,05$).
- ШКФ у пацієнтів з варіантом «NOS» значно нижча за наявності судинних змін ($p < 0,05$), чого не прослідковується у пацієнтів з «тір» варіантом ФСГС ($p > 0,05$).
- Показники САТ та ДАТ залежать від наявності артеріо/артеріолосклерозу та/або артеріологіалінозу в обох групах пацієнтів ($p < 0,05$).
- У пацієнтів з варіантом «NOS» виявлений зв'язок між ШКФ та мезангіальною гіперклітинністю ($S-R = -0,99$; $p = 0,005$), вираженністю сегментарного склерозу ($S-R = -0,99$; $p = 0,002$), відсотком глобального склерозу ($S-R = -0,97$; $p = 0,008$), вогнищевою запальною макрофагальною інфільтрацією ($S-R = -0,99$; $p = 0,01$); між тривалістю захворювання та відсотком сегментарного склерозу ($S-R = 0,4$; $p = 0,02$), дистрофією каналців ($S-R = 0,4$; $p = 0,02$).
- В групі хворих з варіантом «тір» встановлено кореляційний зв'язок між тривалістю захворювання та відсотком сегментарного склерозу ($S-R = 0,65$; $p = 0,006$), тубулярною атрофією ($S-R = 0,65$; $p = 0,01$) та вогнищевою запальною макрофагальною інфільтрацією ($S-R = 0,53$; $p = 0,04$).

Основний зміст даного розділу дисертації знайшов відображення в наступних опублікованих працях: 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.

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З РІЗНИМИ МОРФОЛОГІЧНИМИ ВАРІАНТАМИ ФСГС з НС

4.1. Результати фази індукції ремісії у пацієнтів з первинним ФСГС, НС

У зв'язку з поставленими задачами метою нашого дослідження було вивчення різних підходів до лікування пацієнтів з різними морфологічними варіантами ФСГС.

Тривалість захворювання до призначення лікування склала 2 (1:3) міс.

Серед обстежених нами хворих 54 пацієнти (60%) у фазі індукції ремісії отримували преднізолон в дозі 1 мг/кг ваги впродовж 4-16 тиж, загальна тривалість лікування склала $8,9 \pm 3,8$ міс. Клінічна характеристика пацієнтів і безпосередні результати лікування пацієнтів, які лікувалися ГК представлені в табл. 4.1.

Як видно з представлених даних частота ремісій склала 55,6%, у 14(26%) пацієнтів досягнуто ЧКЛР, у 16 (29,6%) – ПКЛР. Позитивний ефект лікування ГК отримало 21 (63,6%) жінок і 9 чоловік (42,8%).

У результаті розподілу пацієнтів за клінічними, лабораторними, морфологічними показниками та показником досягнення ремісії було виявлено низку відмінностей. Так, нами відмічена найвища ефективність лікування ГК (75%) у групі пацієнтів 16-29 років та найнижча (28,6%) в групі пацієнтів 60-74 років ($p=0,04$ за критерієм χ^2).

Таблиця 4.1

Результати лікування глюкокортикоїдами хворих на ФСГС, НС

Показники	Кількість спостережень			Показники	Кількість спостережень					
	Загальна	Кількість ремісій			Загальна	Кількість ремісій				
		Абс.	Абс.			%	Абс.	Абс.	%	
Кількість хворих	54	30	55,6	АГ: немає	18	10	55,5			
				I ст.	23	15	65,2			
				II ст	13	5	38,5			
Стать: ж ч	33 21	21 9	63,6 42,8	*ГЗ:	40	27	67,5			
				мінімальні				11	3	27,3
				помірні				3	0	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:	35	21	60			
				відсутні/				9	5	55,5
				мінімальні				10	4	40
ХХН I ст. II ст. III ст.	9 25 20	6 12 12	66,7 48 60	СЗ:	34 16 4	20 10 0	58,8 62,5 0			
				відсутні						
				мінімальні						
ДП, г/д : <10 >10	43 11	26 4	60,5 36,4							

* - Різниця в частоті між групами достовірна ($p < 0,05$)

У групі пацієнтів з добовою втратою білку до 10 г/д позитивний ефект прийому ГК відмічався у 26 (60,5%) осіб, у групі хворих з добовою протеїнурією >10 г/д у 4 (36,4%) осіб, але різниця виявилась не достовірною, $p=0,8$ (χ^2).

Відмічається більш висока ефективність терапії ГК у пацієнтів за відсутності АГ та за наявності АГ I ст. порівняно з пацієнтами, що мають АГ II ст. 55,6%, 65,2% та 38,5% відповідно, але різниця між групами недостовірна ($p=0,1$ за критерієм χ^2).

Достовірна різниця виявлена між часткою досягнення ремісії у групі пацієнтів з різними проявами гломерулярних змін, а саме переважали хворі які мали мінімальні гломерулярні зміни, найнижчий показник ремісії у пацієнтів з вираженими ГЗ (67,5% проти 27,3% відповідно, $p=0,04$ за критерієм χ^2).

Нами не виявлено суттєвої різниці в досягненні ремісії у пацієнтів з тубулоінтерстиціальними та судинними змінами, що можна пояснити відсутністю в даних групах пацієнтів з вираженими відповідними змінами.

Серед 54 пацієнтів, яким призначався преднізолон погіршення клінічних проявів захворювання - підвищення протеїнурії, посилення набрякового синдрому, що потребувало відміни препарату 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.

Необхідно відмітити, що переважна більшість хворих – 18(60%) досягла ремісії протягом перших 4-8 тижнів лікування, при чому у 3(10%) пацієнтів КЛР була відмічена 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, такі пацієнти були визначені гормонрезистентними (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Тривалість лікування ГК та показник ремісії

Тривалість прийому максимальних доз ГК (тиж.)	Кількість хворих, що досягли ремісії
1- 4 тиж.	3 (10%*)
4-8 тиж.	18 (60%*)
8-12 тиж.	9 (30%*)
12-16 тиж.	-

* - % від кількості пацієнтів з позитивним результатом лікування

При розподілі пацієнтів, що приймали ГК, за морфологічними варіантами 34 (62,9%) пацієнти мали варіант «NOS», 19 (35,2%) пацієнтів варіант «tip» ФСГС, та 1 (1,9%) пацієнт колапсуючий варіант (табл. 4.3).

Визначено, що пацієнти з варіантом «tip» частіше досягають ремісії, а саме 15 (75%) пацієнтів з 20 мали позитивний ефект від прийому ГК. Особливо звертає на себе увагу частка хворих, що досягла ПКЛР – 50%.

У групі хворих, що за морфологічним дослідженням біоптату нирки визначено варіант «NOS» ФСГС загальний показник досягнення ремісії склав 45,5%. У 9 (27,3%) хворих була ЧКЛР, у 6 (18,2%) - ПКЛР.

При проведенні порівняльного аналізу частоти досягнення ремісії виявлено суттєво значущі відмінності між групами пацієнтів з різними варіантами ФСГС як в загальному показникові ремісії так і в досягненні ПКЛР ($p=0,01$ та $p=0,03$ за критерієм Фішера).

Звертає на себе увагу те, що всі пацієнти, з ремісією до 4 тиж. лікування мали варіант «tip», з 8-12 тиж. - варіант «NOS».

Таблиця 4.3

Результати лікування ГК залежно від варіанта ФСГС

Кількість хворих	«NOS» n=33	«Tip» n=20	Колапсуючий n=1
Без ремісії	18(54,5%)	5(25%)	1 (100%)
ЧКЛР	9(27,3%)	5(25%)	-
ПКЛР	6 (18,2%)	10(50%)	-

Оскільки групи пацієнтів з колапсуючим та перихілярним варіантом не аналізуються в зв'язку з невеликою кількістю хворих, як приклад неефективності глюкокортикоїдів при колапсуючому варіанті ФСГС наводимо наступний приклад.

Хворий Д., 21 рік поступив до клініки 01.02.2007 р. зі скаргами на виражені набряки нижніх кінцівок, крижовому відділі спини, обличчі, зменшення кількості сечі, задишку при незначному фізичному навантаженні, слабкість, швидку втомлюваність.

Вважає себе хворим з серпня 2006 року, коли без будь-якої причини з'явилися набряки на ногах. Хворий звернувся до районої лікарні за місцем проживання. При обстеженні виявлено білок в загальному аналізі сечі 3,7 г/л, еритроцити 8-10 в полі зору, лейкоцити 5-6 в п/з, питома вага 1031. Призначено симптоматичне лікування (сечогінні препарати) та пентоксифілін. Стан хворого де-що покращився: зменшилися набряки, білок в загальному аналізі сечі зменшився до 2,6 г/л. Впродовж 6 міс хворий перебував вдома. 25.01.2007р стан значно погіршився, хворий звернувся до клініки ДУ «Інститут нефрології НАМН».

При поступленні загальний стан важкий. Задишка в спокої, ЧД 29/хв. Шкірні покриви бліді, сухі. Значні набряки нижніх кінцівок, тулуба, обличчя. Дихання везикулярне, різко послаблене від кута лопатки донизу. Перкуторно притуплення легеневого звуку з двох сторін. Пульс ритмічний, ЧСС до 100 уд/хв.

Межі серця: права 1 сп вправо від правого краю грудини, верхня II між ребер'я, ліва по середньоключичній лінії. АТ 120/80 мм рт. Язик сухий, обкладений білим нальотом. Живіт м'який, безболісний при пальпації, печінка + 2 см з під краю ребра.

Загальний аналіз крові: НЬ-148 г/л еритроцити $4,5 \times 10^{12}/л$, лейкоцити $13,6 \times 10^9/л$, ШОЕ 50 мм/год. Загальний аналіз сечі: білок 6,5 г/л, питома вага 1031, білок 3,5 г/л, лейкоцити 5-6 в п/з, еритроцити 3-5 в п/з. Добовий аналіз сечі на білок: 6,5 г/д. Біохімічний аналіз крові: креатинін 116 ммоль/л, сечовина 5,7 ммоль/л, загальний білок 43,2 /л, альбумін 19,6%, холестерин 19,6 ммоль/л. ШКФ 60 мл/хв.

Попередній діагноз: Хронічна хвороба нирок III ст., гломерулонефрит, нефротичний синдром.

07.02.2007р. хворому проведено через шкірну пункційну біопсію нирки. В матеріалі до 16 клубочків. 1-2 світлооптично без особливостей. Інші демонструють капілярний колапс, гіперплазію та гіпертрофію подоцитів, сегментарний склероз, нерідко з наявністю пінистих ендокapілярних клітин в зоні адгезії.

Нефротелій проксимальних канальців з явищами дистрофії. Інтерстицій з незначною очаговою клітинною інфільтрацією. Відмічається диспропорціональні тубуло-інтерстиціальні мікрокістозні зміни з наявністю білкових циліндрів. Кровеносні судини без особливостей.

Люмінісцентна мікроскопія з теофлавіном Т та гістохімічна реакція з конго-червоним – негативні.

При проведенні імунофлюорисцентного дослідження відмічається помірне сегментарне крупно гранулярне світіння для Ig M (++) та легких ланцюгів k (++). Ig A, Ig G не виявлено.

При електронімікроскопічному дослідженні відмічаються ділянки склерозу капілярних петель з адгезією до капсули, а також наявність пінистих ендокapілярних клітин. ГБМ потовщена, відмічається дифузне злиття малих відростків подоцитів, гіпертрофія, гіперплазія подоцитів.

Заключення: Фокально-сегментарний гломерулосклероз: колапсуюча гломерулопатія.

Клінічний діагноз: Хронічна хвороба нирок III ст.: гломерулонефрит (фокально-сегментарний гломерулосклероз: колапсуюча гломерулопатія, пункцій на біопсія нирки 07.02.2007), нефротичний синдром.

08.02.2007 р. хворому призначений преднізолон 1 мг/кг ваги. Після 8 тижнів прийому преднізолону відмічалась де-яка позитивна динаміка: зниження добової протеїнурії з 6,5 до 2,1 г/д, але відмічалось наростання показників сечовини та креатиніну, зниження ШКФ до 43,6 мл/хв. Такі показники стали причиною відміни преднізолону. Хворому призначені пульс- дози ЦФ.

Пульс-дозы циклофосфану в комбінації з низькими дозами ГК (0,15 мг/кг/д) були призначені як терапія індукції 26 хворим. З них 15 пацієнтів безрезультатно на попередньому етапі лікування отримували ГК.

За нашими даними ремісія при застосуванні пульс доз ЦФ була досягнута у 53,9% випадків, при чому ПКЛР – у 15,4%, ЧКЛР - у 38,5%. Результати терапії індукції пульс-дозами циклофосфану в комбінації з низькими дозами глюкокортикоїдів представлені в табл. 4.4.

Таке лікування було ефективним у 5 (62,5%) жінок та 9 (50%) чоловіків. Різниця між частотою досягнення ремісії чоловіків та жінок незначна ($p > 0,05$ (χ^2)).

Частіше досягли 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). При порівняльному аналізі частоти досягнення ремісії виявлена значна різниця між групами ($p = 0,007$ за критерієм χ^2 Пірсона).

Таблиця 4.4

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

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

* Різниця в частоті між групами достовірна

Аналізуючи частоту досягнення ремісії у групах хворих з різною стадією ХХН, можна відмітити, що пацієнти групи ХХН І ст. досягли ремісії у 100% випадків, при збільшенні стадії ХХН частота досягнення ремісії знизилась до 50%, але різниця між групами виявилась незначною ($p > 0,05$ за критерієм χ^2).

Не впливав на частоту досягнення ремісії і рівень протеїнурії, так пацієнти з рівнем добової втрати білку < 10 г/д досягали ремісії в 55% випадків, за рівня протеїнурії ≥ 10 г/д в 50% випадків.

Не відмічено достовірних відмінностей в частоті досягнення ремісії у хворих з різними стадіями АГ та за її відсутності.

Проведено аналіз частоти досягнення ремісії і в групах хворих з різними проявами морфологічних змін. Так, в групі пацієнтів з мінімальними гломерулярними змінами частота досягнення ремісії становила 100% (5 пацієнтів з 5), в групі хворих з помірними гломерулярними змінами ремісії досягли 5 пацієнтів (45,4%) та 2 (25%) пацієнти з вираженими змінами клубочків. Різниця між групами виявилась значною ($p = 0,02$ за критерієм χ^2 Пірсона). Серед пацієнтів за відсутності та з різними проявами тубулоінтерстиціальних та судинних змін різниці в досягненні ремісії не знайдено.

Серед 26 пацієнтів з ФСГС, НС, які лікувалися пульс-дозами ЦФ лише у 2 (7,7%) випадках виявлено погіршення функції нирок (пацієнти з колапсуючим ФСГС), що потребувало відміни препарату, у 1 (3,8%) пацієнтки почалась 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 відмічалась у 19 (73%) пацієнтів, аменорея зафіксована у 2 (7,7%) пацієнток.

В групі пацієнтів, що досягли ремісії зниження протеїнурії до можливості визначення повної чи часткової ремісії у більшості хворих (57,2%) відбулося до 3 міс. лікування, до 6 міс лікування цей показник знизився до 35,7%, після 9 міс. лікування у жодного з пацієнтів зниження протеїнурії, яка могла бути визначена як ЧКЛР чи ПКЛР не було (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Тривалість лікування пульс - дозами ЦФ та показник ремісії

Тривалість лікування(міс.)	Кількість хворих, що досягли ремісії
1- 3 міс.	8(57,2%*)
4-6 міс.	5(35,7%*)
7-9 міс.	1(7,1%*)
>9міс.	-

* - % від кількості пацієнтів з позитивним результатом лікування

При розподілі пацієнтів за морфологічними варіантами ФСГС (табл. 4.6) 16 пацієнтів мали варіант «NOS» , 7 - варіант «тір», у 2 пацієнтів визначений колапсуючий варіант та у 1 –клітинний варіант ФСГС. Частота досягнення ремісії склала 50% пацієнтів з варіантом «NOS» та 71,4% пацієнтів з варіантом «тір». Визначено, що частота ПКЛР у пацієнтів з варіантом «тір» значно більша ніж у пацієнтів з варіантом «NOS», 6,2% та 42,8% відповідно ($p=0,04$).

Таблиця 4.6

Результати лікування пульс-дозами ЦФ залежно від варіанта ФСГС

Кількість хворих	«NOS» n=16	«Тір» n=7	Клітинний n=1	Колапсуючий n=2
Без ремісії	8(50%)	2(28,6%)	-	2 (100%)
ЧКЛР	7(43,8%)	2(28,6%)	1 (100%)	-
ПКЛР	1(6,2%)	3(42,8%)	-	-

В якості прикладу досягнення часткової клініко-лабораторної ремісії у хворого з клітинним варіантом ФСГС на фоні застосування пульс-доз циклофосфану в комбінації з низькими дозами глюкокортикоїдів наводимо наступне клінічне спостереження.

Хворий П., 61 рік госпіталізований до клініки 12.04.2010р зі скаргами на набряки нижніх кінцівок, зменшення кількості сечі, швидку втомлюваність.

Вважає себе хворим впродовж 3 тижнів коли після переохолодження (зі слів хворого) почали з'являтися набряки на стопах, які поступово наростали. Під час амбулаторного обстеження виявлено в загальному аналізі сечі білок 3,8 г/д та вперше виявлену АГ. За даними результатів обстеження хворого направлено до клініки ДУ «Інститут нефрології» НАМН.

При поступленні стан хворого відносно задовільний. Шкірні покриви та слизові оболонки блідо-рожевого кольору, сухі. АТ 160/90 мм рт ст. Границі серця: права та верхня не змінені, ліва – 1 см назовні від лівої середньо ключичної лінії. Аускультативно діяльність серця ритмічна, акцент II тону над аортою. ЧСС 78/хв. Над легеньми вислуховується везикулярне дихання над всією поверхнею. Органи черевної порожнини пальпаторно без особливостей.

Лабораторне обстеження: ЗАК: еритроцити $3,5 \times 10^9$ /л, Нб- 103г/л, лейкоцити $5,2 \times 10^9$ /л, ШОЕ 42 мм/год; Біохімічний аналіз крові: креатинін 248 ммоль/л, сечовина 13,3 ммоль/л, ШКФ 31,3 мл/год, загальний білок 51,2 г/л, альбумін 25,5 г/л. Добова протеїнурія 10 г/д.

Попередній діагноз: ХХН III ст.. Громерулонефрит, нефротичний синдром, артеріальна гіпертензія II ст.

17.04.10 проведена черезшкірна пункційна біопсія нирки. В біоптаті 2 стовпчика коркової речовини нирки розмірами 1,1x5 мм та 1,0x3 мм. В матеріалі 15 клубочків. 7 з них з сегментарною або полі сегментарною ендокapілярною гіперклітинністю, а також з сегментарним склерозом/гіалінозом та адгезією до капсули. 3 клубочка з тотігломерулярною ендокapілярною гіперклітинністю, різким звуженням просвіту капілярів. Зустрічаються ендокapілярні пінисті клітини, відмічається гіперплазія подоцитів. ГБМ за межами сегментарних змін без особливостей. В інтерстиції помірна вогнищева мононуклеарна інфільтрація. В просвіті деяких звивистих каналців – білок, відмічається вогнищева атрофія

каналів. Деякі артеріоли з плазматичним просяканням або гіалінозом стінки. Гістохімічна реакція з основним конго червоним – негативна.

Заключення: Фокальний сегментарний гломерулосклероз, клітинний варіант.

Клінічний діагноз: Хронічна хвороба нирок III ст.: гломерулонефрит (фокально-сегментарний гломерулосклероз, клітинний варіант, пункційна біопсія нирки 17.04.2010), нефротичний синдром, артеріальна гіпертензія II ст.

Хворому розпочато пульс-терапію ЦФ з розрахунку 0,75 мг/м² площі поверхні тіла в комбінації з преднізолоном 0,15 г/кг ваги. Через 3 міс ШКФ становила 60 мл/хв. Впродовж 7 міс було досягнуто ЧКЛР. Загалом було проведено 9 пульс-доз ЦФ. Ускладнень при проведенні даного виду терапії у хворого не було.

Циклофосфан 2 мг/кг/добу внутрішньо в комбінації з ГК 0,15 мг/кг/д був призначений 20 хворим, 10 з яких на попередньому етапі отримували глюкокортикоїди (6 пацієнтів з неефективним лікуванням, 4 пацієнти з рецидивом нефротичного синдрому на фоні прийому ГК). В табл. 4.7 представлені результати ініціального лікування ЦФ.

Даний вид лікування був ефективним у 12 (60%) пацієнтів. ЧКЛР визначена у 10 (50%) пацієнтів, ПКЛР лише у 2 (10%).

Таблиця 4.7

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	6	5	83,3
				I ст.	10	4	40
				II ст.	4	3	75
Стать: ж ч	11	7	63,6	ГЗ: мінімальні помірні виражені	10	7	70
	9	5	55,6			3	42,9
						2	66,7
*Вік, роки:				ТІЗ:відсутні/ мінімальні помірні	13	7	53,8
16-29	6	6	100			5	71,4
30-44	9	5	55,6				
45-59	5	1	20				
ХХН I ст.	4	5	100	СЗ:відсутні/ мінімальні помірні	15	10	66,7
II ст.	7	3	42,9			2	40
III ст..	9	5	55,6				
*ДП, г/д:<10	6	6	100				
≥10	14	6	42,9				

* Різниця в частоті між групами достовірна

Встановлено, що позитивним лікування було для 7 (63,6%) жінок та 5 (55,6%) чоловіків. Переваги в частоті досягнення ремісії між чоловіками та жінками не виявлено.

Розподіл хворих за віковими періодами показав, що всі хворі 16-29 років отримали ремісію, тоді як хворі 30-44 років досягли позитивного ефекту лікування у 55,6%, а 45-59 років тільки у 20%. Різниця в частоті досягнення ремісії між віковими групами суттєва ($p=0,02$ за критерієм χ^2 Пірсона).

Окремо було проаналізовано частоту досягнення ремісії між групами хворих розподілених за стадіями ХХН. Так, хворі з ХХН I ст. в 100% випадків отримали ремісію, хворі з ХХН II ст. в 42,9% випадків, хворі з ХХН III ст. в 55,6% випадків. Достовірної різниці між показником досягнення ремісії у хворих з ХХН I, II та III ст. не було.

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. Різниця між групами виявилась значимою ($p=0,04$ за критерієм χ^2 Фішера).

Нами не встановлено залежності між ефективністю лікування ЦФ та наявністю артеріальної гіпертензії а також наявністю гломерулярних, тубулоінтерстиціальних та судинних змін.

При розподілі пацієнтів за морфологічними варіантами ФСГС встановлено, що 12 пацієнтів були з варіантом «NOS» та 8 пацієнтів з варіантом «tip» (табл. 4.8). 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 в частоті досягнення ремісії по групах не виявлено ($p=0,08(\chi^2)$)

Таблиця 4.8

Результати лікування ЦФ per os залежно від варіанта ФСГС

Кількість хворих	«NOS» n=12	«Tip» n=8
Без ремісії	6(50%)	2(25%)
ЧКЛР	6(50%)	4(50%)
ПКЛР	0(0%)	2(25%)

Аналізуючи вираженість побічних ефектів під час застосування ЦФ необхідно зазначити, що у 3 (15%) пацієнтів спостерігалася нудота, що проходила самостійно, 4 (20%) пацієнти мали зниження рівня лейкоцитів до 3×10^9 , що потребувало зменшення дози препарату, 1 (5%) пацієнтка скаржилася на випадіння волосся.

Нами проведено оцінку результатів лікування циклоспорином пацієнтів з ФСГС, НС Групу хворих, яким призначався циклоспорин, склали пацієнти з відсутністю ефекту від ГК терапії, пацієнти які мали протипоказання до ГК-терапії, пацієнти з неефективністю циклофосфаміду, рецидивами НС.

Лікарський засіб призначався 21 хворому з ХХН I-III ст. (чоловіків - 8, жінок - 13), віком від 16 до 59 років, з різним ступенем добової протеїнурії, з АГ I ст або без неї, та з відсутніми/мінімальними або помірними морфологічними змінами. Частота досягнення ремісії залежно від клінічних, лабораторних та морфологічних параметрів представлена в табл. 4.9.

Таблиця 4.9

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 І 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 І 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				

* - $p < 0,05$

Показник досягнення ремісії склав 38,1% (ЧКЛР–28,6%, ПКЛР-9,5%). 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 ($p=0,03$ (χ^2)).

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

Не простежувалась залежність позитивного результату лікування від ступеня вираженості добової протеїнурії та рівня артеріального тиску.

Порівняння вираженості морфологічних параметрів в популяції хворих які отримували циклоспорин не показало суттєвих відмінностей в частоті досягнення ремісії.

При розподілі пацієнтів, яким призначався циклоспорин в якості ініціальної імунотропної терапії, за морфологічними варіантами ФСГС визначено, що 13 пацієнтів з варіантом «NOS», 7 пацієнтів з варіантом «tip» та 1 пацієнт з колапсуючим варіантом ФСГС.

Частка пацієнтів, що досягли ремісії серед пацієнтів з варіантом «NOS» склала 30,8%, варіантом «tip» 57,1%.

Впродовж досліджуваного періоду ПКЛР досягло 2 хворих («NOS» віріант ФСГС), ЧКЛР – 6 хворих (2 пацієнти з варіантом «NOS»; 4 пацієнти з варіантом «tip»), зниження протеїнурії не було у 12 хворих (3 пацієнти з віріантом «tip»; 9 пацієнтів з варіаном «NOS»). Результати подані у табл. 4.10.

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

Таблиця 4.10

Результати лікування ЦС залежно від варіанта ФСГС

Кількість хворих	«NOS» n=13	«Тір» n=7	Колапсуючий n=1
Без ремісії	9(69,2%)	3(42,9%)	1 (100%)
ЧКЛР	2(15,4%)	4(57,1%)	-
ПКЛР	2(15,4%)	0(0%)	-

У разі резистентності до гормонів, циклофосфану та наявності протипоказів до циклоспорину (ШКФ<40 мл/хв) 19 хворим призначався мікофенолату мофетил (ММФ) 2г /д впродовж не менше 12 міс. В даній групі пацієнтів перебувало 9 чоловіків та 10 жінок з ХХН I-III ст., віком від 17 до 59 років, з рівнем добової протеїнурії, що не перевищував 8 г/д та артеріальною гіпертензією I ст., або без неї. Морфологічні зміни такі як гломерулярні, тубулоінтерстиціальні або судинні були мінімальними або помірними.

Результат лікування ММФ у пацієнтів з ФСГС, н. с. представлені в табл. 4.11.

Позитивний результат лікування отримало 6 (31,6%) пацієнтів (4 чоловіки та 2 жінки), резистентними виявилось 13 пацієнтів.

Розвиток ЧКЛР спостерігався у 3 (42,8%) пацієнтів 16-29 років, у 2 (33,3%) 30-44 років та у 1 (16,6%) 45-59 років. Досяг ремісії 1 (50%) хворий з ХХН I ст., 3 хворих (23%) з ХХН II ст. та 2 хворих (50%) з ХХН III ст..

Позитивний ефект лікування відмічено у 4 (40%) хворих з нормальним артеріальним тиском та 2 (22,2%) з АГ I ст.

При проведенні порівняльного аналізу показників ремісії нами не виявлено достовірних відмінностей в ефективності лікування залежно від статі, віку, наявності чи відсутності артеріальної гіпертензії, рівня протеїнурії, стадії ХХН.

Таблиця 4.11

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 І 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 І ст. II ст. III ст.	2 13 4	1 3 2	50 23 50	СЗ:відсутні/ мінімальні помірні	13 6	4 2	30,7 33,3
ДП, г/д : <10 >10	13 - 	6 - 	46,2% - 				

* - $p < 0,05$

Серед пацієнтів з мінімальними гломерулярними змінами лікування було ефективним у 3 (33,3%) хворих, з помірними у 3(30%) випадках. З відсутніми або мінімальними ТІЗ 5 (27,8%) пацієнтів, з помірними 1 (100%) хворий. Без або з мінімальними судинними змінами лікування було ефективним у 4 (30,7%), за наявності помірних судинних змін у 2 (33,3%) пацієнтів.

При порівнянні груп пацієнтів за показником ремісії в жодному з випадків не виявлено статистично значимої різниці.

За морфологічними варіантами ФСГС пацієнти розподілились наступним чином: 4 пацієнти з варіантом «тір», 14 пацієнтів з варіантом «NOS» та 1 пацієнт з перихілярним варіантом (табл.4.12).

Аналізуючи результати лікування, резистентними виявилось 11 пацієнтів з варіантом «NOS» та 2 пацієнти з варіантом «тір», інші пацієнти мали ЧКЛР між 4 та 8 місяцем після початку застосування лікарського засобу.

Таблиця 4.12

Результати лікування мікофенолату мофітилом залежно від варіанта ФСГС

Кількість хворих	«NOS» n=14	«Тір» n=4	перихілярний n=1
Без ремісії	11(78,6%)	2(50%)	-
ЧКЛР	3(21,4%)	2(50%)	1 (100%)
ПКЛР	0(0%)	0(0%)	-

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

4.2. Прогнозування ефективності ініціальної імунотропної терапії хворих на ФСГС з НС

Один з найбільш важливих клінічних проявів ФСГС є нефротичний синдром, проявом якого є протеїнурія вище 3,5 г/д. Пацієнти з масивною протеїнурією (>10 г/д) мають злоякісний перебіг захворювання з формуванням термінальної ниркової недостатності протягом 6-ти років [10, 115], тоді як пацієнти з субнефротичним рівнем мають більш сприятливе протікання захворювання з 10- річним виживанням нирок близько 80% [14, 115].

Нерідко призначений лікувальний режим виявляється неефективним, що обумовлює пошук нових або покращення існуючих методів лікування та виявлення маркерів прогнозування ефективності ініціальної імуносупресивної терапії.

Результати досліджень, проведених Rydel J. та Korbet S. показали, що частота ремісій при застосуванні глюкокортикоїдів у хворих з ФСГС, сягає від 30% до 50% [59, 97].

За умови призначення циклоспорину частота клініко-лабораторних ремісій сягає 20% у пацієнтів, що мають резистентність до глюкокортикоїдів [75].

У випадку стероїдорезистентності використання циклофосфану ефективно у 25% пацієнтів [59], ММФ у 44% [17].

Щодо використання пульс-доз циклофосфану дані обмежені лише оригінальними дослідженнями з невеликою кількістю пацієнтів, де аналізують використання такого підходу до лікування лише у хворих на гломерулонефрит з нефротичним синдромом без морфологічної верифікації. Відповідно таким дослідженням частота ремісії при застосуванні пульс-доз ЦФ складає 20% (Дудар І.О., Таран А.І, 1999).

Не дивлячись на таку частоту ремісії тільки 61,2% загальній популяції хворих з ФСГС з НС, які отримують лікування досягають субнефротичного рівня протеїнурії [113].

Порівнюючи відносну частоту виникнення ремісії, яку отримали у вибірці (фактична), що вивчалась (за умови розподілу пацієнтів за варіантами ФСГС та їх морфологічними особливостями) з відомими популяційними значеннями відносної частоти клініко-лабораторної ремісії (очікуваної) нами не встановлено статистично-достовірної різниці у випадку застосування глюкокортикоїдів та ММФ ($\chi^2=0,6$; $p=0,4$ та $\chi^2=0,86$; $p=0,3$ відповідно) (табл. 4.15).

Таблиця 4.15

Очікувана та фактична відносна частота досягнення ремісії 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	9,5	0,001
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
Загальний показник ремісії	61,2	77,8	10,5	0,001

Разом з цим фактична частота виникнення ремісії 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 дозволяє підвищити ефективність терапії з 61,2% до 77,8% ($\chi^2=10,5$; $p=0,001$).

Однак, основною метою лікування є досягнення повної клініко-лабораторної ремісії, оскільки 5-річне виживання нирок за рівня протеїнурії $<0,5$ г/д в 4 рази вища ніж за протеїнурії 1,0-1,5 г/д, в той же час показано, що за досягнення ПКЛР частота розвитку термінальної ниркової недостатності в

декілька десятків разів нижча порівняно з тими, хто не відповідає на лікування [62].

Нами були проаналізовані 90 пацієнтів, які отримували різні варіанти лікування (пацієнти, що визнані гормонрезистентними, гормонзалежними чи не мали позитивного результату лікування переходили в інші лікувальні групи). Для того, щоб визначити чи існує статистичний зв'язок між методом лікування та досягненням ПКЛР і чи є цей вплив статистично достовірним ми побудували таблицю кростабуляції (табл. 4.14) та визначили різницю між групами за допомогою метода Пірсона та ML χ^2 .

Таблиця 4.14

Результати індукційної терапії у хворих з ФСГС, НС

Параметри	Вид лікування									
	ГК (монотерапія)		Пульс ЦФ з/без ГК		ЦФ вн з/без ГК		ЦС з/без ГК		ММФ з/ без ГК	
	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

Проведений аналіз представлених вище показників показав, що досягнення ПКЛР залежить від методу лікування ($p=0,05 \chi^2$; $p=0,02 \text{ ML } \chi^2$), 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.

З метою визначення впливу клінічних, лабораторних та морфологічних факторів на ефективність лікування нами проведений мультиваріантний логістичний регресивний аналіз із застосуванням покрокового регресійного підходу (табл. 4.15). В якості залежної перемінної використали наявність чи

відсутність ремісії, в якості незалежних перемінних стать, вік, ШКФ, добову протеїнурію, час до призначення лікування, варіант лікування, наявність та ступінь АГ, варіант ФСГС, вираженість гломерулярних, тубулоінтерстиціальних, судинних змін.

Таблиця 4.15

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 (монотерапі Гк, пульс ЦФ з/без ГК), морфологічного варіанту ФСГС («tip»), вираженості гломерулярних змін (мінімальні), артеріальна гіпертензія (відсутня або АГ I ст.), часу до призначення

лікування (до 2 міс.), та не залежать від статі, ШКФ, добової втрати білку, наявності тубулоінтерстиціальних та судинних змін.

Отже:

- Терапія індукції 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%), $p=0,01$ і $p=0,03$ (для показника загальної ремісії та ПКЛР відповідно). Предикторами ефективного лікування ГК є: вік 16-29 років, мінімальні гломерулярні зміни за даними нефробиопсії.
- За наявності протипоказань до застосування ГК, стероїдорезистентності призначення пульс -доз ЦФ в комбінації з ГК 0,15 мг/кг/д або без них, ефективне у 50% пацієнтів з варіантом «NOS» та у 71,4% пацієнтів з варіантом «tip» ФСГС. Позитивним прогностичним критерієм є вік 16-29 років, мінімальні гломерулярні зміни за даними нефробиопсії.
- Пероральний прийом ЦФ в комбінації з ГК 0,15 мг/кг/д призводить до ремісії у 50% пацієнтів з варіантом «NOS» та у 75% пацієнтів з варіантом «tip» ФСГС. Прогнозопозитивним критерієм є вік 16-29 років та ДП<8 г/д.
- За наявності варіанту «NOS» призначення циклоспорину з/без ГК забезпечує досягнення ремісії у 30,8% пацієнтів, за умови варіанту «tip» ФСГС у 57,1% . Прогнозопозитивним критерієм є вік 16-29 років.
- У пацієнтів з варіантом «NOS» частота часткових ремісій за умови застосування ММФ - 21,4% (повних ремісій не було), у пацієнтів з варіантом «tip» ФСГС – 50% (повних ремісій не було).
- Фактична частота досягнення ремісії склала 77,8% , очікувана 61,2%. Диференційований підхід до лікування хворих на ФСГС з НС, який

базується на клінічних та морфологічних особливостях його варіантів дозволяє підвищити ефективність терапії на 16,6% ($\chi^2=10,5$; $p=0,001$).

- Критеріями ефективності лікування (досягнення ПКЛР) виявленими за допомогою метода Пірсона та ML χ^2 , а також покрокового множинного лінійного регресійного аналізу виявились вік 16-29 років, варіант лікування (ГК, ЦФ пульс), морфологічний варіант «tip» ФСГС, мінімальна вираженість гломерулярних змін, відсутня або артеріальна гіпертензія Іст., тривалість захворювання до призначення лікування до 2-х міс.
- Серед ускладнень імуноотропної терапії переважали ендокринні порушення (синдром Кушинга - 46,3%, гірсутизм – 7,4%), гастроінтестинальні розлади (ерозивна гастропатія – 9,3%), які були характерними при застосуванні ГК; гематологічні (лейкопенія – 20%), гастроінтестинальні розлади (нудота – 73%) при застосуванні ЦФ. Частка фатальних ускладнень внаслідок прогресування НС склала 2,2%.

4.3. Результати підтримуючої фази пацієнтів з ФСГ, НС

Проаналізована підтримуюча терапія у 68 пацієнтів. Тривалість цієї фази лікування для групи пацієнтів, що перебували на ГК склала $5,04 \pm 2,0$ 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.

Вцілому, за оцінкою Kaplan-Meier (Рис. 4.1), за 6 місяців спостережень частка пацієнтів з можливістю утримувати ремісією склала 75%. До 12 місяця спостережень даний показник зменшився до 63%.

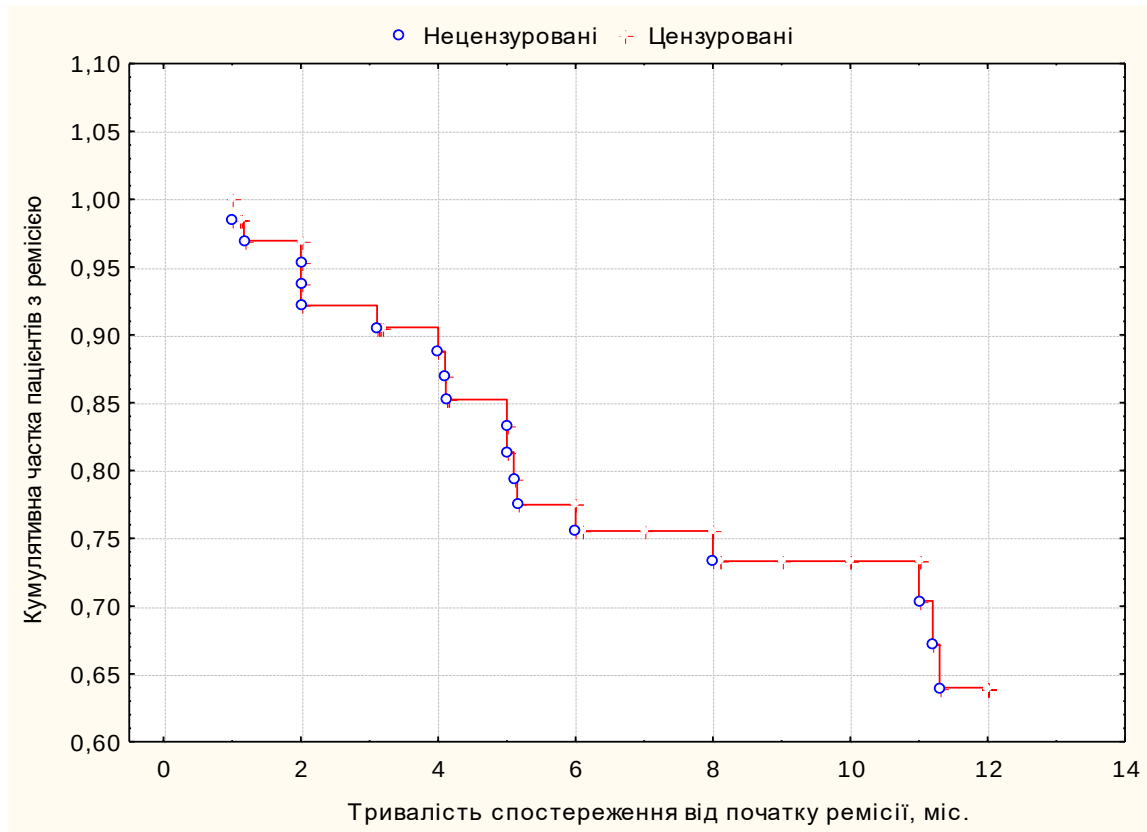


Рисунок 4.1. Можливість збереження ремісії (метод Kaplan-Meier) у пацієнтів з ФСГС.

Ранні рецидиви відмічено у 15,6%/36 пацієнтів з варіантом «NOS» та у 19,4%/32 пацієнтів з варіантом «тір», пізні – у 1%/36 пацієнтів з варіантом «NOS» та у 18,1%/32 пацієнтів з варіантом «тір». Тривалість (медіана) безрецидивного періоду для пацієнтів з варіантом «NOS» і «тір» 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» за 6 міс. спостереження вигогідність збереження ремісії склала 83,2%, з варіантом «тір» – 70,7%. При спостереженні до 12 місяця вона зменшилась до 77,1% але залишалась статистично значимо вищою ($p=0,04$ за F-критерієм Кокса). Дані тесту представлені графічно на рис. 4.2.

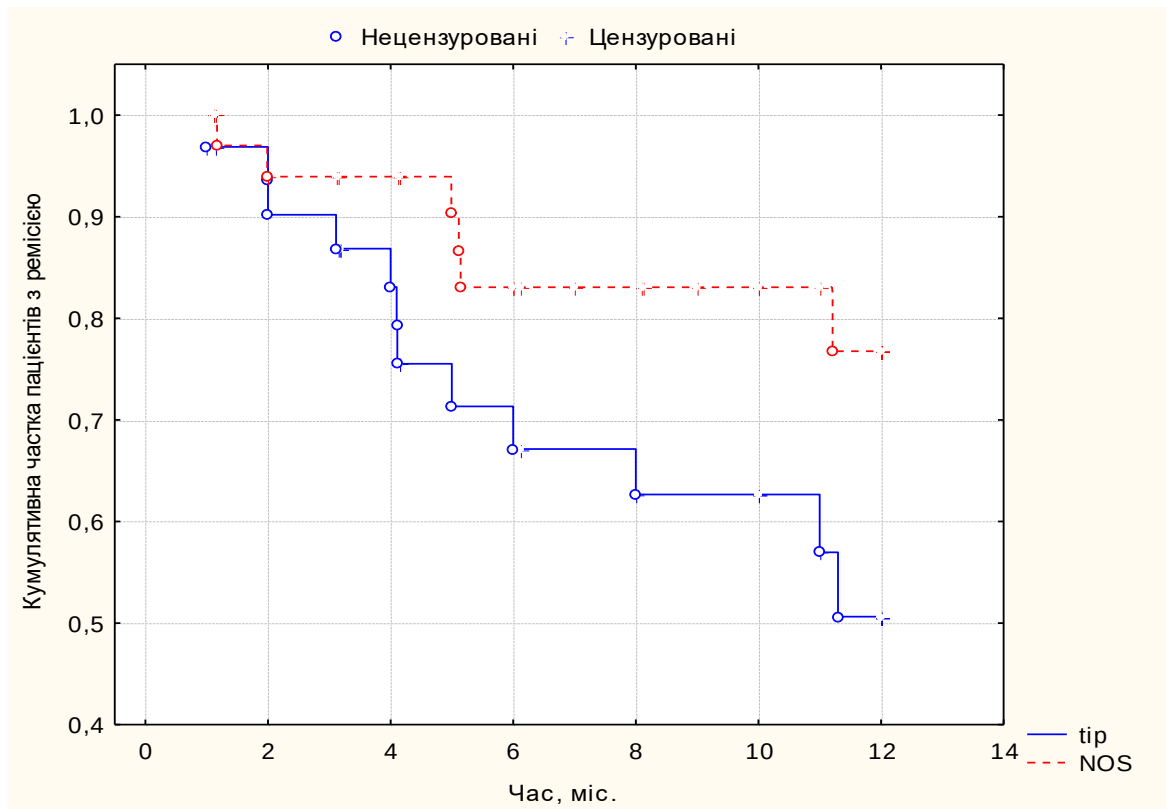


Рисунок 4.2. Можливість збереження ремісії (метод Kaplan-Meier) у пацієнтів з варіантом «tip» і «NOS» ФСГС.

Аналізуючи вирогідності виникнення рецидиву НС залежно від варіанта підтримуючої терапії нами не виявлено статистично значимої різниці між групами пацієнтів, що отримували різні варіанти лікування ($\chi^2=3,1$; $p=0,3$).

Таким чином:

- На час завершення підтримуючої фази рецидив НС відмічений у 17,6%/68 пацієнтів (ранні рецидиви) та 8,8%/68 хворих після закінчення лікування (пізні рецидиви).
- У підтримуючій фазі частота ранніх рецидивів пацієнтів з варіантом «NOS» склала 15,6%/36, пізніх – 1%/36; у пацієнтів з варіантом «tip» - 19,4%/32 та 18,1%/32 відповідно.
- Медіана безрецидивного періоду склала 8,1 міс для пацієнтів з варіантом «NOS» та 4,1 міс для пацієнтів з варіантом «tip» ($F=2,57$; $p=0,04$)

- За умови різних режимів підтримуючої терапії різниця між групами в збереженні ремісії виявилась недостовірною ($\chi^2=3,1$; $p=0,3$).

Основний зміст даного розділу дисертації знайшов відображення в наступних опублікованих працях:

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.

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.

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.

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.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Незважаючи на значні зусилля дослідників різних країн, залишаються відкритими до вивчення питання розвитку первинного ФСГС, що протікає з формуванням нефротичного синдрому, визначення факторів і механізмів задіяних в реалізації його морфологічних форм, гальмування його прогресування, пошуку показників які можна вважати прогностично значущими для результатів лікування. Подібні завдання були предметом вивчення в нашому дослідженні.

В даній роботі об'єктом дослідження були 90 пацієнтів з первинним ФСГС, НС. Після проведеного аналізу даних, а саме: історій хвороб, амбулаторних карт, проведеного лабораторного та інструментального дослідження нами встановлено, що переважна частина хворих це чоловіки (55,6%).

Співвідношення чоловіки/жінки становило 1:0,8. Згідно із статистичними даними інших дослідників, дійсно, невелике домінування даного захворювання визначається у чоловіків [7, 8].

Серед вікових груп домінували особи віком 16-29 років (32 пацієнти – 35,6%). Медіана віку склала 40 років (25 перцентиль = 23 роки, 75 перцентиль = 53 роки). Відповідно даним літератури ФСГС виявляється у всіх вікових групах, але все ж таки частіше виявляється у молодих людей. Серед пацієнтів з НС, яким за 60 років дане захворювання зустрічається лише у 5,4% випадків [75].

Переважна кількість дослідників відмічає, що у 45-65% пацієнтів в дебюті захворювання виявляють артеріальну гіпертензію [18, 97]. Серед обстежених нами пацієнтів артеріальну гіпертензію виявлено у 63,3%. Переважали пацієнти з АГ І ст. (53,9% серед пацієнтів з АГ). При розподілі пацієнтів за віком виявилось, що середній вік пацієнтів без АГ молодший від такого у пацієнтів з АГ II ст. та АГ III ст., така ж різниця виявлена і між віком пацієнтів з АГ I ст. та III ст. Окрім того ШКФ у хворих без АГ та з АГ I ст. значно вища ніж у хворих з АГ II та III ст.. Така ж різниця ШКФ спостерігається між групами пацієнтів з АГ II та АГ III ст..

На момент первинного обстеження зниження ШКФ виявлено у 73 (81,1%) пацієнтів, хоча згідно з даними літератури даний показник не перевищує 50% [16, 22, 88]. Такі розбіжності можуть бути обумовлені більш важкою категорією хворих унаслідок несвоєчасного звернення за допомогою, неадекватною терапією на попередніх етапах лікування до проведення пункційної біопсії нирки. У 35 (38,9%) пацієнтів виявлено зниження ШКФ, що відповідає ХХН III ст..

Аналізуючи клінічні та лабораторні показників залежно від стадії ХХН виявлена статистично значима різниця за віком, а саме: хворі з ХХН III ст. значно старші ніж хворі з ХХН I ст. та з ХХН II ст. ($N=27$, $p<0,001$). Така ж різниця і між групами пацієнтів з ХХН I ст. та ХХН II ст.. Такі показники дають можливість припустити, що до морфологічних змін, які відбуваються внаслідок захворювання, приєднуються незворотні процеси “старіння” нирки, а саме збільшення відсотку глобального склерозу.

Одним з частих проявів нефротичного синдрому є гіперхолестеринемія [54]. У 86,7 % пацієнтів визначено рівень холестерину вищий за 6,5 ммоль/л. Та при проведенні порівняльного аналізу рівнів холестерину у хворих з різними стадіями ХХН визначено вирогідне його збільшення в групі пацієнтів з ХХН III порівняно з іншими групами ($N=7$; $p=0,02$). В очевидь, це пов'язано з тим, що відбувається поглиблення метаболічних розладів з прогресуванням ураження нирок.

Вважається, що ступінь протеїнурії є одним з найбільш важливих клінічних проявів [14]. Рівень протеїнурії має невелике діагностичне, але значне прогностичне значення [91]. Так, пацієнти з масивною протеїнурією мають злоякісний перебіг захворювання з формуванням термінальної ниркової недостатності протягом 6-ти років [10, 115].

Серед обстежених нами хворих протеїнурія >10 г/д виявилась у 14 (15,6%) хворих, а отже дані пацієнти мають високий ризик швидкого зниження ШКФ. У 84,4% обстежених хворих втрата білку не перевищувала 10 г/д. Розподіл хворих за стадіями ХХН дозволив встановити значну різницю в бік збільшення між даним показником у пацієнтів з ХХН III ст. порівняно з пацієнтами з ХХН I ст. та ХХН II ст. ($N=8$, $p=0,01$).

Всім хворим, які були включені в дослідження проведена пункційна біопсія нирки з наступним вивченням біоптатів з використанням світлової та імунофлюорисцентної мікроскопії. Серед морфологічних варіантів ФСГС переважають пацієнти з варіантом «NOS» (57,8%), а такі варіанти як колапсуючий та клітинний є рідкісними, що відповідає даним літератури [26].

Частота перихілярного варіанту серед європейців за даними досліджень складає до 26% [14], що не підтверджено в нашому дослідженні. В першу чергу це обумовлено тим, що перихілярний варіант протікає частіше без формування нефротичного синдрому, а тому таким хворим пункційна біопсія нирки не виконувалась.

Серед наших пацієнтів частота колапсуючого варіанту склала 3,3%, за даними літератури цей показник складає від 5% до 11% [4, 29], а переважна більшість хворих (від 54 до 91%) є афро-американцями, яких не було в нашому дослідженні. Окрім того деякими авторами заперечується різниця між колапсуючим та клітинним варіантами [101], дискусія з цього приводу продовжується.

Для колапсуючого варіанту притаманний агресивний перебіг з швидким погіршенням функції. Всі пацієнти, у яких був визначений колапсуючий варіант ФСГС мали нефротичний синдром з прогресуючим погіршенням функції нирок і через 6-8 міс після початку захворювання була розпочата ниркова замісна терапія.

ФСГС є клініко-морфологічний синдромом, що характеризується різними варіантами гломерулярних ушкоджень та змінами різного ступеня вираженості. Так, 22 (42,3%) пацієнти з варіантом «NOS» мали помірний сегментарний склероз, кількість пацієнтів з мінімальним сегментарним склерозом становила 21 (40,4%), у 9 (17,3%) пацієнтів мав місце виражений сегментарний склероз.

Серед пацієнтів з варіантом «tip» сегментарні ушкодження були мінімальними у 23 (69,7%) пацієнтів, інші 10 (30,3%) пацієнтів мали помірний сегментарний склероз. Вираженого сегментарного склерозу серед пацієнтів з варіантом «tip» ФСГС не було.

Глобальний гломерулосклероз спостерігався у 16-ти (30,8%) пацієнтів з варіантом «NOS», причому мінімальний визначався у 12 (23,1%) пацієнтів, помірний у 4 (7,7%). Вираженого глобального гломерулярного склерозу серед пацієнтів з даним варіантом не було. У пацієнтів з варіантом «тір» мінімальний глобальний склероз ми спостерігали у 11 (33,3%) пацієнтів. Помірного та вираженого глобального склерозу серед даної групи пацієнтів не виявлено.

Серед науковців-нефрологів існує думка, що наявність глобального та сегментарного склерозу більше, ніж 20% погіршують прогноз виживання нирок [58]. Разом з тим, ряд досліджень продемонстрували, що наявність сегментарного та глобального склерозу на прогноз захворювання не впливає [102, 104].

Така ж дискусія відбувається з приводу наявності мезангіальної гіперклітинності. Частина досліджень демонструє, що наявність мезангіальної гіперклітинності асоціюється із швидкою втратою функції нирок [98], інші заперечують кореляцію з негативним прогнозом [76, 91].

У обстежених нами хворих з варіантом «NOS» ФСГС мезангіальна гіперклітинність спостерігалась у 11 (21,2%) пацієнтів.

Ендокапілярна гіперклітинність виявлялась у 6 (11,5%) пацієнтів. У пацієнтів з варіантом «тір» мезангіальна гіперклітинність спостерігалась у 8 (24,2%) хворих, у 6 (18,2%) пацієнтів ушкоджений сегмент клубочка демонструє ендокапілярну гіперклітинність з пінистими клітинами та гіалінозом.

Слід вказати, що серед морфологічних факторів, які обумовлюють прогресування захворювання є наявність півмісяців [103]. При морфологічному обстеженні у 7 (13,5%) пацієнтів з варіантом «NOS» ФСГС виявлена проліферація епітеліоцитів та епітеліоїдних клітин з формуванням клітинних або фіброклітинних півмісяців. Серед пацієнтів з варіантом «тір» нами не виявлено жодного випадку формування півмісяців.

Прогноз захворювання значно погіршується зі ступенем вираженості атрофії каналців та наявності інтерстиціального фіброзу [100, 102]. Тубуло-інтерстиціальні зміни, які виявлені у пацієнтів з варіантом «NOS» ФСГС були у

вигляді помірних вогнищевих дистрофічних змін у 8 (15,4%), виражених у 5 (9,6%) пацієнтів.

Помірна субатрофія каналців виявлена у 2 (3,9%) пацієнтів, у 3-х (5,8%) пацієнтів визначалась помірна вогнищева атрофія каналців. В інтерстиції 7 (13,5%) пацієнтів виявили помірну вогнищеву запальну (макрофагальну) інфільтрацію, у 2-х (3,8%) виражену, склеротичні зміни інтерстицію у 12-ти (23,1%), зони фіброзу у 4 (7,7%).

Відповідно даним літератури тубулоінтерстиціальні та судинні ураження нирок у пацієнтів з варіантом «tip» менш виражені, відносно інших варіантів, хоча клінічно даний варіант проявляється важким нефротичним синдромом [18]. Серед пацієнтів з варіантом «tip», згідно отриманих нами даних, прояви тубулярних змін були незначними, а саме помірні дистрофічні зміни епітелію каналців та їх атрофію спостерігали у 2 (6%) пацієнтів, мінімальна субатрофія мала місце у 1 (3%) пацієнта, мінімальна атрофія у 4 (12,1%) пацієнтів.

Зміни інтерстицію визначались як незначні, та проявлялись мінімальною інфільтрацією у 6 (18,2%) пацієнтів, склерозом у 4 (12,1%) пацієнтів, фіброзом у 1 (3%) пацієнта. В інтерстиції у 11 (33,3%) хворих зустрічаються інтерстиціальні пінисті клітини.

Зміни судин представлені артеріосклерозом у 7 пацієнтів (13,5%) з варіантом «NOS», у половині випадків визначався артеріологіаліноз. У пацієнтів з варіантом «tip» зміни судин представлені артеріологіалінозом у 6 пацієнтів (18,2%), артеріосклероз виявили у 1 (3%) пацієнта.

За наявності колапсуючого варіанту ФСГС при світлооптичному дослідженні спостерігались: сегментарна чи тотальна облітерація просвіту капілярів, зморщування та колапс гломерулярної базальної мембрани, асоційовані з гіпертрофією та гіперплазією подоцитів. У 2-х хворих такі зміни демонстрували більшість клубочків, у 1 – один клубочок. Відносний відсоток сегментарного склерозу становив 25,0-100,0% (медіана – 68,2%). У 2-х пацієнтів в осередках сегментарного склерозу виявлялись ендокapілярні пінисті клітини. У всіх пацієнтів визначалась вогнищева атрофія каналців, зони фіброзу та вогнищева

запальна інфільтрація, артеріосклероз та/або артеріологіаліноз.

У хворого з клітинним варіантом при світлооптичному дослідженні виявлялись сегментарні зміни у вигляді сегментарної ендокапілярної гіперклітинності з оклюзією просвіту капілярів на протязі не менш ніж чверті площі клубочка. Окрім того в осередках сегментарного склерозу виявлялись ендокапілярні пінисті клітини. Клубочки без сегментарних пошкоджень виглядали світлооптично не зміненими. Відносний відсоток сегментарного склерозу становив 46%. У пацієнта визначалась вогнищева атрофія каналців, вогнищева запальна мононуклеарна інфільтрація. Артеріоли - з гіалінозом стінки.

У хворих з ФСГС імунофлюорисцентні дослідження біоптату нирки зазвичай виявляють відсутність депозитів імунних комплексів за виключенням IgM, C3 та рідше C1 фракцій комплементу з локалізацією в зонах сегментарного склерозу та гіалінозу [26, 38, 122]. У переважної більшості обстежених нами хворих, незалежно від варіанту ФСГС, виявлено гранулярне відкладання IgM, в меншому ступені легких ланцюгів k та компонентів комплементу.

З метою визначення можливих відмінностей між морфологічними варіантами нами була проведена оцінка різниці клінічних та лабораторних показників в групі пацієнтів з варіантом «NOS» і «tip», та визначено, що різниця між порівнюваними групами відсутня окрім відсотку артеріальної гіпертензії, який був значно вищим у групі пацієнтів з варіантом «NOS» ФСГС ($p=0,01$ (χ^2)).

Аналіз літератури засвідчує, що у пацієнтів даної категорії функція нирок страждає менше, частота артеріальної гіпертензії нижча, 93,5% пацієнтів має набряки, 89,1% мають нефротичний синдром (з середнім рівнем протеїнурії 8,31 г), та 34,8% мають ниркову недостатність [107, 110].

Аналізуючи морфологічні особливості виявлено, що у пацієнтів з варіантом «NOS» порівняно з варіантом «tip» переважають такі характеристики як, 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%; $p=0,004$). У пацієнтів з варіантом «tip» серед морфологічних характеристик достовірно переважає наявність мінімальних сегментарних гломерулярних змін – 69,7%

проти 40,4% ($p=0,008$), відсутня або мінімальна дистрофія каналців (94% проти 75%; $p=0,02$)

Зважаючи на отримані дані, морфологічні показники для кожного з варіантів були об'єднані в групи відповідно до вираженості (мінімальні, помірні, виражені) гломерулярних, тубулоінтерстиціальних, судинних змін. Гломерулярні зміни (мезангіальна гіперклітинність, ендокапілярна гіперклітинність, сегментарний склероз, глобальний склероз) оцінювали як мінімальні при виявленні їх в 1/3 клубочків, помірні – в 1/3-2/3 клубочків та виражені більше ніж в 2/3 клубочків. Тубулоінтерстиціальні зміни (дистрофія, субатрофія, атрофія каналців, інфільтрація, склероз, фіброз інтерстиція) визначались мінімальними за наявності атрофії або фіброзу, що залучають в патологічний процес до 25% каналців та інтерстицію, помірні – 26-50%, виражені >50%.

Статистичний аналіз показав, що у групі пацієнтів з варіантом «NOS» переважає відсоток хворих з помірними та вираженими гломерулярними, тубулоінтерстиційними змінами порівняно з такими у пацієнтів з варіантом «tip» ($U=369$, $Z=2,1$, $p=0,018$; $U=360$; $Z=2,2$; $p=0,02$ відповідно). Такі значні відмінності між варіантом «NOS» та іншими варіантами ФСГС свідчать про те, що інші варіанти можуть еволюціонувати в даний патерн по мірі прогресування хвороби та підвищення хронічності.

При розподілі хворих за віком виявлено значне його збільшення у пацієнтів з помірними та вираженими гломерулярними змінами ($46,7 \pm 14,9$ років) при варіанті «tip» ФСГС порівняно з пацієнтами у яких виявлені мінімальні гломерулярні зміни ($31,6 \pm 14,6$ років). Для пацієнтів з варіантом «NOS» такої залежності не виявлено.

По мірі поглиблення гломерулярних змін від мінімальних до помірних та виражених відмічається підвищення рівнів добової протеїнурії для пацієнтів обох варіантів ФСГС.

Ступінь вираженості гломерулярних змін обернено корелює з ШКФ як у пацієнтів з варіантом «NOS» так і у пацієнтів з варіантом «tip» ФСГС.

Показники середніх рівнів САТ та ДАТ підвищувались по мірі збільшення вираженості гломерулярних пошкоджень у обох групах пацієнтів.

Зниження ШКФ чітко пов'язане з наявністю тубулоінтерстиційних змін у пацієнтів з варіантом «NOS», показники ШКФ для пацієнтів з варіантом «tip» не залежали від наявності таких змін оскільки вони були менш виражені порівняно з іншою групою пацієнтів.

Проведений аналіз показників ШКФ у хворих з наявними змінами судинних. Так ШКФ у пацієнтів з варіантом «NOS» ФСГС значно нижча за наявності таких змін, чого не прослідковується у пацієнтів з «tip» варіантом ФСГС.

Показники САТ та ДАТ залежали від наявності артеріо/артеріосклерозу та/або артеріологіалінозу в обох групах пацієнтів.

При пошуку кореляційного зв'язку між клінічними, лабораторними та морфологічними показниками групи хворих з варіантом «NOS» ФСГС виявлений обернений кореляційний зв'язок між ШКФ та наявною мезангіальною гіперклітинністю ($S-R = -0,99$; $p = 0,005$), відсотком сегментарного склерозу ($S-R = -0,99$; $p = 0,002$), відсотком глобального склерозу ($S-R = -0,97$; $p = 0,008$), вогнищевою запальною макрофагальною інфільтрацією ($S-R = -0,99$; $p = 0,01$), артеріо/артеріосклерозом ($S-R = -0,3$; $p = 0,02$); тривалістю захворювання та відсотком сегментарного склерозу ($S-R = 0,4$, $p = 0,02$), дистрофією каналців ($S-R = 0,4$; $p = 0,02$).

В групі хворих з варіантом «tip» ФСГС встановлено позитивний кореляційний зв'язок між тривалістю захворювання та відсотком сегментарного склерозу ($S-R = 0,65$; $p = 0,006$), тубулярною атрофією ($S-R = 0,65$, $p = 0,01$) та вогнищевою запальною макрофагальною інфільтрацією ($S-R = 0,53$, $p = 0,04$).

ФСГС характеризується як гетерогенністю морфологічних змін так і різною відповіддю на імуносупресивне лікування.

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

У фазі індукції ремісії 54 пацієнти приймали ГК. Призначення ГК супроводжувалось ремісією у 55,6% пацієнтів. ПКЛР визначена у 26%, ЧКЛР 29,6%. Досягнення ремісії значно частіше відмічалось у пацієнтів віком 16-29 років, з тривалістю захворювання до 2-х місяців, мінімальними гломерулярними змінами за даними нефробиопсії, варіанті «tip» ФСГС.

В сучасній літературі розповсюджена точка зору відповідно до якої найважливішим предиктором відповіді на лікування є рівень ниркової функції в дебюті захворювання, а показник ремісії у пацієнтів зі збереженою функцією нирок, що приймали преднізолон варіює від 40 до 80% [94, 116]. Дійсно, в наших спостереженнях показник ремісії був найвищим в групі пацієнтів з ХХН І ст. (66,7%), але такі данні статистично не підтверджені, а тому значення показника ШКФ як предиктора відповіді на лікування ми розглядати не можемо.

Необхідно відмітити, що у 80% стероїдочутливих пацієнтів за даними ниркової біопсії визначався варіант «tip» ФСГС [6, 47, 107]. При розподілі пацієнтів за морфологічними варіантами ФСГС в нашому дослідженні пацієнти з варіантом «tip» мають значимо вищий показник ПКЛР (50%) порівняно з варіантом «NOS» (18,2%), а відсоток ремісій складає 75% проти 45,5% відповідно.

При відсутності ефекту лікування ГК в максимальних дозах між 12 – 16 тиж лікування пацієнт визначається гормонрезистентним [18].

В представлених нами даних переважна більшість хворих (60%) мали зниження протеїнурії протягом перших 4-8 тижнів лікування, до 4 тижнів лікування в ремісію ввійшли 10% пацієнтів, між 8-12 тиж. – 30% пацієнтів, після 12 тижня у жодного з пацієнтів, що продовжили лікування преднізолоном, зниження протеїнурії не було. Чи варто приймати преднізолон довше 12 тиж враховуючи те, що частота побічних ефектів суттєво підвищиться? Необхідно зазначити, що всі пацієнти, що мали ремісію до 4 тижнів лікування мали варіант «tip», з 8-12 тиждень - варіант «NOS».

Дані по використанню ЦФ в лікуванні хворих ФСГС, НС, обмежені кількома ретроспективними дослідженнями і переважно стосуються пацієнтів зі

стероїдозалежністю, стероїдорезистентністю, стероїдопов'язаними побічними ефектами та/або розповсюдженим інтерстиціальним фіброзом, пошкодженням судин за даними ниркової біопсії [9, 99].

Переважає більшість дослідників в якості терапії індукції у такої групи хворих рекомендує використовувати такі препарати як циклоспорин чи ММФ [11, 19, 41, 69, 89]. Враховуючи недоступність даних препаратів для хворих в переважній більшості призначався саме ЦФ.

За даними оглядів літератури ЦФ в дозі 2 мг/кг/д внутрішньо протягом 8-12 тижнів викликає повну або часткову ремісію у 25% стероїдорезистентних пацієнтів [9, 33, 43]. Досліджень в яких вивчалася перевага чи недоліки застосування ЦФ у пацієнтів з різними морфологічними варіантами ФСГС не існує.

Серед 20 пацієнтів, які приймали ЦФ внутрішньо, ефективність його застосування склала 60%. Критерієм ефективності є вік 16-29 років та рівень протеїнурії <10 г/д. Частота досягнення ремісії не залежала від варіанту ФСГС та інших морфологічних ознак.

При застосуванні пульс-доз ЦФ у 26 пацієнтів в якості терапії індукції позитивний ефект лікування в представлених нами даних відмічений у 53,9% пацієнтів, частота досягнення ПКЛР 15,4%; ЧКЛР 38,5%. Прогнозопозитивним критерієм є вік 16-29 років, мінімальні гломерулярні зміни за даними морфологічного обстеження, варіант «tip» ФСГС.

Переважає більшість пацієнтів (57,2%) мала відповідь на лікування протягом перших 12 тижнів застосування препарату. Застосування пульсових доз ЦФ більш доцільне з огляду на токсичність пов'язану з сумарною дозою, яка значно менша ніж при застосуванні внутрішніх форм.

В лікуванні гормонзалежних, гормонрезистентних пацієнтів та пацієнтів, що мають рецидиви НС в якості ініціальної терапії рекомендовано використовувати циклоспорин [41, 69, 89]. За даними літератури показник ремісії у таких хворих становить 20% [11]. Однак, незважаючи на високу частоту клініко-

лабораторних ремісій часто спостерігаються рецидиви в короткий термін після його відміни [72].

Отримані нами дані по використанню циклоспорина знаходяться у відповідності з даними літератури. Частота ремісії у 21 пацієнта, що приймали ЦС, становить 38,1% спостережень, тільки 2 (15,4%) пацієнти (з варіантом «NOS») досягли ПКЛР.

Серед 19 пацієнтів яким призначався ММФ у 31,6% відзначено позитивний ефект лікування, при цьому ремісія була частковою і не залежала від морфологічного варіанту ФСГС.

Базуючись на результатах неконтрольованих проспективних та ретроспективних досліджень встановлено що при застосуванні ММФ в якості терапії індукції загальний показник ремісії сягає 44%, але повна ремісія буває рідко [17]. 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 (ШКФ<40 мл/хв.), рецидиви і неефективність від лікування ЦФ, в якості підтримуючої терапії, а тому і частота ремісії була нижчою порівняно з іншими групами лікування та показниками ремісії представленими в інших дослідженнях.

Критеріями ефективності досягнення ПКЛР виявленими за допомогою метода Пірсона та $ML \chi^2$, а також покрокового множинного лінійного регресійного аналізу виявились вік (16-29 р.), варіант лікування (ГК, пульс-ЦФ з/без ГК), варіант ФСГС («tip»), гломерулярні зміни мінімальні), артеріальна гіпертензія (відсутня або АГ I ст.), тривалість захворювання (до 2 міс.).

Виникнення рецидивів є фактором прогресування гломерулонефриту. Важлива роль такого фактору встановлена при ФСГС [74]. До теперішнього часу не існує рекомендацій по застосуванню цитостатиків в якості підтримуючої терапії. В першу чергу це пов'язано з виникненням великої кількості ускладнень.

Проаналізована підтримуюча терапія у 68 пацієнтів. Тривалість цієї фази лікування для групи пацієнтів, що перебувала на ГК склала $5,04 \pm 2,0$ 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» за 6 міс. спостереження кумулятивна частка пацієнтів з ремісією 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 та вирішення наукового завдання – 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%), гастроінтестинальні розлади (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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Agarwal SK. Idiopathic adult focal segmental glomerulosclerosis: a clinicopathological study and response to steroid / Agarwal SK, Dash SC, Tiwari SC // Nephron. - 1993. – V. 63.- P. 168–71.
2. Banfi G. The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal-segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in adults. A collaborative retrospective study/ Banfi G, Moriggi, M, Sabadini, E // Clin Nephrol. – 1991. – V. 36. – P. 53-59.
3. Barisony L. Focal segmental glomerulosclerosis: a 20-year epidemiological perspective/ Barisony L, Valery A, Radhakrishnan J. et al.// J. Am. Soc. Nephrol. – 1994. – V. 5. - P. 347-354.
4. Barisony L. The changing epidemiology of focal segmental glomerulosclerosis in New York city / Barisony L, D'agati V. // MOD PATHOL. – 1994. – V. 7. - P.156.
5. Bazzi C. Fractional excretion of IgG predicts renal outcome and responds to therapy in primary focal segmental glomerulosclerosis. A pilot study / Bazzi C., Petrini C., Rizza V // Am j Kidney Dis. - 2003. - V.41. - P. 328-33.
6. Beaman M. The glomerular tip lesion: a steroid responsive nephritic syndrome / Beaman M, Howie AJ, Hardwicke J, Michael M, Adu D. // Clin Nephrol. - 1987. - V.27. - P.217-221.
7. Borges FF. Is focal segmental glomerulosclerosis increasing in patients nephritic syndrome? / Borges FF, Shiraichi L, da Silva MP, Nishimoto EI, Noguerira PC // Pediatric nephrology. - 2007. - V.22. - P. 1309-1313.
8. Boyer O. Focal andl segmental glomerulosclerosis in children: a longitudinalalassessment / Boyer O, Moulder JK, Somers MJ // 2007. - Pediatric nephrology. - V. 22. - P. 1159-66.
9. Brodehl J. Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome: comparison of eight week with 12 week course / Brodehl J. // Arch Dis Child. – 1987. - V62. – P. – 1102-1106.

10. Brown CB. Focal segmental glomerulosclerosis with rapid decline in renal function ("malignant FSGS") / Brown CB, Cameron JS, Turner DR // Clin Nephrol. - 1978.- V. 10.- P. 51-61.
11. Burgess E. Management of focal segmental glomerulosclerosis: evidence-based recommendations/ Burgess E. // Kidney Int Suppl. - 1999. – V. 70. – P. 26-32.
12. Burton D Rose. Pathogenesis and diagnosis of focal glomerulosclerosis [Электронный ресурс] / Burton D R // Up to Date – 2010. - Version 18.1. - Режим доступа: www.uptodate.com.
13. Cameron JS. The enigma of focal segmental glomerulosclerosis / Cameron JS // Kidney Int . - 1996. - V. 50 [Suppl 57]. - P. 119–131.
14. Cameron JS. The long-term prognosis of patients with focal segmental glomerulosclerosis / Cameron JS, Turner DR, Ogg CS, Chantler C, Williams DG. // Clin Nephrol . - 1978. - V. 10. - P. 213-218.
15. Cascio S. Associated urological anomalies in children with unilateral renal agenesis / Cascio S., Paran S., Puri P. // J Urol. - 1999. - P. 1081-1083.
16. Cattran DC. Long-term outcome in children and adults with classic focal segmental glomerulosclerosis / Cattran DC, Rao P // Am J Kidney Dis. - 1998. - V. 32.- P. 72–79.
17. Cattran DC. Mycophenolate mofetil in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. / Cattran DC, Wang MM, Appel G // Clin Nephrol. - 2004. - V. 62. - P. 405–411.
18. Chun M.J., Korbet S.M., Schwartz M.M. et al. Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants / Chun M.J., Korbet S.M., Schwartz M.M. // J Am Soc Nephrol. - 2004. -V. 8. - P. 2169–2177.
19. Churg J. The pathology of the nephrotic syndrome in children. A report of the International Study of Kidney Disease in Children / Churg J, Habib R // Lancet.- 1970. - V.1. - P. 1299–1302.

20. Coggins CH. Differences between women and men with chronic renal disease. / Coggins CH, Breyer Lewis J, Caggiula AW // *Nephrol Dial Transplant.*- 1998.- V. 13. - P. 1430–1437.
21. Chun M.J. Non-steroidal and non-cytotoxic therapies for nephrotic syndrome / Coppo Rosanna // *Nephrol Dial Transplant.* - 2008. - V. 23. - P. 1793–1796.
22. Crook ED. Effects of steroids in focal segmental glomerulosclerosis in a predominantly African-American population / Crook ED, Habeeb D, Gowdy O // *Am J Med Sci.* - 2005. - V. 330. - №1. - P. 19-24.
23. D'Agati V. Idiopathic collapsing focal segmental glomerulosclerosis: A clinicopathologic study / D'Agati V., Valrti A., Barfisoni L // *Kidney Int.* - 1996. - V. 50. - P. 1734-1746.
24. D'Agati V. The many masks of focal segmental glomerulosclerosis / D'Agati V // *Kidney Int.* - 1994. - V. 46. - P. 1223-1241.
25. Chun M.J.. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal / D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. // *Am J Kidney Dis.* - 2004. - V. 43. - P. 368–382.
26. D'Agati, V. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis / D'Agati, V. // *Semin Nephrol.* - 2003. - V. 23. - P. 117-134.
27. Daskalakis N. Focal and segmental glomerulosclerosis: varying biologic mechanisms underline a final histopathologic end point / Daskalakis N., Winn M. // *Semin Nephrol.* - 2006. - V. 26. - P. 89–94.
28. Davison A. Oxford Textbook of Clinical Nephrology / [Davison A., Cameron J., Grunfeld J., Ponticelli C., Ritz E., Winearls C., Ypersele C.]. – [3rd edition]. - 2005. - V1. P. 444-454
29. Deegens J. Pathological variants of focal segmental glomerulosclerosis in an adult Dutch population - epidemiology and outcome / Deegens J. J., Steenbergen E. J., Borm G. F., Wetzels J. F. // *Nephrol Dial Transplant.* - 2008. - V. 23. - P.186–192.

30. Deegens J. Review on diagnosis and treatment of focal segmental glomerulosclerosis / Deegens J, Steenbergen E, Wetzels F. // The Netherlands Journal of Medicine. - 2008. - V.6. - №2. - P. 3-12.
31. Detwiler R. Collapsing glomerulopathy: A clinically and pathologically distinct variant of focal segmental glomerulosclerosis / Detwiler RK, Falk RJ, Hogan SL, Jennette JC // Kidney Int. - 1994. - V. 45. - P. 1416-1424.
32. Ding G. Angiotensin II induces apoptosis in rat glomerular epithelial cells / Ding, G, Reddy, K, Kapasi, AA // Am J Physiol Renal Physiol . - 2002. - V.283. - №1.- P. 173-180.
33. Durkan A. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children / Durkan A, Hodson E, Willis N, Craig J. // Cochrane Database Syst Rev. - 2005.
34. Durvasula R. Activation of a local tissue angiotensin system in podocytes by mechanical strain / Durvasula R.V., Petermann A.T., Hiromura K. // Kidney Int.- 2004. - V. 65. - №1. - P. 30-39.
35. Eriksen BO. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age / Eriksen BO, Ingebrechtsen OC. // Kidney Int. - 2006. - V. 69. - P. 375–382 .
36. Erkan E. Induction of renal tubular cell apoptosis in focal segmental glomerulosclerosis: roles of proteinuria and Fas-dependent pathways / Erkan E., Garcia C., Patterson L., Mishra J., Mitsnefes M., Kaskel F., Devarajan P. // J Am Soc Nephrol. - 2005. - V.16. - P. 398–407.
37. Fogo A. Patilologic klassifikation of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal / Fogo A.B., Bruigin J.A., Jennette J.C. // Am J Kidney dis.- 2004.- V.43. - P. 368-382.
38. Greenberg A. Focal and segmental glomerulosclerosis associated with nephrotic syndrome in cholesterol emboli syndrome: clinicopathological correlations / Greenberg A., Bastacky S.I., Iqbal A. // Am J Kidney Dis. - 1997. - V. 29. - P. 334-344.

39. Haas M. Increasing incidence focal segmental glomerulosclerosis among adult nephropathies: a 20-year renal biopsy study / Haas M., Sargo B.H., Coventry S. // *Am J Kidney Dis.* - 1995. - V. 26. - P. 740-750
40. Habib R. Focal glomerulosclerosis / Habib R. // *Kidney Int.* - 1973. - V. 4. - P. 355-361.
41. Heering P. Cyclosporine A and chlorambucil in the treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis/ Heering P., Braun N., Müllejans R. // *Am J Kidney Dis.* - 2004. – V. 43. – P.10-18.
42. Henegar JR. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity / Henegar JR, Bigler SA, Henegar LK // *J Am Soc Nephrol.*- 2001.- V. 12. - 1211-1217.
43. Hogan J. The treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in adults / Hogan J. Radhakrishnan J. // *Adv Chronic Kidney Dis.*- 2014. - V 21. - P. 434-441
44. Hogg R. Focal segmental glomerulosclerosis– epidemiology aspects in children and adults / Ronald Hogg, John Middleton, V. Matti Vehaskari // *Pediatr Nephrol.* – 2007. – V. 22. - №2. – P.183–186.
45. Howie AJ. Different clinicopathological types of segmental sclerosing glomerular lesions in adults / Howie AJ, Lee SJ, Green NJ, Newbold KM, Kizaki T, Koram A, Richards NT, Michael J, Adu D // *Nephrol Dial Transplant.* - 1993. - V.8. - P. 590–599.
46. Howie AJ. Further studies on the glomerular tip lesion: Early and late stages and life table analysis / Howie AJ, Brewer DB. // *J Pathol.*- 1985. - V.147. - P. 245–255.
47. Howie AJ. The glomerular tip lesion: A previously undescribed type of segmental glomerular abnormality / Howie AJ, Brewer DB. // *J Pathol.*- 1984. - V.142. - P. 205–220.
48. Hyun Soon Lee. Significance of Renal Hyaline Arteriolosclerosis in Focal Segmental Glomerulosclerosis / Hyun Soon Lee, Benjamin H. Spargo // *Nephron.*- 1985. - V.41. - P. 86-93.

49. Ingulli E. Racial differences in the incidence and renal outcome of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in e and renal outcome of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children / Ingulli E, Tejani A. // *Pediatr Nephrol.* - 1991. - V. 5. - P. 393-397.
50. Ito H. Twenty-seven children with focal segmental glomerulosclerosis: Correlation between the segmental location of the glomerular lesions and prognosis / Ito H., Yoshikawa N., Aozai F. // *Clin Nephrol.* - 1984. - V. 22. - P. 9–14.
51. Jafry N. Raised serum creatinine at presentation does not adversely affect steroid response in primary focal segmental glomerulosclerosis in adults / Jafry N, Ahmed E, Mubarak M, Kazi J, Akhter F. // *Nephrol Dial Transplant.* - 2012. - V.27. - №3. – P. 1101-1106.
52. Jeroen K. Pathological variants of focal segmental glomerulosclerosis in an adult Dutch population—epidemiology and outcome / Jeroen K. J. Deegens J, Eric J. Steenbergen, George F. Borm, Jack F. M. // *Nephrology Dialysis Transplantation.* - 2008. - V. 23. - №1. - P. 186-192.
53. Jha V, Nayagam L, Senthil L et al. MMF or standard therapy for membranous nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: a pilot study / Jha V, Nayagam L, Senthil L // *Nephrol Dial Transplant.* - 2008. - V. 23. - №6. - P.1926-1930.
54. Joles J. al. Early mechanism of renal injury in hipercholesteric of hypertriglyceridemic rats / Joles J.A., Kunter U., Janssen U. // *J. Am.Soc. Nephrol.* – 2000. – Vol. 11. – P. 669–683.
55. Jungers P. Progression rate to endstage renal failure in non-diabetic kidney diseases: a multivariate analysis of determinant factors / Jungers P, Hannedouche T, Itakura Y // *Nephrol Dial Transplant.* - 1995. - V. 10. - P. 1353–136.
56. Kerjaschki D. Caught flat-footed: podocyte damage and the molecular bases of focal glomerulosclerosis / Kerjaschki D. // *J. Clin. Invest.* – 2001. – Vol.108. – P. 1583–1587.
57. Klahr S, Morrissey J. Progression of chronic renal disease / Klahr S, Morrissey J // *Am J Kidney Dis.* - 2003. - V. 41. - P. 3–7.

58. Kohaut EC. Focal glomerulosclerosis. Extent of involvement related to steroid resistance / Kohaut EC, Edwards GA, Hill LL, Rosenberg HS, Hartley MW // *Am J Clin Pathol.* - 1981. - V.75. - P. 181-185.
59. Korbet S, Schwartz M, Lewis E. Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy / Korbet S, Schwartz M, Lewis E. // *Am J Kidney Dis.* - 1994. - V. 23. - P. 773–783.
60. Korbet S.M. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis / Korbet S.M. // *Semin Nephrol.*- 2002. - V. 62. - P. 2301–2310.
61. Korbet SM. Angiotensin antagonists and steroids in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis / Korbet SM // *Semin Nephrol.* - 2003. - V.23. - P. 219–228.
62. Korbet SM. Primary focal segmental glomerulosclerosis. / Korbet SM // *J Am Soc Nephrol.* - 1998. - V. 9. - P. 1333-1340.
63. Korbet SM. The prognosis of focal segmental glomerular sclerosis of adulthood / Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ // *Medicine Baltimore.* - 1986. - V. 65. - P. 304-311.
64. Korbet S. M. The racial prevalence of glomerular lesions in nephritic adults / Korbet S. M., Genchi R., Borok R. Z., Schwartz M. M. // *Am J Kidney Dis.* - 1996.- V. 27. - P. 547-651.
65. Korbet S. M. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis/ Korbet SM. // *Kidney Int.* - 2002. – V. 62. – P. 2301–2310.
66. Korbet S.M. Treatment of primary FSGS in adults / Korbet SM // *J Am Soc Nephrol.* - 2012. - V.23. - №11. - P. 1769-1776.
67. Kriz W. Progression of glomerular diseases: is the podocyte the culprit? / Kri W., Gretz N., Lemley K. // *Kidney Int.* - 1998.- V. 54. - P. 687
68. Lemley KV. Podocytopenia and disease severity in IgA nephropathy / Lemley KV, Lafayette, RA, Safai M // *Kidney Int.* - 2002. - V. 61. - P.1475.
69. Lieberman KVA. A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children / Lieberman KVA , Tejani AA // *J Am Soc Nephrol.* – 1996. – V. 7. – P. 56-63.

70. Meyer TW. Podocyte number predicts long-term urinary albumin excretion in Pima Indians with Type II diabetes and microalbuminuria / Meyer TW, Bennett PH, Nelson RG // *Diabetologia*. - 1999. - V. 42. - P. 1341.
71. Meyrier A. E pluribus unum: the riddle of focal segmental glomerulosclerosis / Meyrier A. // *Semin Nephrol*. - 2003. - V. 23. - P. 135–140.
72. Meyrier A. Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. Collaborative Group of the Société de Néphrologie / Meyrier A., Noël L. H., Auriche P., Callard P. // *Kidney Int*. - 1994. - V. 45. - P. 1446-1456.
73. Meyrier A. Mechanisms of disease: focal segmental glomerulosclerosis / Meyrier A. // *Nat Clin Pract Nephrol*. - 2005. - V. 1. - P. 44–45.
74. Meyrier A. Nephrotic focal segmental glomerulosclerosis in 2004: an update/ Meyrier A.// *Nephrol Dial Transplant*. - 2004. - V.19. - P. 2437-2444.
75. Middleton J. Focal Segmental Glomerulosclerosis: the need for improved treatment options and the basis for the ongoing NIH clinical trial / Middleton J., Thomas D., Kaskel F. // *Nephrology* – 2007. - V. 5. – P. 1583–1587.
76. Miyata J. Evaluation and correlation of clinical and histological features of focal segmental glomerulosclerosis / Miyata J, Takebayashi S, Taguchi T, Harada T. // *Nephron*.– 1986. - V. 44. – P. 115-120.
77. Morita M. The clinical significance of the glomerular location of segmental lesion in focal segmental glomerulosclerosis / Morita M, White RH, Coad NA, Raafat F // *Clin Nephrol*. – 1990. – V. 33. – P. 211–219.
78. Nagai R. Steroid therapy and prognosis of focal segmental glomerulosclerosis in the elderly / Nagai R, Cattran DC, Pei Y. // 1994. - *Clin. Nephrol*. – V. 42. – P. 18–21.
79. Nair R. Focal segmental glomerulosclerosis: cellular variant and beyond / Nair R. // *Kidney Int*. – 2006. – V. 70. – P. 1676–1678.
80. Neugarten J. Effect of gender on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis / Neugarten J, Acharya A, Silbiger SR. // *J Am Soc Nephrol*. – 2000. – V. 11. – P. 319–329.

81. O'Donnell M.P. Mechanisms and clinical importance hypertriglyceridemia in the nephritic syndrome / M.P. O'Donnell // *Kidney Int.* – 2001. - Vol. 59. - №1. – P. 380-382.
82. Onetti M. Glomerular hypertrophy and chronic renal failure in focal segmental glomerulosclerosis / Onetti Muda A, Feriozzi S, Ginotti GA, Faragina T. // *American Journal of Kidney Disease.* - 1994. - V. 23. – P.237-241
83. Pagtalunan M. Podocyte loss and progressive glomerular injury in type II diabetes / Pagtalunan M. E., Miller P. L., Jumping - Eagle S. // *J Clin Invest.* – 1997. – V. 99. – P. 342.
84. Paik K. Primary focal segmental glomerular sclerosis in children: clinical course and prognosis / Paik KH, Lee BH, Cho HY, Kang HG, Ha IS, Cheong HI, Jin DK, Moon KC, Choi Y // *Pediatr Nephrol.* – 2007. – V.22. - №3. – P. 389-395.
85. Pathology of the Kidney / J. Charles Jennett, Jean L. Olson, Melvin M. Schwartz, Fred G. Silva. - Heptinstall's. - 2007. – P. 386.
86. Pavenstädt H. Cell biology of the glomerular podocyte / Pavenstädt H // *Physiol Rev.* - 2003. – V.83. – P. 253–307.
87. Pei Y. Evidence suggesting undertreatment in adults with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. Regional Glomerulonephritis Registry Study / Pei Y, Cattran D, Delmore T. // *Am. J. Med.* – 1987. – V. 82. – P. 938–944.
88. Pokhariyal S. Duration of optimal therapy for idiopathic focal segmental glomerulosclerosis / Pokhariyal S, Gulati, S, Prasad, N // *J Nephrol.* – 2003. –V. 16. – P. 691.
89. Ponticelli C. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome/ Ponticelli C., Rizzoni G, Edefonti A // *Kidney Int.* - 1993. – V. 43. – P. 1377-1384.
90. Ponticelli C. Can prolonged treatment improve the prognosis in adults with focal segmental glomerulosclerosis? / Ponticelli C, Villa M, Banfi G, Cesana B, Pozzi C, Pani A, Passerini P, Farina M, Grassi C, Baroli A // *Am J Kid Dis.* – 1999. - V. 34. – P. 618–625.

91. Pontichelli C. Treatment of primery glomerulonephritis / Pontichelli Claudio, Richard J. Glassock; Oxsford Clinical Nephrology, 2009. - 2nd edition. – P. 215-245.
92. Pontier PG. Racial differences and presentayion of glomerular disease in adults / Pontier PG., Patel TG. // Clin Nephrol. – 1994. – V. 42. – P. 79-84. 6
93. Rennke H. Pathogenesis and significance of non-primary focal and segmental glomerulosclerosis / Rennke H, Klein PS // Am J Kidney Dis. – 1989. - V.13. – P. 443-455.
94. Rich A. A hitherto undescribed vulnerability of the juxta - medullary glomeruli in lipoid nephrosis / Rich AR // Bull Johns Hopkins Hosp. – 1957. – V.100. – P. 173-186.
95. Rivera J. Factors predicting for renal survival in primary focal segmental glomerulosclerosis/ J. Rojas Rivera, M. Pérez, A. Hurtado and C. Asato// Nefrología. - 2008. – V. 28. – P. 439-446 .
96. Ruggenti P. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2):multicentre, randomised controlled trial / Ruggenti P, Perna A, Loriga G // Lancet. – 2005. – V. 365. – P. 939–946.
97. Rydel J. Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment/ Rydel JJ, Korbet SM, Borok RZ and Schwartz MM // Am J Kidney Dis. – 1995. – V. 25. - 534–542.
98. Schoeneman M. The natural history of focal segmental glomerulosclerosis with and without mesangial hypercellularity in children Schoeneman MJ, Bennett B, Greifer I // Clin Nephrol. - 1978. – V. 9. – P. 45–54.
99. Schulman SL. Predicting the response to cytotoxic therapy for childhood nephrotic syndrome: superiority of response to corticosteroid therapy over histopathologic patterns/ Schulman SL, Kaiser, BA, Polinsky, MS, et al.// J Pediatr. – 1988. – V. 113. – P. 996-1001.
100. Schwartz M. Focal segmental glomerulosclerosis: prognostic implications of the cellular lesion / Schwartz M // J Am Soc Nephrol. – 1999. –V. 10. – P. 1900-1907.

101. Schwartz M. Focal segmental glomerular sclerosis: The cellular lesion / Schwartz MM, Lewis EJ // *Kidney Int.* – 1985. - V. 28. – P. 968-974.
102. Schwartz M. Primary focal segmental glomerular sclerosis in adults: Prognostic value of histologic variants / Schwartz MM, Korbet SM, Rydel JJ, Borok R, Genchi R // *Am J Kidney Dis.* – 1995. – V. 25. – P. 845–852.
103. Shrier R. Diseases of the kidney and urinary tract / Robert W. Schrier. – Philadelphia: lippincott Williams and Wilcins, 2007. – 8th edition. – V. III. – P. 2765.
104. Shiiki H. Clinical and morphological predictors of renal outcome in adult patients with focal and segmental glomerulosclerosis (FSGS) / Shiiki H, Nishino T, Uyama H // *Clin Nephrol.* – 1996. – V. 46. – P. 362-368.
105. Shiiki H. Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis: Clinical Course, Predictors of Renal Outcome and Treatment / Shiiki H., K.Dohi // *Internal Medicine.* – 2000. - Vol. 39. - No. 8. – P. 606-611.
106. Stirling C. Treatment and outcome of adult patients with primary focal segmental glomerulosclerosis in five UK renal units/ Stirling CM, Mathieson P, Boulton-Jones JM, et al.// *QJM.* - 2005. – V. 98. – P. 443-445.
107. Stokes M. Glomerular tip lesion: a distinct entity within the minimal change disease/focal segmental glomerulosclerosis spectrum / Stokes M.B., Markowitz G.S., Lin J. // *Kidney Int.* – 2004. – V. 65. – P. 1690–1702.
108. Stokes M.B. Cellular focal segmental glomerulosclerosis: Clinical and pathologic features / Stokes M.B., Markowitz G.S., D’Agati V.D. // *Kidney Int.* - 2006. – V.70 – P. 1783–1792.
109. Therapy in Nephrology and Hypertension / [Christopher S. Wilcox, Thomas Bere, Jonatan Himmelfarb, William E Mitch, Barbara Murphy, David J. Salant, Alan S.L. Yu] ; edited by Brady RJ, Wilcox CS; A Companion to Brenner and Rector’s *The Kidney*; 2nd Ed; Philadelphia. - 2008. - P. 220-239.
110. Thomas D. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants / Thomas D.B., Franceschini N., Hogan S.L. // *Kidney Int.* – 2006. – V. 69. – P. 920–926.

111. Thomas D. Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Morphologic Diagnosis in Evolution / David B. Thomas // Archives of Pathology and Laboratory Medicine. – 2008. - Vol. 133. - P. 217–223.
112. Thomas D. Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Morphologic Diagnosis in Evolution / Thomas D.B // Archives of Pathology and Laboratory Medicine. – 2009. -Vol. 133. - No. 2. – P. 217–223.
113. Troyanov S. Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission / Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Cattran DC // J. Am. Soc. Nephrol. – 2005. – V. 16. – P. 1061–1068.
114. Valeri A. Idiopathic collapsing focal segmental glomerulosclerosis: A clinico-pathologic study / Valeri A, Barisoni L, Appel GB, D'Agati V //. Kidney Int. - 1996. – V. 50. – P. 1734-1746.
115. Velosa J. Significance of proteinuria on the outcome of renal function in patients with focal segmental glomerulosclerosis / Velosa JA, Holley KE, Torres VE, Offord KP// MayoClin Proc. – 1983. – V. 58. – P. 568-577.
116. Wehrmann M. Long-term prognosis of focal sclerosing glomerulonephritis: an analysis of 250 cases with particular regard to tubulointerstitial changes / Wehrmann M, Bohle A, Held H, Schumm G, Kendziorra H, Pressler H. // Clin Nephrol. -1990. – V. 33. – P. 115-122.
117. Weiss M. Nephrotic syndrome, progressive irreversible renal failure, and glomerular "collapse". A new clinicopathologic entity? / Weiss MA, Daquiaoag E, Margolin EG, Pollack VE // Am J Kidney Dis. – 1986. – V. 7. - 20-28.
118. Wiggins JE. Podocyte hypertrophy, "adaptation" and "decompensation" associated with glomerular enlargement and glomerulosclerosis in the aging rat: prevention by calorie restriction / Wiggins, JE, Goyal, M, Sanden, SK // J Am Soc Nephrol. – 2005. – V. 16. - P. 2953.
119. Yoshikawa N. Focal segmental glomerulosclerosis with and without nephrotic syndrome in children / Yoshikawa N, Ito H, Akamatsu R // J Pediatr. – 1986. - P. 65-70.

120. Дудар І.О. Досвід лікування гломерулонефриту з нефротичним синдромом без морфологічної верифікації. / Дудар І.О., Величко М.Б., Хіміч В.І. // Український журнал нефрології та діалізу. - 2005. - №3. - С. 48-51.
121. Колесник М.О. Класифікація хвороб сечової системи та морфологічна класифікація хвороб нирок для нефрологічної практики / М.О.Колесник, К.М. Законь, Л.О. Ліксунова, М.В.Кулизький [та ін.] // Український журнал нефрології та діалізу. - 2010. - №2 (26). - С. 3-12
122. Колесник М.О., Непомнящий В.М., Романенко А. М. та ін. Гістологічна класифікація, глосарій та морфологічна характеристика первинних гломерулярних захворювань; під. ред. В.П. Сильченко. – [Методичні рекомендації]. - 2003. - С. 12-14
123. Мухин Н. А. Нефрология / Н. А. Мухин // ГЭОТАР - Медиа, 2009. - С. 214-223.
124. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок: 2014 рік / уклад. Н. І. Козлюк, Б. І. Паламар, С. С.Ніколаєнко, І. М. Шифріс, О. О. Дубина ; ДУ «Інститут нефрології НАМНУ»; гол. ред. М. О. Колесник. – К., 2014. – С. 89
125. Погностичні критерії прогресування нефропатій: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції. «Прогресуючі нефропатії і ре-моделювання серцево-судинної системи – сучасні уявлення про механізм розвитку, нове в діагностиці та профілактиці», Харків, 2003.- С. 59.
126. Ратнер М.Я. Прогнозирование ускоренного прогрессирования хронического гломерулонефрита на основании клинических и гистоморфологических данных/ М.Я. Ратнер, И.И.Стенинина, Н.Д.Федорова // Терапевтический архив. – 1999. - №6. - С. 27 - 30.
127. Рекомендации Американской коллегии врачей по определению общего холестерина, липопротеидов высокой плотности и триглицеридов в сыворотке в качестве скрининговых методов для профилактики ишемической болезни сердца у взрослых / Междунар. журн. мед. практ. – 1997. - №1. – С. 46-63.

128. Робсон А. Протеинурия и нефротический синдром / А.Робсон; под. ред.. С Клара // Почки и гомеостаз в норме и при патологии. – М.: Медицина, 1987. - С. 312 - 314
129. Рябов С.И. Нефрология: Руководство для врачей . – С.Пб.: СпецЛит, 2000. – С. 131;

Додаток А

Індивідуальна карта хворого з первинним ФСГС,
нефротичним синдромом № _____

ППП _____ вік _____ стать _____

№ історії хвороби/амб картки _____ вага тіла _____

зріст _____

Діагноз:

Основний: _____

Лікування в минулому: _____

УЗД:

Супутня терапія:

[illegible]

Лікування:

Дата початку лікування _____ кінець _____

місяці лікування	дата	препарат	Доза, мг	Необхідність корекції дози та причина
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
9.				
12.				
15.				

Дані лабораторного обстеження

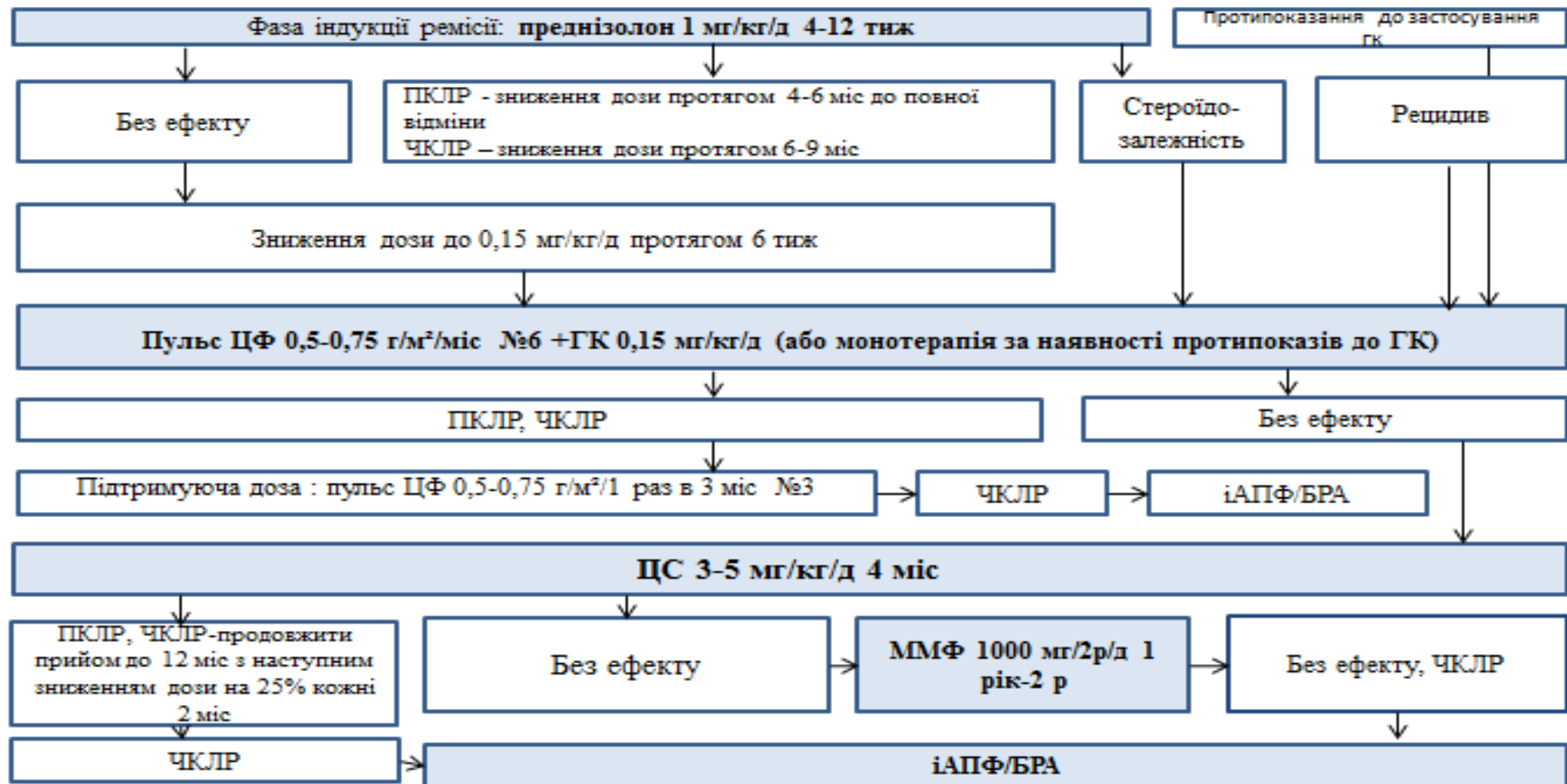
Вид обстеження	До лікування	Місяці лікування			
		1 _____ дата	2_____ дата	3_____ дата	4_____ дата
Ш КФ ^{MDRD}					
Ш КФ Кокрофта-Голта					
Загальний аналіз крові					
Нв (г/л)					
Еритроцити (10 ¹² /л)					
Лейкоцити (10 ⁹ /л)					
ШОЕ (мм/г)					
Біохімічний аналіз крові					
Сг (ммоль/л)					
Ur (ммоль/л)					
Загальний білок (г/л)					
Альбумін (%)					
Холестерин					
Добова Добова протеїнурія					
Білок (г/л)					
Загальний аналіз сечі					
Білок (г/л)					
Лейкоц. (п/з)					
Еритроц. (п/з)					

Дані лабораторного обстеження

Вид обстеження	Місяці лікування				
	5 _____	6 _____	9 _____	12 _____	15 _____
	дата	дата	дата	дата	дата
Ш КФ ^{MDRD}					
Ш КФ Кокрофта-Голта					
Загальний аналіз крові					
Нв (г/л)					
Еритроцити (10 ^{12/л})					
Лейкоцити (10 ^{9/л})					
ШОЕ (мм/г)					
Біохімічний аналіз крові					
Cr (ммоль/л)					
Ur (ммоль/л)					
Загальний білок (г/л)					
Альбумін (%)					
Холестерин					
Добова Добова протеїнурія					
Білок (г/л)					
Загальний аналіз сечі					
Питома вага					
Білок (г/л)					
Лейкоц. (п/з)					
Еритроц. (п/з)					

Додаток Б

Алгоритм лікування пацієнтів на первинний фокальний сегментарний гломерулярний склероз, варіант «tip»



Додаток В

Алгоритм лікування пацієнтів на первинний фокальний сегментарний гломерулярний склероз, варіант NOS

