

Левамизол в лечении гормонозависимого и часторецидивирующего нефротического синдрома у детей

С.В.Папиз, Е.С.Москалева, Е.В.Фокеева, Е.А.Ружицкая, О.Ю.Турпитко, О.В.Катышева

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения РФ

Представлены результаты исследования эффективности иммуномодулирующего препарата левамизола в терапии гормонально зависимого и часторецидивирующего нефротического синдрома, связанного с первичным гломеруло-нефритом у детей. Показана относительная недостаточность иммунного ответа в активную стадию заболевания у детей с рассматриваемой патологией, что послужило предпосылкой для назначения левамизола. Отмечена более высокая эффективность этого препарата у пациентов с часторецидивирующим вариантом течения болезни, нежели у детей с гормонозависимым нефротическим синдромом, что выражалось в достоверном снижении частоты рецидивов и увеличении длительности ремиссии.

Ключевые слова: дети, левамизол, нефротический синдром, гормонозависимость, гломерулонефрит, клеточный иммунитет

Levamisole in treatment of hormone-dependent/frequently relapsing nephrotic syndrome in children

S.V.Papizh, E.S.Moskalyova, E.V.Fokeeva, E.A.Ruzhitskaya, O.Yu.Turpitko, O.V.Katysheva

Moscow Research Institute of Paediatrics and Children's Surgery, Ministry of Public Health of the Russian Federation

The authors present herein the results of studying the efficiency of immunomodulating drug levamisole in therapy of hormone-dependent/frequently relapsing nephrotic syndrome associated with glomerulonephritis in children, having shown relative insufficiency of the immune response during the active stage of the disease in children with hormone-dependent/frequently relapsing nephrotic syndrome as compared with a group of children with rare relapses, which served as a prerequisite for indication of levamisole. The authors noted higher efficacy of this drug in children with frequently relapsing variant of the course of the disease, than in children with the hormone-dependent nephrotic syndrome, which is expressed in a reliable decrease in the frequency of relapses and increase in the duration of remission.

Key words. children, Levamisole, nephrotic syndrome, hormone dependence, glomerulonephritis, cell immunity

Гормоночувствительные варианты нефротического синдрома при первичном гломерулонефрите отличаются относительно благоприятным прогнозом по сравнению с гормонорезистентными вариантами. Однако у 80–90% детей гормоночувствительный нефротический синдром имеет рецидивирующее течение, причем приблизительно у половины из них болезнь отличается частыми рецидивами. В связи с большой продолжительностью приема кортикостероидов у этих больных чаще, чем у детей с редкими рецидивами, развиваются побочные эффекты лечения (стероидотоксичность). Кроме того, рецидивирующий процесс сопровождается ухудшением качества жизни больных и прогрессированием морфологических изменений в почках. У детей с часторецидивирующим и гормо-

нально зависимым нефротическим синдромом чаще выявляются «неминимальные» морфологические варианты гломерулонефрита (фокальный гломерулосклероз, мезангио-пролиферативный гломерулонефрит и др.), а также выраженный тубулоинтерстициальный компонент, чем у детей с редкими рецидивами [1].

В качестве альтернативы глюкокортикоидам при рассматриваемых вариантах течения нефротического синдрома используются различные средства (алкилирующие агенты, циклоспорин, иммуномодуляторы и др.), которые в той или иной мере способствуют увеличению периода ремиссий заболевания и позволяют уменьшить сроки приема преднизолона. В то же время сами эти средства дают существенные побочные эффекты.

Согласно данным последнего кохрановского систематического обзора литературы, посвященного нестероидным методам лечения детей с нефротическим синдромом [2], пока нельзя считать окончательно установленным, какой метод лечения детей с часторецидивирующим и гормонозависимым вариантами является наиболее эффективным и безопасным. Авторами обзора обнаружено лишь небольшое число рандомизированных контролируемых испытаний

Для корреспонденции:

Папиз Светлана Валентиновна, научный сотрудник отдела наследственных и приобретенных болезней почек Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения РФ

Адрес 125412, Москва, ул. Талдомская, 2

Телефон (095) 483-2183

E-mail: nephrolog@pedklin.ru

Статья поступила 24.01.2003 г., принята к печати 03.04.2003 г.

эффективности применяемых нестероидных препаратов, методический уровень которых позволяет сделать объективные выводы. Их результаты показывают, что стандартные 8-недельные курсы алкилирующих агентов циклофосфана и хлорбутина достоверно уменьшают риск развития рецидива нефротического синдрома в период от 6 до 12 мес после предыдущего рецидива, причем нет различий в эффективности обоих медикаментов. Эффективность циклоспорина А сравнима с эффективностью алкилирующих агентов только во время приема препарата, а после его отмены ремиссия как правило, не сохраняется. Цитостатики мизорбин и азатиоприн при гормонально чувствительном нефротическом синдроме не эффективны: при их применении частота рецидивов остается той же, что и при использовании одного преднизолона. По результатам трех контролируемых испытаний эффективности иммуномодулирующего препарата левамизола выявлено, что его длительное применение способствует снижению частоты рецидивов, однако эффект оказывается нестойким, как и при использовании циклоспорина А. В то же время авторы обзора считают возможным существование не установленных клинически значимых аспектов эффективности нестероидных препаратов при нефротическом синдроме и подчеркивают необходимость проведения дальнейших сравнительных исследований.

Левамизол – препарат, который первоначально использовался в качестве противоглистного средства, с конца 70-х гг. XX века получил применение как иммуномодулятор при различных иммунопатологических заболеваниях [3]. Левамизол дает тимомиметический эффект и избирательно стимулирует регуляторную функцию Т-лимфоцитов. Предпосылкой его применения при гормоночувствительном нефротическом синдроме является современная концепция о ведущей роли дисфункции Т-клеточной системы иммунитета в патогенезе заболевания. Наряду с этим, у детей с нефротическим синдромом отмечаются частые вирусные инфекции, а также бактериальные осложнения проводимой иммуносупрессивной терапии. Наличие парциальных иммунодефицитных состояний у пациентов подтверждается и лабораторными иммунологическими исследованиями. В этой связи применение иммуномодуляторов у больных с НС, длительно получавших глюкокортикоиды, несомненно целесообразно. Побочные эффекты левамизола менее выражены, чем у цитостатиков или у циклоспорина А. У части больных при приеме левамизола отмечается транзиторная лейкопения, и число лейкоцитов крови нормализуется при кратковременной (1–2 нед) отмене препарата [4, 5]. К редким осложнениям относятся неспецифические и псориазоподобные кожные сыпи [5, 6], и к чрезвычайно редким, развивающимся при длительном применении левамизола, – кожный и диссеминированный аутоиммунные васкулиты, заканчивающиеся ликвидацией клинических признаков через 2–4 нед и исчезновением аутоантител через 1–14 мес после отмены препарата [7, 8].

По данным проведенных в некоторых зарубежных клиниках исследований, большинство из которых неконтролируемые, эффективность левамизола у детей с часторецидивирующим и гормонально зависимым нефротическим

синдромом составляет от 40 до 75% [4, 5, 9–12]. Такое различие результатов может объясняться как применением различных методик лечения, так и выбором разных критериев оценки его эффективности. Левамизол использовался в дозах от 2 до 3 мг/кг/24–48 ч и назначался сразу после наступления ремиссии нефротического синдрома на стандартной терапии преднизолоном. Сроки отмены преднизолона составляли у разных авторов – от 1–2 мес [5, 11] до 12 мес и более [10]. Длительность применения левамизола – от 2 до 31 мес, но наиболее часто он назначался на срок 6–12 мес. В работе К.Тепброкк и соавт. [6] сообщается о сохранении ремиссии у 6 детей с рассматриваемой патологией не только в течение 2 мес после отмены преднизолона, но и в среднем в течение 24 мес (8–50 мес) после отмены левамизола. В некоторых исследованиях [11, 12] эффект лечения расценен как положительный у 45–50% детей, у которых ремиссия заболевания сохранялась более 4 или 6 мес после отмены преднизолона. Другими авторами лечение признано эффективным у 42–57%, когда при назначении левамизола удавалось сохранить ремиссию на дозе преднизолона менее 0,5 мг/кг/48 ч [9], либо после длительной постепенной отмены преднизолона в течение года [10]. Большинство авторов отмечают снижение частоты рецидивов нефротического синдрома и уменьшение кумулятивной дозы преднизолона при назначении левамизола больным с часторецидивирующим гормонозависимым течением заболевания [5, 10, 12, 13]. В работе К.Алсам и соавт. [13] сообщается об одинаковой эффективности левамизола и циклофосфана по снижению частоты рецидивов и уменьшению кумулятивной дозы преднизолона.

Предпринимались попытки выявить факторы, от которых зависит эффективность применения левамизола у детей с данной патологией. Не обнаружено зависимости от возраста начала и длительности заболевания, числа предшествовавших рецидивов и их частоты, терапии цитостатиками в анамнезе [4]. Имеются сведения о более выраженном снижении числа лейкоцитов крови на фоне лечения у больных с положительным эффектом [11], а также лучшей эффективности лечения у детей с часторецидивирующим, чем у детей с гормонозависимым нефротическим синдромом [5]. Нам не встретились публикации о сравнительных исследованиях показателей иммунной системы у детей с нефротическим синдромом, отвечающих и не отвечающих на терапию левамизолом, хотя высказываются предположения о целесообразности использования этого препарата у детей с нефротическим синдромом, часто болеющих инфекционными заболеваниями.

Цель исследования: выявить различия в показателях клеточного иммунитета у детей с редкими и частыми рецидивами нефротического синдрома и оценить клинко-иммунологический эффект от применения иммуномодулирующего препарата левамизола у больных с гормонозависимым и часторецидивирующим нефротическим синдромом.

Пациенты и методы

Под наблюдением находилось 35 детей в возрасте 4–16 лет с гормонозависимым нефротическим син-

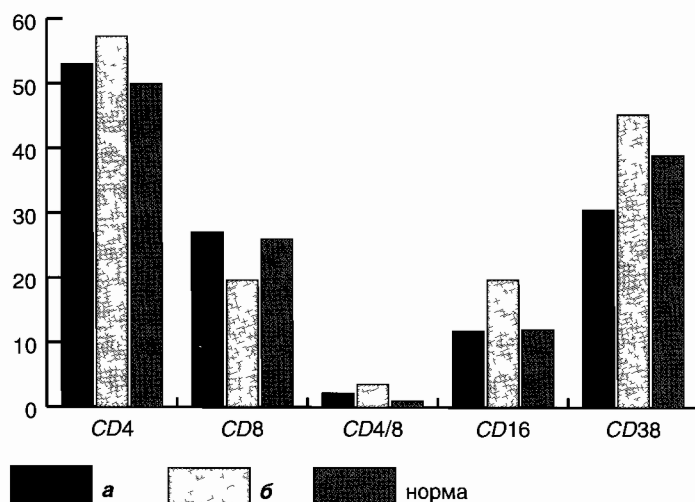


Рисунок. Состояние клеточного звена иммунитета у детей с гормонально зависимым/часторецидивирующим (а) и редко-рецидивирующим нефротическим синдромом (б) (активность II–III степени без стероидной терапии).

дромом (12 детей с часторецидивирующим, 8 – с гормонально зависимым и 15 детей с редко-рецидивирующим заболеванием). У больных при разных стадиях активности нефротического синдрома определяли субпопуляционный состав лимфоцитов крови методом непрямой иммунофлюоресценции с CD маркерами (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25, CD38, CD71).

При изучении показателей клеточного звена иммунитета у данной группы детей (см. рисунок) в активной стадии заболевания, до назначения стероидной терапии были выявлены следующие различия: в группе больных с редкими рецидивами в активной стадии заболевания отмечалось достоверное повышение уровня натуральных киллеров (CD16), активированных лимфоцитов (CD38) ($p < 0,05$), тенденция к повышению уровня T-хелперов (CD4) и В-лимфоцитов (CD20), снижению уровня T-супрессоров (CD8) и нормализации индекса регуляции

(CD4/CD8), тогда как в группе детей с гормонально зависимым и часторецидивирующим вариантами течения эти показатели были приближены к норме в активной стадии заболевания, что свидетельствовало об относительно недостаточном иммунном ответе, и служило предпосылкой для назначения иммуномодулирующего препарата левамизола.

Терапию левамизолом получали 15 детей (10 мальчиков и 5 девочек) в возрасте от 5 до 14 лет (в среднем 9,5 года); 2 детей, получившие два курса левамизола с перерывом между ними более 6 мес, рассматривались отдельно (табл. 1). У всех детей был гормоночувствительный нефротический синдром, 7 из них страдали гормонально зависимым вариантом заболевания, 6 – часторецидивирующий и 2 детей имели редкие рецидивы болезни. На момент начала наблюдения длительность заболевания составляла в среднем 4,8 года (от 2 до 12 лет), а общее число рецидивов колебалось от 2 до 15 (в среднем 6,6).

В анамнезе иммуносупрессивная терапия назначалась 6 из 15 больных (из этих 6 больных 3 получали несколько курсов различных иммуносупрессантов), чаще использовался хлорбутин, однако у большинства детей сохранялось гормонально зависимое или часторецидивирующее течение заболевания.

Левамизол назначали после достижения ремиссии в результате приема преднизолона в момент перехода на альтернирующий курс в дозе 1,7–2,5 мг/кг/48 ч (в среднем 2,28 мг/кг/48 ч). Курс лечения левамизолом продолжался в среднем 11 мес и колебался от 3 до 19 мес. Длительность наблюдения за данной группой детей составила в среднем 19 мес (9–33 мес).

Субпопуляционный состав лимфоцитов крови больных определялся при достижении ремиссии, перед назначением иммуномодулирующей терапии.

Критериями оценки эффективности лечения являлись длительность ремиссии с момента назначения препарата, длительность сохранения ремиссии после отмены левамизола и преднизолона. Кроме того, сравнивалась частота рецидивов, а также суммарная доза преднизолона до и после назначения левамизола в течение 6–12 мес. Была предпринята попытка сравнительной оценки состояния иммунной системы (до назначения иммуномодулирующей терапии) у детей, отвечающих и не отвечающих на терапию левамизолом.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты проведенного нами исследования показали, что с момента назначения левамизола длительность ремиссии у детей увеличилась в 2 раза по сравнению со среднегодовой длительностью ремиссии до назначения препарата и составила в среднем $9,1 \pm 0,77$ мес (табл. 2).

Более чем в половине случаев отмечалась ремиссия от 6 до 12 мес ($q = 0,7$), а ремиссия более 1 года сохраняется по настоящее время у 2 детей ($q = 0,12$), которые получают повторный курс левамизола (табл. 3).

Одним из наиболее важных ожидаемых эффектов от применения иммуномодулирующего препарата левамизола является возможность отмены преднизолона и увеличение периода, свободного от его приема, у детей, длительно получавших стероидную терапию и имевших большое количество побочных эффектов.

Так, в наших наблюдениях длительность сохранения ремиссии после отмены преднизолона до 1-го рецидива у детей, получавших иммуномодулирующую терапию, составила в среднем 5,1 мес и колебалась от 0 до 12 мес

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Вариант ГЧНС	Возраст, годы	Пол жен/муж	Число рецидивов на момент назначения левамизола	Длительность заболевания, годы	ИСТ в анамнезе
ГЗНС ($n = 7$)	6–14	0/7	3–15	2–12	3
ЧРНС ($n = 6$)	5–11	2/4	3–15	2–7	3
РРНС ($n = 2$)	12–14	2/0	2–6	2–7	0

Здесь и в табл. 2.

ГЧНС – гормоночувствительный нефротический синдром; ИСТ – иммуносупрессивная терапия (хлорбутин, циклофосфан, Сандиммун Неорал);

ГЗНС – гормонально зависимый нефротический синдром;

РРНС – редко рецидивирующий нефротический синдром;

ЧРНС – часторецидивирующий нефротический синдром.

Таблица 2. Длительность ремиссии, период, свободный от приема преднизолона, частота рецидивов у детей с гормонально зависимым часторецидивирующим нефротическим синдромом до и на фоне терапии левамизолом

Показатель		$M \pm m$	Колебания
Среднегодовая длительность ремиссии до назначения левамизола, мес		$4,35 \pm 0,75$	0-6
Длительность ремиссии с момента назначения левамизола до 1-го рецидива, мес		$9,1 \pm 0,77$	3,5-14
Длительность ремиссии после отмены преднизолона при лечении левамизолом, мес		$5,1 \pm 0,87$	0-12
Длительность ремиссии после отмены левамизола, мес		$1,7 \pm 0,68$	0-10
Период, свободный от приема преднизолона в течение 1 года	до лечения левамизолом	$0,75 \pm 0,65$	0-4
в группе детей с ГЗНС, мес	на фоне лечения левамизолом	$4,6 \pm 1,1^{**}$	0-7,5
Период, свободный от приема преднизолона в течение 1 года в группе детей с ЧРНС, мес	до лечения левамизолом	$4,7 \pm 0,85$	1,5-7
	на фоне лечения левамизолом	$6,4 \pm 0,42$	5-8
Количество рецидивов в течение года до назначения левамизола		$3,3 \pm 0,18^{\#}$	2-4
Количество рецидивов в течение года на фоне лечения левамизолом		$1,7 \pm 0,3$	0-4
Количество рецидивов в группе детей с ГЗНС на фоне лечения левамизолом	первое полугодие	$0,86 \pm 0,34$	0-2
	второе полугодие	$1,5 \pm 0,29$	1-3
Количество рецидивов в группе детей с ЧРНС на фоне лечения левамизолом	первое полугодие	$0,25 \pm 0,16^{*}$	0-1
	второе полугодие	$0,7 \pm 0,17$	0-1

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; # $p < 0,001$.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; # $p < 0,001$.

(см. табл. 2). В интервале от 3 до 6 мес (табл. 3) ремиссия после отмены преднизолона сохранялась чуть менее чем в половине наблюдений ($q = 0,41$), в $\frac{1}{3}$ случаев ($q = 0,29$) ремиссия длилась от 6 до 12 мес, а отменить преднизолон с сохранением ремиссии не удалось у 3 больных ($q = 0,18$).

Период, свободный от приема преднизолона в течение года, в группе детей с гормонально зависимым вариантом течения заболевания на фоне лечения левамизолом составил в среднем 4,6 мес (см. табл. 2), тогда как до назначения препарата он не превышал 1 мес, и у 4 из 6 больных отменить преднизолон в течение года не удалось.

В группе детей с часторецидивирующим нефротическим синдромом период, свободный от приема преднизолона, увеличился в 1,5 раза и составил в среднем $6,4 \pm 0,42$ мес (против 4,7 мес до назначения левамизола). Ремиссия после отмены левамизола была нестойкой и в более чем половине случаев ($q = 0,6$) не превышала 1 мес, более 3 мес после отмены препарата ремиссия сохранялась лишь у 3 больных ($q = 0,17$).

При сравнительном анализе стойкости ремиссии после отмены левамизола и иммуносупрессивной терапии (которую 6 из 15 детей получали в анамнезе) отмечались следующие тенденции: после прекращения приема хлорбутина

ремиссия сохранялась в среднем 8,4 мес (от 0 до 24 мес), тогда как стойкость ее сохранения после отмены левамизола была сравнима с таковой после отмены циклоспорина А – стабилизация ремиссии отмечалась только в период приема препарата, а при попытке снижения дозы или его отмене развивались обострения.

На фоне лечения левамизолом при сравнении частоты рецидивов у детей с гормоночувствительным нефротическим синдромом в течение года до и после назначения препарата отмечалось снижение данного показателя в среднем в 2 раза $p < 0,001$ (см. табл. 2).

В группе детей с гормонально зависимым вариантом течения заболевания количество рецидивов в первом полугодии снижалось в среднем в 1,5 раза (см. табл. 2), тогда как во втором полугодии частота рецидивов увеличивалась и приближалась к уровню, наблюдавшемуся до назначения левамизола. У детей с часторецидивирующим вариантом на фоне лечения препаратом отмечено стойкое снижение частоты рецидивов в среднем в 2 раза (второе полугодие).

Куммулятивную дозу преднизолона за период 6 мес до и после назначения левамизола удалось подсчитать у 5 детей, в эту группу не вошли дети, получавшие в данный период иммуносупрессивную терапию и стероидную терапию в неадекватных по дозе и длительности курсах. До назначения иммуномодулирующей терапии куммулятивная доза преднизолона в среднем составила 18,9 мг/кг в месяц, тогда как на фоне терапии левамизолом выявлена тенденция к ее снижению – 14,5 мг/кг в месяц ($p > 0,1$).

Положительного эффекта от назначения левамизола не было получено у 3 детей ($q = 0,18$), все они имели гормонально зависимый вариант течения, у них не удалось снизить частоту рецидивов и отменить преднизолон. У 3 больных ($q = 0,18$), с тем же вариантом заболевания было достигнуто увеличение ремиссии с момента назначения препарата до 1-го рецидива, снижение частоты рецидивов в первом полугодии, отмена преднизолона с сохранением ремиссии от 3,5 до 5 мес. Однако положительные эффекты имели нестойкий характер и уже во втором полугодии отмечалось увеличение числа рецидивов. Лишь у 1 больного ($q = 0,06$) с гормонально зависимым нефротическим синдромом наблюдался стойкий положительный эффект от проводимой иммуномодулирующей терапии с сохранением ремиссии по настоящий момент. Следует отметить, что 1 ребенку с выраженной задержкой роста (как осложнение длительной стероидной терапии) удалось на фоне лечения левамизолом отменить преднизолон на 3 мес, в течение этого времени у него произошел скачок роста на 6 см, хотя общая частота рецидивов в течение года не уменьшилась. В другом случае отмечалось снижение куммулятивной дозы преднизолона (за счет уменьшения его дозы) и, как следствие, снижение риска развития стерои-

Таблица 3. Длительность ремиссии у больных, получавших левамизол (в частотах q)

Показатель	Общая длительность ремиссии				Длительность ремиссии после отмены преднизолона				Длительность ремиссии после отмены левамизола			
	$> 3 \leq 6$ мес	$> 6 \leq 12$ мес	12 мес	1 мес	$> 1 \leq 3$ мес	$> 3 \leq 6$ мес	$> 6 \leq 12$ мес	12 мес	1 мес	$> 1 \leq 3$ мес	> 3 мес	
Число больных ($n = 17$)	3	12	2	3	1	7	5	1	10	4	3	
q	0,18	0,7	0,12	0,18	0,06	0,41	0,29	0,06	0,6	0,23	0,17	

дотоксичности при сохранении прежней частоты рецидивирования.

При часторецидивирующем варианте течения у всех 8 детей ($q = 0,46$) отмечался положительный эффект в виде увеличения периода общей ремиссии с момента назначения левамизола и сохранения ремиссии после отмены преднизолона, стойкое снижение частоты рецидивов в течение года.

Попытка провести корреляционную связь между состоянием Т-клеточного иммунитета до назначения левамизола и положительным либо отрицательным эффектом от проводимой иммуномодулирующей терапии нам не удалась, что, возможно, связано с малым числом наблюдений.

Побочные эффекты от применения левамизола наблюдались нами в 2 случаях в виде транзиторной лейкопении, которая купировалась при отмене препарата в течение 2 нед и не возобновлялась при повторном его назначении.

Заключение

Таким образом, исследование состояния клеточного звена иммунитета в группах детей с гормонально зависимым, часторецидивирующим и редкорецидивирующим нефротическим синдромом подтвердило наши предположения об относительной недостаточности иммунного ответа в активную стадию заболевания у детей с гормонально зависимым и часторецидивирующим течением заболевания и послужило обоснованием для использования в терапии иммуномодулирующего препарата левамизола. Результаты проведенного нами исследования позволили в большей части наблюдений положительно оценить эффективность применения левамизола для лечения первичного нефротического синдрома у детей. Левамизол способствовал увеличению длительности общей ремиссии, увеличивал длительность сохранения ремиссии после отмены преднизолона, достоверно снижал частоту рецидивов нефротического синдрома в группе детей с часторецидивирующим течением заболевания. У детей с гормонально зависимым нефротическим синдромом при выраженной гормонозависимости эффект от иммуномодулирующей терапии отсутствовал, однако и в

этой группе применение левамизола дало хоть на короткий срок отменить преднизолон некоторым больным и снизить явления стероидотоксичности.

Литература

1. Broyer M., Meyrier A., Niaudet P., Habib R. Minimal changes and focal segmental glomerular sclerosis. In: Clinical Nephrology. Ed. A.M. Davison et al., Oxford: 1998; 1(1-3): 493–536.
2. Durkan A.M., Hodson E.M., Willis N.S., et al. Immunosuppressive agents in childhood nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Kidney Int*; 2001; 59(5): 1919–27.
3. Фарбер Н.А. Клиническое применение левамизола – перспективы и предостережения. *Терапевтический архив* 1980; 1: 95–100.
4. Fu L.S., Chi C.S. Levamisole in steroid-sensitive nephrotic syndrome children with steroid-dependency and/or frequent relapses. *Acta Paediatr Taiwan*; 2000; 41(2): 80–4.
5. Kemper M.J., Amon O., Timmermann K., et al. The treatment with levamisole of frequently recurring steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children. *Dtsch Med Wochenschr* 1998; 123(9): 239–43.
6. Tenbrock K., Muller-Berghaus J., Fuchshuber A., et al. Levamisole treatment in steroid-sensitive and steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998; 12(6): 459–62.
7. Barbano G., Ginevri F., Ghiggeri G.M., et al. Disseminated autoimmune disease during levamisole treatment of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999; 13(7): 602–3.
8. Rongioletti F., Ghio L., Ginevri F., et al. Purpura of the ears: a distinctive vasculopathy with circulating autoantibodies complicating long-term treatment with levamisole in children. *Br J Dermatol* 1999; 140(5): 948–51.
9. Alshaya H.O., Kari J.A. Levamisole treatment in steroid sensitive nephrotic syndrome. *Saudi Med J* 2002; 23(9): 1101–4.
10. Bagga A., Sharma A., Srivastava R.N. Levamisole therapy in corticosteroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1997; 11(4): 415–7.
11. Donia A.F., Amer G.M., Ahmed H.A., et al. Levamisole: adjunctive therapy in steroid dependent minimal change nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2002; 17(5): 355–8.
12. Ksiazek J., Krynski J. Evaluation of the efficacy of levamisole in corticosteroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Pediatr Pol* 1995; 70(12): 1037–42.
13. Alsaram K., Grisaru S., Stephens D., et al. Levamisole vs. cyclophosphamide for frequently-relapsing steroid-dependent nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 2001; 56(4): 289–94.

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Инвагинация является наиболее частой причиной кишечной непроходимости у детей раннего возраста. Антибиотики, наиболее используемые препараты в детской практике, часто вызывают негативное воздействие на желудочно-кишечный тракт. Частота назначения антибиотиков у детей до 4 лет в США по данным национального исследования NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) составляет 10,7%, при этом бета-лактамы антибиотики назначаются в 78% случаев. В контролируемом исследовании ученых из США была доказана связь между идиопатической инвагинацией кишечника и применением антибиотиков. Было изучено 93 случая инвагинации у детей моложе 4 лет, кто находился в отделении интенсивной терапии с января 1996 по апрель 2001. В исследовании была группа контроля, включавшая пациентов с другой патологией, также находившихся в отделении интенсивной терапии. Обе группы пациентов были сходными по датам обращения за медицинской помощью, времени года возникновения заболевания, возрасту, пациентам, и полу. Коэффициент достоверности рассчитывался с использованием анализа логической регрессии. Использование антибиотиков в течение 48 часов до диагностирования заболевания было выявлено у 23 детей с инвагинацией (25%) и у 33 детей (9%) контрольной группы (соотношение 4,15, коэффициент достоверности 95%, приписываемый риск 18,7%). Установлено, что использование цефалоспоринов в 20 раз увеличивало риск инвагинации у детей.

Источник: Spiro D.M., Arnold D.H., Barbone F. Association between antibiotic use and primary idiopathic intussusception. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003 Jan; 157(1): 54–9