

© И.В.Батракова, Н.Д.Савенкова, 2004
УДК 616.61-008.6-053.2-08.771.7

И.В. Батракова, Н.Д. Савенкова

ЦИТОСТАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА С МИНИМАЛЬНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

I.V. Batrakova, N.D. Savenkova

CYTOSTATIC THERAPY OF NEPHROTIC SYNDROME WITH MINIMAL CHANGES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, Россия

Ключевые слова: нефротический синдром с минимальными изменениями у детей и подростков, цитостатическая терапия (алкилирующие соединения, ингибиторы транскрипции ДНК, ингибиторы синтеза нуклеотидов).

Key words: nephrotic syndrome, minimum alterations, children and juveniles, cytostatic therapy.

Нефротический синдром с минимальными изменениями (НСМИ), преобладающий в структуре нефротического синдрома у детей, характеризуется:

- началом заболевания с 1 до 7 лет в 80-86%, с 7 до 14 лет в 20-14%, чаще у мальчиков (2:1), с отягощенным аллергологическим анамнезом (50-70%);
- симптомокомплексом чистого нефротического синдрома (протеинурия 1 г/м²/сут или 40 мг/м²/час, гипоальбуминемия равная или менее 25 г/л, диспротеинемия, гиперлипидемия 2 а, б типов, отеки);
- отсутствием гематурии, артериальной гипертензии и нарушения функции почек;
- гормоночувствительностью (нормализация анализов мочи в среднем на 9-11-й день назначения глюкокортикоидов и наступление клинко-лабораторной ремиссии);
- минимальными изменениями, определяемыми при светооптической и электронной микроскопии;
- острым, с исходом в ремиссию без последующих рецидивов (20-30%), рецидивирующим и часто рецидивирующим течением (70-80%);
- благоприятным прогнозом в большинстве случаев с исходом в выздоровление.

Диагноз НСМИ у детей 1-14 лет в типичных случаях ставится на основании характерных клинко-лабораторных данных, гормоночувствительности, не прибегая к биопсии [1-8].

На современном этапе педиатрическими нефрологическими школами вырабатана стратегия терапии

дебюта, рецидивирующего и часто рецидивирующего, гормоночувствительного, гормонозависимого и осложненного вариантов НСМИ. Определены показания к цитостатической терапии рецидивирующего и часто рецидивирующего НСМИ. Однако многие вопросы актуальной проблемы цитостатической терапии НСМИ у детей остаются дискуссионными и еще не нашли своего окончательного решения.

Первоначальное лечение глюкокортикоидами начинают у детей в возрасте от 1 до 14 лет с чистым нефротическим синдромом (при отсутствии гематурии, артериальной гипертензии и нарушения функции почек), не прибегая к биопсии [1-8].

По отношению к глюкокортикоидной терапии различают гормоночувствительные, гормонозависимые, гормонорезистентные варианты НСМИ (рис. 1).

Дебют НСМИ у детей, как правило, отличается гормоночувствительностью в 95-98%. Исход НСМИ в полную клинко-лабораторную ремиссию без последующих рецидивов констатируют в 20%-30%, рецидивирующее и часто рецидивирующее течение НСМИ в 70-80% (рис. 2).

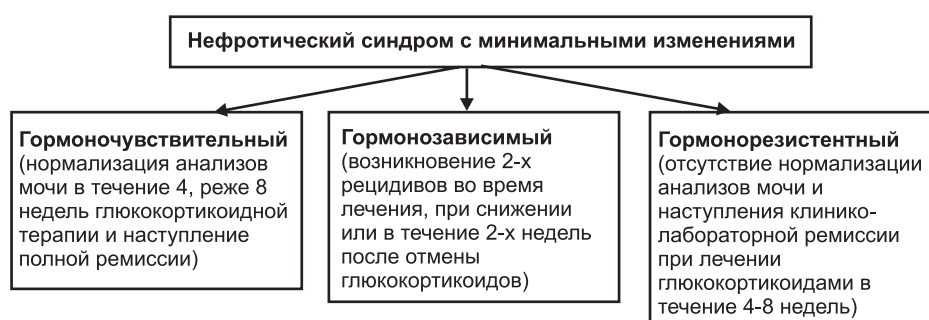


Рис. 1. Варианты ответа НСМИ у детей и подростков на глюкокортикоидную терапию.

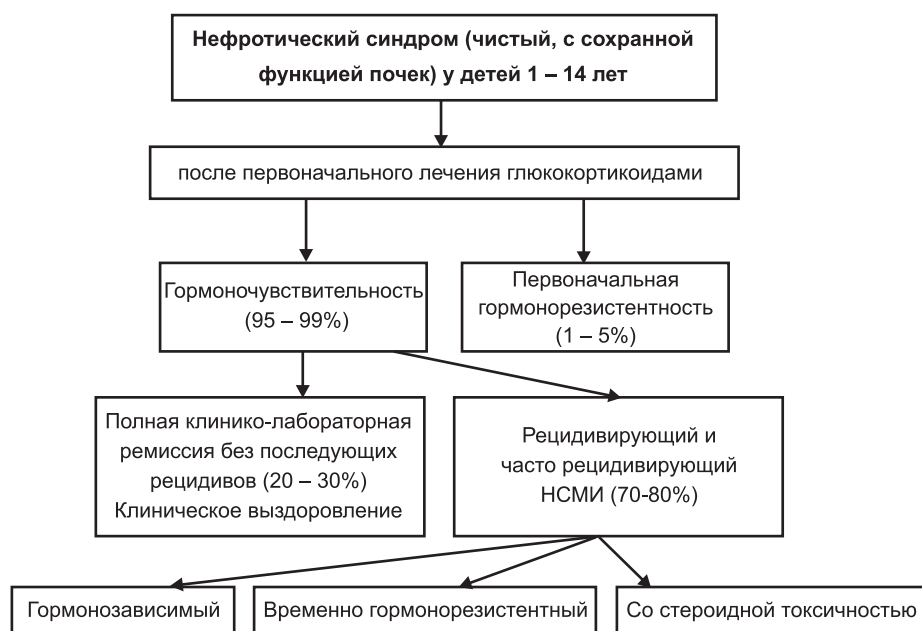


Рис. 2. Исход НСМИ у детей и подростков после первоначальной глюкокортикоидной терапии.

Цитостатическая терапия

Вопрос о назначении цитостатической терапии возникает у детей и подростков с рецидивирующим и часто рецидивирующим НСМИ. Очень редко назначают цитостатики в дебюте НСМИ детям, отличающимся гормонорезистентностью в 1-5%.

У детей и подростков с НСМИ применяют ци-

тостатики: алкилирующие соединения (хлорбутин, циклофосфан), ингибиторы транскрипции ДНК (циклоспорин А, неорал-сандиммун), ингибиторы синтеза нуклеотидов (мизорибин, микофенолат мофетил – ММФ) (табл.1).

Согласно рекомендациям APN (Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nefrologie), ISKDC (Internacional Study of Kidney Disease in Children) и большинства отечественных и зарубежных школ педиатров-нефрологов, цитостатическую терапию детям и подросткам с рецидивирующим и часто рецидивирующим НСМИ следует

применять при стероидной токсичности, зависимости, резистентности [1-13].

Одним из первых показаний к назначению цитостатической терапии у детей с часто рецидивирующим, но гормоночувствительным НСМИ принято считать высокий риск и развитие стероидной токсичности (стероидные диабет, остеопо-

Таблица 1

Цитостатики, применяемые при НСМИ у детей (по данным отечественной и зарубежной литературы)

Препарат	Механизм действия	Суточная дозировка и длительность терапии
Алкилирующие соединения Хлорбутин (Leykeran) Циклофосфан (Cichlophosphamidum, Endoxan)	В реакции алкилирования замещение атома водорода на алкильную группу CH_2^+ . Соединение с гуаниновым остатком цепи ДНК приводит к нарушению синтеза или удвоения. Карболирование лизинового остатков белков ведет к разрыву молекулы ДНК, нарушению репарации. Иммуносупрессивный эффект-подавление продукции и пре В-клеток, пре Th1-клеток.	Хлорбутин-0,15-0,3 мг/(кг·сут) 8-12 нед циклофосфан-2-2,5 мг/(кг·сут) 8-12 нед. эндоксан 2,5-3,0 мг/(кг·сут) 8 нед.
Ингибитор синтеза нуклеотидов Мизорибин (Mizoribine)	Селективное ингибирование инозин монофосфат синтетазы и гуанозин монофосфат синтетазы, приводящее к полному ингибированию синтеза гуанин нуклеотида. Блокирует Т-клеточную пролиферацию путем гуанин нуклеотид – зависимого механизма.	Мизорибин-3-5 мг/(кг·сут) 6-12 мес
Ингибитор синтеза нуклеотидов Микофенолат мофетил (ММФ) (Mycophenolate mofetil)	Обратимо ингибирует инозинмонофосфатдегидрогеназу, подавляя синтез гуаниновых нуклеотидов. Иммуносупрессивное действие ММФ обусловлено подавлением функции Т- и В-клеток, снижением уровня цитотоксических Т-лимфоцитов, продукции антител.	ММФ –0,5-1,0 г/сут, 600 мг/м ² -1000 мг/м ² 6 мес. Начаты контролируемые исследования у детей
Ингибитор транскрипции ДНК Циклоспорин А (Сандиммун-неорал) (Ciclosporin)	Ингибитор транскрипции ДНК. Подавляет активность Т-клеток хелперов в момент представления антигена, Т-клеточных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИФН-γ), экспрессии мембранных ИЛ-2 рецепторов на Т-лимфоцитах.	Циклоспорин-А, неорал-сандиммун 3-5-6 мг/(кг·сут), 2,5-3 мг/(кг·сут) или [100-150 мг/(м ² ·сут)] 6-12 мес

Таблица 2

Результаты рандомизированных контролируемых и ретроспективных исследований эффективности терапии алкилирующими цитостатиками часто рецидивирующего, гормонозависимого НСМИ у детей и подростков (по данным отечественной и зарубежной литературы)

Метод исследования, авторы, годы	Вариант НСМИ, количество детей. Режимы цитостатической терапии НСМИ	Результаты. Продолжительность ремиссии, частота рецидивов в %
W.Grupe и соавт.(1976) рандомизированное контролируемое исследование	Часто рецидивирующий и стероидозависимый НСМИ 1) преднизолон+хлорамбуцил 0,1-0,2 мг/кг/сут 6-12 нед (n=10) 2) преднизолон n=11	1) Полная ремиссия 19 мес в 100% 2) В течение 7 мес рецидив НС у 11 пациентов (100%)
Ретроспективное исследование A.J.Pennisi и соавт. (1976)	Стероидозависимый НС 1) циклофосфамид 3-5 мг/кг/сут 6-8 нед и преднизолон через день (n=29) 2) циклофосфамид 3-5 мг/кг/сут 12 нед и преднизолон через день (n=24)	1) В 42% - рецидивы в течение 1 года. 21% - полная ремиссия в течение 3,5 года. 2) В 8% - рецидивы в течение 1 года. 63% - ремиссии за 3,5 года.
Рандомизированное контролируемое исследование ISKDC (1974)	Часторецидивирующий НСМИ 1) преднизолон (n=26) 2) преднизолон в интермиттирующем режиме+циклофосфамид в течение 42 дней (n=27)	1) В 88% - рецидивы за 22 месяца. 2) В 48% - рецидивы за 22 месяца.
APN, (1987) рандомизированное исследование 2 режимов, продолжительность терапии циклофосфамидом 12 нед и 8 нед.	Стероидозависимый НСМИ 1) преднизолон через день per os + циклофосфамид 2 мг/кг/сут – 12 нед (n=18) 2) преднизолон через день per os + циклофосфамид 2 мг/кг/сут – 8 нед (n=18) (1982)	1) Полная ремиссия более 24 мес (у 12 из 18) в 67% 2) Более 2 лет – полная ремиссия в 22%
N.Ueda и соавт. (1990) рандомизированное контролируемое исследование	Стероидозависимый НСМИ 1) преднизолон через день per os + циклофосфамид 2 мг/кг/сут – 8 нед (n=32) 2) преднизолон через день per os + циклофосфамид 2 мг/кг/сут – 12 нед (n=41)	1) Полная ремиссия более 24 мес в 25% 2) Полная ремиссия более 24 мес (у 10 из 41) в 24%
A.Takeda и соавт. (1998)	Часто рецидивирующий стероидозависимый НСМИ преднизолон+циклофосфан 2-2,5 мг/кг/сут 8-12 нед	Полная ремиссия в 42,9% в течение 1 года
M.J.Kemper и соавт. (1999, 2000)	Стероидозависимый НСМИ преднизолон + циклофосфамид 2 мг/кг/сут – 12 нед (n=20)	Полная ремиссия более 24 мес (у 6 из 20) в 30%
U.Vester и соавт. (1999 и 2001) ретроспективный анализ	Часто рецидивирующий и стероидозависимый НСМИ n = 62 (1999) Преднизолон+циклофосфамид 2 мг/кг/сут – 12 нед n = 106 (2001)	Полная ремиссия более 10 лет в 30% Полная ремиссия более 24 мес в 23%
Савенкова Н.Д., Папаян А.В. (1996) ретроспективное исследование	Часто рецидивирующий и стероидозависимый, со стероидной токсичностью НСМИ (n=70) преднизолон в альтернирующем режиме+хлорбутин 0,15-0,3 мг/кг/сут 8-12 нед (реже 6 мес)	Полная ремиссия в течение 2 лет – в 70%
Настаушева Т.Л., Ситникова В.П., Стешинская Е.В. (1990-2000) ретроспективное исследование	Часто рецидивирующий и стероидозависимый, со стероидной токсичностью НСМИ (n=56) Преднизолон+хлорбутин 0,2-0,3 мг/кг/сут 8-12 нед	Полная ремиссия более 2 лет в 73,3%

роз, задержка роста, катаракта, психоэмоциональные нарушения, язвы ЖКТ и др.). Цитостатики при НСМИ у детей и подростков назначают при развитии стероидной зависимости, токсичности и резистентности.

T.M.Barrat [7], G.Clark [8] показанием к терапии цитостатиками у детей с НСМИ считают:

1) рецидивы на фоне преднизолонотерапии более 0,5 мг/кг через день плюс один или более факторов, таких как побочные эффекты кортикостероидной терапии, высокий токсический риск у мальчиков пубертатного периода или диабет, необычно тяжелые рецидивы с гиповолемией и тромбозами;

2) рецидивы при преднизолонотерапии в дозе

более 1 мг/кг через день в альтернирующем режиме.

Тактика назначения цитостатической терапии при НСМИ, рекомендованная APN, [9]:

1) частые рецидивы без признаков стероидной зависимости и осложнений следует лечить как при рецидиве – глюкокортикоидами 2 мес;

2) частые рецидивы без стероидной зависимости, но с признаками стероидной токсичности следует назначать курс циклофосфамида 2 мг/(кг•сут) или хлорамбуцила 0,15 мг/(кг•сут) в течение 8 нед. с преднизолонотерапией в альтернирующем режиме;

3) стероидная зависимость с признаками стероидной токсичности при НСМИ – показано на-

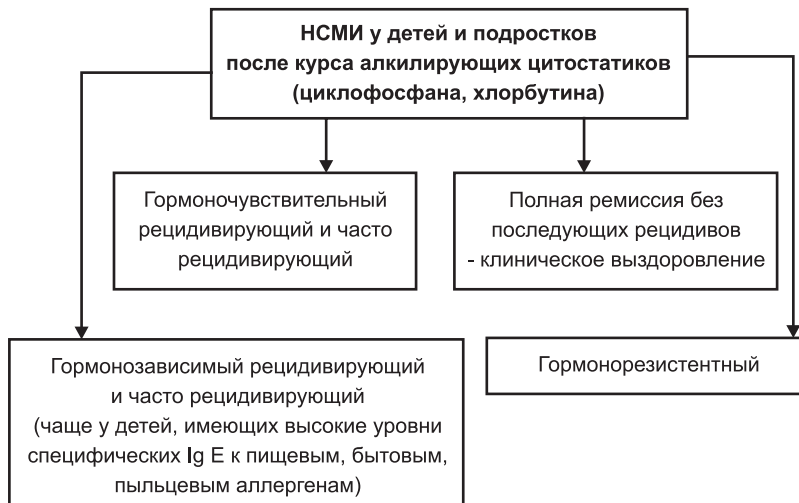


Рис. 3. HSMI у детей и подростков после курса алкилирующих цитостатиков (циклофосфана, хлорбутина).

значение циклофосфамида 2,0-2,5 мг/(кг сут) в течение 12 нед в комбинации с альтернирующим курсом преднизолона;

4) при возникновении после курса алкилирующих цитостатиков частых рецидивов показано назначение циклоспорина А 100-150 мг/(м² сут) в течение 6-12 мес.

Тактика цитостатической терапии HSMI у детей (по J. Bargmann, [4]):

- стероидная резистентность в дебюте HSMI: циклофосфамид или циклоспорин и преднизолон в альтернирующем режиме,

- частые рецидивы HSMI: циклофосфамид 2 мг/кг или хлорамбуцил 0,15 мг/кг /сут с альтернирующим курсом преднизолона – 8 нед., левамизол, продолжительный курс преднизолона,

- стероидная зависимость HSMI: циклофосфамид 2 мг/кг /сут – 8 нед. или циклоспорин 6 мг/кг/сут – 6-12 мес.

Алкилирующие цитостатики

Иммуносупрессивный эффект алкилирующих соединений объясняют подавлением продукции клеток иммунной системы: пре В-клеток, пре Th1-клеток. Эти цитостатики под действием оксидантной системы печени подвергаются биотрансформации и активации. Выделяются из организма с мочой (60% и желчью (30%).

Препаратами первого выбора у детей с рецидивирующим и часто рецидивирующим HSMI при развитии гормонозависимости и временной резистентности принято считать алкилирующие цитостатики.

Из алкилирующих цитостатических препаратов при HSMI используют хлорбутин в дозе 0,15-0,3 мг/(кг сут) или циклофосфан 2-2,5 мг/кг/сут – 8-12 нед. в комбинации с преднизолоном в альтернирующем режиме.

Проведение цитостатической терапии в стационаре или амбулаторно предусматривает регулярный врачебный и клиничко-лабораторный контроль.

При проведении всего курса цитостатической терапии алкилирующими цитостатиками необходим регулярный контроль (1 раз в 5 дней) клинического анализа крови (лейкоцитов и лимфоцитов). При снижении лейкоцитов менее $2,5-3,0 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитов менее $1,0-0,9 \times 10^9/\text{л}$ дозу цитостатиков снижают на S или (при резкой лимфопении) временно отменяют. Лейкопенический и лимфопенический эффект подтверждает фармакологическое действие цитостатической терапии при HSMI. Нами

отмечен выраженный положительный эффект терапии хлорбутином (сохранялась продолжительно ремиссия) у детей с HSMI, имевших обратимые лейкопению и лимфопению [11,12].

Не следует назначать алкилирующие цитостатики детям с HSMI в возрастной перекрест крови. Необходимость временной отмены цитостатиков возникает у детей с HSMI при присоединении вирусной, бактериальной, микотической инфекций различной локализации.

Возможные побочные эффекты и осложнения алкилирующих цитостатиков: угнетение гемопоэза, тошнота, холестаза, токсический гепатит, геморрагический цистит, алопеция, фиброз легких, снижение иммунитета, гонадотоксичность. Принято считать, что суммарные дозы циклофосфамида не более 300 мг/кг и хлорамбуцила не более 10 мг/кг не сопряжены с риском развития азоспермии [4, 8, 10].

Эффективность терапии алкилирующими цитостатиками у детей с часто рецидивирующим, гормонозависимым, со стероидной токсичностью вариантами HSMI оценена педиатрами-нефрологами в рамках контролируемых и ретроспективных исследований (табл.2) [11,12–23].

Как видно из данных литературы, ремиссия HSMI у детей после курса хлорбутина более продолжительная и сохраняется в течение 2 лет в 70%, после курса циклофосфана – от 23% до 67%.

Алкилирующие цитостатики помогают достичь короткой или продолжительной ремиссии, снизить порог стероидной зависимости при липоидном нефрозе у детей, однако после терапии возможны последующие гормоночувствительные, гормонозависимые рецидивы HSMI (рис.3). В случае продолжающихся рецидивов HSMI у детей не следует назначать повторных курсов алкилирующих

Таблица 3

Результаты рандомизированных контролируемых и ретроспективных исследований эффективности терапии ингибиторами транскрипции (циклоспорина А, сандиммуна - неорала) часто рецидивирующего, гормонозависимого НСМИ у детей (по данным отечественной и зарубежной литературы)

Метод исследования, авторы, годы	Вариант НСМИ, количество детей. Режимы цитостатической терапии НСМИ	Результаты: продолжительность ремиссии, частота рецидивов в %
Kitano Y. и соавт. (1990) контролируемое исследование	Стероидозависимый, часто рецидивирующий НСМИ (n=17) Циклоспорин 3-5 мг/кг/сут – 6 мес. и постепенная отмена	Рецидивы в 40% в течение 1 мес. 16/17 рецидивы в течение 1 года
R.Tanaka и соавт. (1993)	Часто рецидивирующий, стероидозависимый НСМИ (n=18) Циклоспорин 3-5 мг/кг/сут – 6 мес, затем 2,5 мг/кг/сут – 12 мес + преднизолон	Рецидивы у 14 из 18 в течение 6 мес после отмены циклоспорина
C. Ponticelli и соавт. (1993) многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование	Стероидозависимый, часто рецидивирующий НСМИ (n=18) Циклоспорин 5-6 мг/кг/сут-9 мес, снижение через 3 мес, 1,5-2,5 мг/кг/сут-8 нед	Рецидивы в 25 % в течение 2 лет
М.С.Игнатова и соавт.(2000) многоцентровое контролируемое исследование (Москва, Самара, Екатеринбург, Алма-Ата)	Циклоспорин 5 мг/кг/сут-6мес + преднизолон(n=30)	Полная ремиссия рецидивирующего гормоночувствительного НС у 30 больных. В 100%, рецидивы за 24 мес.

щих цитостатиков (хлорбутина или циклофосфана), так как возможно развитие токсичности.

В нашем наблюдении 70 детей и подростков с рецидивирующим и часто рецидивирующим, гормонозависимым, со стероидной токсичностью НСМИ, получивших цитостатическую терапию хлорбутином. У 25 возникли последующие рецидивы [3,11,12]. Из них у 25 детей с НСМИ, имеющих рецидивы после цитостатической терапии хлорбутином, выявлено повышение специфического Ig E к пищевым, бытовым, пылевым аллергенам. Прослежена сезонность рецидивов у 12 детей с НСМИ с повышением специфического Ig E к пылевым аллергенам [24].

В диагностическом и терапевтическом плане всем пациентам с НСМИ целесообразно определять в иммуноферментных тест-системах специфический Ig E к аллергенам.

Многолетний опыт показал, что гормонозависимость и временная гормонорезистентность НСМИ у детей до и после назначения алкилирующих цитостатиков может возникнуть при наложении вирусной, бактериальной, микотической инфекции. Целенаправленная терапия инфекционных осложнений приводит к восстановлению гормоночувствительности [3,5].

Процент последующих рецидивов НСМИ, возможные осложнения алкилирующих цитостатиков ограничивают показания к их широкому применению при НСМИ у детей.

Ингибитор транскрипции ДНК – Циклоспорин А (сандиммун-неорал)

Циклоспорин считают селективным иммуносупрессантом, относящимся к группе ингибиторов

транскрипции ДНК. Влияние циклоспорина А на иммунный ответ обусловлено подавлением активности Т-хелперов в момент представления антигена, подавлением Т-клеточных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИФН – γ), экспрессии мембранных ИЛ-2 рецепторов на Т-лимфоцитах. Основными клетками-мишенями для циклоспорина являются CD4+ Т клетки. Циклоспорин метаболизируется в печени и элиминируется из организма через желчные пути.

Показания к назначению циклоспорина: рецидивирующий и часто рецидивирующий НСМИ с развитием стероидной зависимости, резистентности, токсичности, отмечаемых после терапии алкилирующими цитостатиками, или при наличии противопоказаний к проведению лечения алкилирующими цитостатиками.

Циклоспорин А (сандиммун-неорал) рассматривается педиатрами-нефрологами как перспективный препарат при НСМИ в случае частых рецидивов со стероидной зависимостью и токсичностью, отмечаемых после курса хлорбутина или циклофосфана [3–13].

М.С. Игнатова, Э.Г. Курбанова рекомендуют назначать циклоспорин детям с НС при устойчивости к терапии стероидами и/или алкилирующими агентами, а также при развитии осложнений этой терапии, приводящих к невозможности ее продолжения, и в дебюте НС при наличии противопоказаний к применению стероидов и алкилирующих агентов [13,25].

По мнению Т.Н. Красновой, абсолютным показанием к назначению циклоспорина А является рецидивирующий стероидочувствительный НС у детей [26].

Таблица 4

Частота рецидивов и доза мизорибина у пациентов с часто рецидивирующим нефротическим синдромом (по M.Honda, 2002: Pediatrics International 2002 [35–39])

Авторы	Доза мизорибина мг/кг/сут	Пациенты	Частота рецидивов (до → во время лечения)
1. Y.Igarashi (1994)	3,8 мг/кг	4	2,0 → 1,5 (год)
2. MTCH (2002)	5,0 мг/кг	32	1,7 → 0,4 (24 недели)
3. Multicenter studi(1989-1992)	2-5 мг/кг-24-48 нед	34	2,7 → 1,5 (48 недель)
4. Controled Study (2000)	4мг/кг –48 нед.	197	2,3/1,9 (48 недель; плацебо/мизорибин)

При НСМИ лечение циклоспорином начинают с дозы 2,5–5 мг/кг в сутки, разделенной на 2 приема. Терапия циклоспорином может проводиться в комбинации с преднизолоном и изолированно без преднизолона. Ответ на лечение циклоспорином выражается в наступлении ремиссии НСМИ, отмечаемой в 80%-100%. Ремиссию НСМИ удается достичь быстро, за 4-12 недель терапии циклоспорином.

Продолжительность терапии НСМИ у детей варьирует 3-6-12 мес. Рекомендуют снижать дозу циклоспорина на 25% каждые 2 недели.

Следует проводить контроль во время всего курса лечения циклоспорином: ежедневно измерение артериального давления, каждые 2 недели определение в сыворотке крови креатинина, мочевины, калия, натрия, альбумина, печеночных трансаминаз, билирубина, определение функционального состояния почек по клиренсу эндогенного креатинина, КОС. Индуцированное циклоспорином сужение приводящей артериолы клубочка почки является механизмом острой нефротоксичности.

Побочные эффекты и осложнения терапии циклоспорином: гиперплазия десен, гастроинтестинальные нарушения, артериальная гипертензия, острая и хроническая нефротоксичность, гепатотоксичность. Нефротоксичность проявляется повышением креатинина, снижением скорости клубочковой фильтрации, канальцевым ацидозом, артериальной гипертензией, а также морфологическими признаками [28,29].

Y. Inoue и соавт. из 13 детей со стероидозависимым НСМИ, леченных циклоспорином в течение 2 лет и имевших нормальные показатели сывороточного креатинина и мочевой экскреции микроглобулина, при морфологическом исследовании биоптатов почек определили признаки хронической нефротоксичности у 7 [29].

У детей с НСМИ, леченных циклоспорином, возможны продолжительные и непродолжительные ремиссии после отмены, рецидивы при снижении дозы или отмене терапии – циклоспориновая зависимость, развитие острой и хронической циклоспориновой нефротоксичности. Доказанные циклоспориновая зависимость, острая и хроническая нефротоксичность

ставят вопрос о подборе минимальных терапевтических доз и продолжительности терапии циклоспорином НСМИ у детей и подростков.

Исследование Н. Matsumoto и соавт. подтверждает быструю ремиссию НСМИ у 11 взрослых пациентов, индуцированную очень низкими дозами циклоспорина от 1,5 до 3,1 мг/кг (в среднем 2,4 мг/кг). Как отмечают авторы, в режиме монотерапии циклоспорином полная ремиссия НСМИ у 8 пациентов достигнута через 44 дня [30].

На наш взгляд назначение циклоспорина А (неорала-сандиммуна) в более низких дозах 1,5-2,5 мг/кг/сут позволит снизить риск циклоспориновой нефротоксичности и более широко его применять при НСМИ у детей.

Показанием к отмене неорала (циклоспорина А) у пациентов с НСМИ считают не корригируемую острую или хроническую нефротоксичность, отсутствие эффекта от лечения в течение 6 мес.

Эффективность терапии циклоспорином оценена в рамках контролируемых исследований, результаты которых носят неоднозначный характер [4, 25,27,31] (табл.3).

Ингибитор синтеза нуклеотидов – мизорибин, mizoribine

Мизорибин – иммуносупрессивный препарат, применяемый при резистентном нефротическом синдроме с 1984 г.

Эффект мизорибина объясняют селективным ингибированием инозин монофосфат синтетазы и гуанозин монофосфат синтетазы, приводящим к ингибированию синтеза гуанин-нуклеотида [33]. Мизорибин блокирует Т-клеточную пролиферацию гуанин нуклеотид – зависимым механизмом [34].

Первые сообщения о лечении детей с НСМИ представлены в японской литературе с 1992 г. Накопленный за 10-летний период опыт лечения мизорибином НСМИ у детей обобщен М. Honda [35].

Y. Kobayshi и соавт. оценили эффект мизорибина, назначаемого в дозе 5 мг/кг продолжительностью 24 нед., у 32 пациентов в возрасте от 3 до 26 лет с часто рецидивирующим НСМИ. Частота рецидивов НСМИ, сравниваемая в течение 48 нед до и после лечения мизорибином, снизилось с 2,4 + 1,2 до 1,2 + 1,2 [36].

Y. Igarashi и соавт. сообщили о лечении 4 детей с часто рецидивирующим НСМИ иммуносупрессивным препаратом mizoribine 3,8 + 0,8 мг/кг /сут. В течение 2 лет после отмены препарата у троих детей сохранялась ремиссия НСМИ. Авторы считают, что для детей с часто рецидивирующим НСМИ мизорибин – безопасный иммуносупрессивный препарат с минимальным токсическим и максимальным терапевтическим эффектом [37].

T. Namasaki и соавт. при стероидозависимом НСМИ у 9 детей подтвердили эффективность и безопасность терапии мизорибин в дозе 3 мг/кг/сут, разделенной на 3 приема (не более 150 мг/сут.), в течение 1 года. Авторы ни у одного из 9 пациентов, леченных мизорибин, не выявили признаков токсичности [38].

Многоцентровое исследование (1989 по 1992) эффективности мизорибина в дозе 2-4 мг/кг проведено у 34 пациентов в возрасте от 3 до 26 лет с часто рецидивирующим НС. Частота рецидивов НСМИ, сравниваемая в течение 48 нед. до и после лечения мизорибин, снизилось с 2,7 + 0,9 до 1,5 + 2,0 [35].

Контролируемое сравнительное исследование эффективности мизорибина и плацебо проведено K. Yoshioka и соавт. Из 197 пациентов с часто рецидивирующим НС в возрасте от 2 до 19 лет получали мизорибин в дозе 4 мг/кг 99 (39 с подтвержденными биопсией минимальными изменениями) и плацебо 98 (38 с подтвержденными биопсией минимальными изменениями). Частота рецидивов НС у пациентов с плацебо и мизорибин, сравниваемая в течение 48 нед после лечения, составила 2,9 и 1,9 соответственно [39].

M. Honda [35] приведены частота последующих после лечения рецидивов и доза мизорибина у пациентов с часто рецидивирующим НС, по данным контролируемых исследований [35–39] (табл. 4).

Результаты проведенных исследований демонстрируют уменьшение числа рецидивов НСМИ у детей, леченных мизорибин. Однако лечение мизорибин, также как и другими цитостатическими препаратами, приводит к снижению частоты рецидивов и дает небольшой процент продолжительной ремиссии НСМИ у детей.

Ингибитор синтеза нуклеотидов – микофенолат мофетил (ММФ)

Микофенолат мофетил (ММФ) обратимо ингибирует иозинмонофосфатдегидрогеназу, подавляя синтез гуанозинового нуклеотидов.

Иммуносупрессивное действие ММФ осуществляется через подавление функций Т- и В-клеток, снижение цитотоксических Т-лимфоцитов и продукции антител [32,40].

ММФ применяется в трансплантологии. Появились результаты первых исследований эффективности ММФ у детей с нефротическим синдромом [40, 41].

A. Tendron и соавт. указывают на возможную гемато-, гастроинтестино-, пульмоно- токсичность ММФ [32].

Многоцентровое исследование эффективности ММФ у 32 детей со стероидозависимым (19%) и часто рецидивирующим (81%) нефротическим синдромом предпринято R. Hogg и соавт. [41]. ММФ назначали детям с НС в дозе 600мг/м² в течение 24 нед. В одном случае констатирована выраженная нейтропения. Из 32 детей, леченных ММФ, отмечены у 24 (75%) ремиссия в течение 6 мес., у 8 (25%) рецидив на терапии, у 12 (37%) рецидив после отмены препарата. R. Hogg и соавт. считают, что ММФ дает положительный эффект, позволяет снизить дозу преднизолона при стероидозависимом и часто рецидивирующем нефротическом синдроме [41].

Таким образом, стратегия цитостатической терапии рецидивирующего и часто рецидивирующего НСМИ у детей в педиатрических нефрологических центрах имеет отличия. В настоящее время у детей и подростков с рецидивирующим и часто рецидивирующим течением НСМИ применяют алкилирующие цитостатики (хлорбутин, циклофосфан), ингибиторы транскрипции ДНК (циклоспорина, сандиммун-неорала), ингибиторы синтеза нуклеотидов (мизорибин, микофенолат мофетил).

Практика показывает, что «золотой стандарт» в отношении выбора цитостатического препарата, дозы и продолжительности лечения при НСМИ у детей и подростков с течением времени может меняться. Врачебный выбор цитостатика для детей с рецидивирующим и часто рецидивирующим НСМИ в каждом случае должен быть дифференцированным и хорошо продуманным.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. International Study of Kidney Disease in Children. The nephrotic syndrome in children: prediction of histopathological from clinical and laboratory characteristics of time of diagnosis. *Kidney Int* 1978; 13:159
2. APN Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Short versus standard prednisolone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet* 1988; 1: 380-383
3. Папаян АВ, Савенкова НД. *Клиническая нефрология детского возраста*. СОТИС, СПб; 1997
4. Bargman JM. Management of minimal lesion glomerulonephritis. Evidence-based recommendations. *Kidney Int* 1999; 55 [Suppl 70]: 3-16
5. Савенкова НД, Папаян АВ. *Нефротический синдром в практике педиатра*. Эскулап, СПб, 1999; 256
6. International Study of Kidney Disease in Children. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of

patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr* 1981; 98 (4): 561-564

7. Barratt TM, Clark G. Minimal change nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatric nephrology*. Baltimore et al. 1994; 767-787

8. Clark A, Barratt TM. Steroid – responsive nephrotic syndrome. In: Barratt TM, Avner ED, Harman WE. *Pediatric nephrology* 1998; 731-747

9. Brodehl J. Conventional therapy for minimal change nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1991; 35 (1): 8-15

10. Калиничева ЕО, Папаян АВ. Функциональная активность гипофизарно-гонадной и гипофизарно-надпочечниковой систем у детей с нефротическим синдромом с минимальными изменениями. Материалы I конгресса педиатров-нефрологов России, 17-19 сентября 1996, СПб; 113-121

11. Савенкова НД. Терапия дебюта рецидивирующего гормонзависимого, гормонорезистентного и со стероидной токсичностью вариантов нефротического синдрома с минимальными изменениями у детей (лекция). Материалы I конгресса педиатров-нефрологов России, 17-19 сентября 1996, СПб.; 153-164

12. Савенкова НД, Папаян АВ. Современная стратегия нефротического синдрома с минимальными изменениями у детей. Материалы Российского Конгресса «Современные методы диагностики и лечения в детской нефрологии и урологии». Москва 2002; 45-49

13. Игнатова МС, Курбанова ЭГ. Иммуносупрессивная терапия нефротического синдрома у детей. Novartis M. 2000;103

14. Grup W, Makker SP, Ingelfinger JR. Chlorambucil treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1976; 295: 746-749

15. Pennisi AJ, Grushkin CM, Lieberman E. Cyclophosphamide in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatrics* 1976; 57: 948-951

16. International Study of Kidney Disease in Children: Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with the nephrotic syndrome. *Lancet* 1974; 2: 423-427

17. Argeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie: Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome: Comparison of eight week with 12 week course. *Arch Dis Child* 1987; 62: 1102-1106

18. Ueda N, Kuno K, Ito S. Eight and 12 week courses of cyclophosphamide in nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1990; 85: 1147-1150

19. Takeda A, Ohgushi, Minura F. Long-term effect of immunosuppressant in steroid – dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998; 12(9): 746-750

20. Kemper MJ, Altrogge H, Ludwig K et al. Unfavorable response to cyclophosphamide in steroid dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000; 14(8-9): 772-775

21. Vester U, Kranz B, Zimmermann S, Hoyer P. Cyclophosphamide in frequently relapsing and steroid dependent nephrotic syndrome: Abstracts The 12 the Congress of the International Pediatric Nephrology Association. *Pediatr Nephrol* 2001; 16(8): 258

22. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L et al. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicenter randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1326-1332

23. Насташева ТЛ, Ситникова ВП, Шешинская ЕВ, Стахурлова ЛИ. Иммуносупрессивная терапия гломерулонефрита у детей цитостатическими препаратами алкилирующего действия. *Нефрология и диализ* 2000; 2(4): 291-292

24. Батракова ИВ. Особенность рецидивов нефротического синдрома у детей, имеющих повышение специфического Ig E к аллергенам. Материалы III Конгресса педиатров-нефрологов России. 2003; СПб: 95-96

25. Игнатова МС. Сандиммун – неорал при лечении нефротического синдрома у детей. В: *Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии*, том 3 Нефрология, Медпрактика-М, М., 2003; 78-84

26. Краснова ТН. Особенности течения и лечения нефротического синдрома у больных гломерулонефритами. ООО «Издательство Триада», Тверь, 2003; 40

27. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L et al. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicenter randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1326-1332

28. Rinaldi S, Sesto A, Barsotti P et al. Long-term cyclosporine treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome a clinical and histologic analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 [Suppl 4]: 262

29. Inou Y, Iijima K, Nakamura H, Yoshikawa N. Two-year cyclosporin treatment in children with steroid dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 33-38

30. Matsamoto H, Hakao T, Okada T et al. Initial remission inducing effect of very low-dose cyclosporin monotherapy for minimal-change nephrotic syndrome in Japanese adults. *Clin Nephrol* 2001; (55)2: 143-148

31. Tanaka R, Yoshikawa N, Kitano Y. Long-term cyclosporin treatment in children with steroid dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999; 7:249-252: 33-38

32. Tendron A, Gouyon J, Decramer S. In utero exposure to immunosuppressive drugs: experimental and clinical studies. *Pediatr Nephrol* 2002; 17(2): 121-130

33. Yocota S. Mizoribine: Mode of action and effects in clinical use. *Pediatrics Int* 2002; 44:196-198

34. Dayton JS, Turka LA, Thompson CB, Mitchell BS. Comparison of the effects of mizoribine with those of azathioprine, 6-mercaptopurine and mycophenolic acid on T lymphocyte proliferation and purine ribonucleotide metabolism. *Mol Pharmacol* 1992; 41: 671-6

35. Honda M. Nephrotic syndrome and mizoribine in children. *Pediatrics Int* 2002; 44:196-198

36. Kobayashi Y, Kamiyama Y, Honda M et al. The effect of mizoribine in children frequent relapsing nephrotic syndrome. *Jpn J Nephrol* 1992; 34:537

37. Igarashi Y, Moro Y, Kondo Y, Inoue CN. Steroid-sparing effect of mizoribine in long-term nephrotic syndrome of children. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 396-7

38. Hamasaki T, Mori M, Kinoshita Y. Mizoribine in steroid-dependent nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 625-7

39. Yoshioka K, Ohashi Y, Sacai T et al. A multicenter trial of mizoribine compared with placebo in children in frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2000; 58: 317-24

40. Ulinski T, Ranchin B, Said M-H et al. Switch from cyclosporin A (Cy A) to mycophenolate mofetil improves kidney function in children with nephrotic syndrome and Cy A-induced nephrotoxicity. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18 [Suppl 4]: 261

41. Hogg R, Fizgibbons L, Bruick J et al. Multicenter trial of mycophenolate mofetil (MMF) in children with steroid dependent (SD) or frequent relapsing (FR) nephrotic syndrome (NS). Report of the southwest pediatric nephrology study group. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18 [Suppl 4]: 261

Поступила в редакцию 11.03.2004 г.