

Загрязнение окружающей среды. Проблемы токсикологии и эпидемиологии: Тез. докл. Международной конференции. 11-19 мая 1993г. – Пермь, 1993. - С.3-4.

2. Ганиев М.Г., Сакаева Т.А., Рыжков С.А. Некоторые факторы, способствующие распространению нефропатий у детей // Выявление и реабилитация детей из группы риска развития пульмонологической и нефрологической патологии. – Пермь, 1990. - С.48-52.
3. Игнатова М.С., Длин В.В., Аксенова М.Е. Характер функциональных нарушений почек у детей с дизметаболической нефропатией из региона, загрязненного тяжелыми металлами // Современные методы диагностики и лечения нефроурологических заболеваний у детей. – М., 1998. - С.33
4. Игнатова М.С., Игнатов С.И. Диагностика патологий органов мочевой системы // Соматических заболеваний у детей (педиатрический семинар 1). - М., 1994. - С.187-209.
5. Диагностика ранней стадии уратной нефропатии / М.В. Лебедева, И.М. Балкаров, Н.А. Мухлин, Л.В. Козловская // Материалы II съезда нефрологов России. - М., 1999. - С.146.
6. Харина Е.А., Юрьева Э.А., Курбанова Э.Г. Гематурия при дисметаболической нефропатии с оксалатно-кальциевой кристаллурией у детей // Современные методы диагностики и лечения нефроурологических заболеваний у детей. - М., 1998. - С.20-22.
7. Хрущева Н.А. Результаты обследования детей из семей,отягощенных нефропатиями // Уральское медицинское обозрение.-1997.- №2(17). - С.37-41.
8. Система ранней диагностики заболеваний почек в детском возрасте и особенности сочетания их с патологией органов пищеварения / Хрущева Н.А., Снявская О.А., Шварцбейн А.А., Кокорева Л.В. - Екатеринбург, 1993. - 35с.

УДК 616.61-008.6-053.2-08.

Н.А. Хрущева, В.М. Хаймин,  
М.И. Круглая, Н.В. Строкова

### **“ПУЛЬС”- ТЕРАПИЯ ЦИКЛОФОСФАНОМ, САНДИММУН- НЕОРАЛ В ЛЕЧЕНИИ СТЕРОИДРЕЗИСТЕНТНЫХ И СТЕРОИДЗА- ВИСИМЫХ ФОРМ НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ**

Уральская государственная медицинская академия

Проблема лечения нефротического синдрома гломерулонефрита до настоящего времени остается острой в нефрологии. Традиционно используемые кортикостероиды эффективны лишь у половины больных [3,6,10].

Альтернативными препаратами преднизолону являются цитостатики: хлорбутин (лейкеран), циклофосфан, азатиоприн широко применяемые в терапии

гломерулонефрита (первичном и при системных заболеваниях).

В настоящее время накапливается опыт, который позволяет применять не только традиционный метод лечения - большими дозами преднизолона, с медленным снижением и длительным приемом, но и так называемую “пульс”- терапию [2,12]. Проводится работа по изучению результатов лечения сверхвысокими дозами цитостатиков, в частности циклофосфана, который сейчас считается одним из перспективных препаратов в лечении нефротического синдрома [11]. Наряду с перечисленным, имеются отдельные сообщения в литературе об эффективном использовании сандиммун-неорала (циклоsporина - А) у части детей с нефротическим синдромом гломерулонефрита [1,4,7,9].

Целью нашей работы было оценить эффективность “пульс”- терапии циклофосфаном, также сандиммун-неоралом у детей с нефротической формой ХГН, наблюдаемых в областной детской клинической больнице г. Екатеринбург.

“Пульс”- терапия циклофосфаном проведена 16 больным с нефротической формой ХГН (9 мальчиков, 7 девочек) в возрасте от 2 до 14 лет, терапию сандиммун-неоралом получили 6 детей (4 мальчика, 2 девочки). Длительность заболевания была от 2 до 10 лет. При морфологическом исследовании у 3 детей обнаружен мезангиопролиферативный гломерулонефрит с тубуло-интерстициальными изменениями, у 2 больных - фокально-сегментарный гломерулосклероз.

Наряду с традиционными исследованиями нефрологического больного (общий анализ крови, общий анализ мочи, суточная экскреция белка, биохимическое исследование крови, проба Зимницкого, клиренс эндогенного креатинина) проводились определения гемостазиограмм, иммунологического профиля крови, эхокардиография почек и мочевого пузыря, динамическая реносцинтиграфия.

У наблюдаемых больных изучался анамнез, в том числе генеалогический. У половины наблюдаемых больных был отягощен семейный анамнез по заболеваниям почек (неоднотипного характера) по линии матери. У 2/3 матерей наблюдаемых детей был неблагоприятным акушерский анамнез: угроза прерывания беременности, обострение нефрологической патологии, гестозы I и (или) II половины беременности, прием лекарственных средств.

Предшествующими заболеваниями у 7 больных была ОРВИ, у 4 детей выявлена репликативная форма носительства HBV (АНВсor IgM, HBe), у 2 пациентов CMV (PCR), ожог кожи с вторичным инфицированием – у 1 больной. Частота рецидивов нефрологического синдрома гломерулонефрита была 3-4 раза в год, длительность болезни от 2 до 10 лет. Анамнез почти у всех детей был отягощен аллергическими реакциями (пищевые и (или) лекарственные и др.). Наблюдаемые пациенты часто болели ОРВИ, кишечными инфекциями неустановленной этиологии.

При объективном обследовании наряду с выраженными отеками, увеличенной печенью у детей выявлялись внешние, малые anomalies развития (ВМАР) до 5. Наряду с часто встречаемыми ВМАР у наблюдаемых детей отмечались сверхкомплект зубов, дис-

плазия их роста, асимметрия прикрепления ребер к грудине, выраженный сколиоз позвоночника, пере-  
крут гдагиды. киста придатка яичка, у половны  
детей - дополнительные хорды в левом желудочке  
сердца. У части больных была неполная блокада пра-  
вой ножки пучка Гиса, повышенная эластичность ко-  
жи, гипермобильность суставов. У одной больной  
выявлена врожденная задняя катаракта глаз.

У 4-х наблюдаемых детей выявлен органный  
дисэмбриогенез почек по данным экскреторных уро-  
грамм и эхолокации (выбухание кортикального слоя  
почки по наружному контуру, синдром малого числа  
чашечек, незавершенный поворот почек, гипоплазия  
почек, дистопия). По результатам реносцинтиграммы  
у этих больных выявлялась асимметрия кривых, ха-  
рактеризующих функцию почек, снижение накопле-  
ния радиофармпрепарата в одной из почек.

Анализ развернутых иммунограмм в активный  
период заболевания у детей выявлял преобладание  
незрелых лимфоцитов ( $2,18 \pm 0,1 \times 10^9 / л$ ,  $p < 0,001$ ),  
снижение содержания Т-лимфоцитов  
( $1,78 \pm 0,25 \times 10^9 / л$ ), у одной больной был диагностиро-  
ван селективный дефицит IgA. У всех больных в ак-  
тивный период заболевания значительно снижен IgG.

Представленные данные свидетельствуют, что  
у четверти наблюдаемых детей гломерулонефрит раз-  
вился на фоне синдрома соединительно-тканной дис-  
плазии.

Течение заболевания у большинства детей было  
тяжелое: суточная экскреция белка с мочой составля-  
ла 6-16 г, а уровень альбумина сыворотки крови - 16-  
25 г/л. У части детей наряду с массивной протеинури-  
ей отмечалась абактериальная лейкоцитурия, у 4  
больных - микрогематурия, нарушения функции ка-  
нальцев, а именно, снижение экскреции, экскреции  
радиофармпрепарата (по данным реносцинтиграммы)  
и (или) концентрационной. У больных была диагно-  
стирована гиперкоагуляция по плазменному и тром-  
боцитарным звеньям гемостаза, синдром эндогенной  
интоксикации различной степени тяжести (II-III). У 6  
больных течение болезни характеризовалось частыми  
рецидивами стероидзависимого нефротического син-  
дрома (Н.С.), у 10 Н.С. был гормонорезистентным.

Ранес больным проводилась терапия кортико-  
стероидами, в том числе и в сверхвысоких дозах  
(пульс-терапия), четырех компонентная схема лече-  
ния Р. Kincaid-Smith с предварительным плазмаферез-  
ом у части больных.

Циклофосфан вводился из расчета 20 мг/кг в  
сутки внутривенно капельно в 100-150 мл физ. рас-  
твора хлористого натрия каждые 3 недели. Курсовая  
доза циклофосфана не превышала 250 мг/кг. Для по-  
давления шиполенического эффекта циклофосфана  
больным назначался преднизолон из расчета 0,8  
мг/кг/сутки.

В результате проводимой терапии клинико-  
лабораторная ремиссия, достигнутая у 14 детей, со-  
храняется от 6 мес до 3 лет. У одного пациента с гор-  
монорезистентной формой Г.Н. пульс - терапия цик-  
лофосфаном позволила добиться лишь некоторой ста-  
билизации процесса: исчезновения отеков, уменьше-  
ния протеинурии, улучшения лабораторных показате-

лей. У одной больной эффекта от лечения не было  
получено.

Побочными явлениями указанной терапии бы-  
ли тошнота, головокружение, преходящие боли в жи-  
воте, лейкопения.

Следует отметить, что осуществлялась индиви-  
дуализация лечения больных. Проводилось выявление  
и лечение сопутствующей патологии, по возможности  
элиминация аллергенов, а также противовирусная  
терапия в связи с выявленной персистирующей поли-  
вирусной инфекцией и симптоматическая терапия.  
При резистентности к иммуносупрессивной терапии  
(преднизолон, алкилирующие препараты) нами ис-  
пользовались препараты ингибиторы ангиогензин-  
превращающего фермента (ИАПФ) с ангиопротек-  
тивной, антипротеинурической и гипотензивной це-  
лью.

Альтернативой кортикостероидной тералии,  
пульс-терапии циклофосфаном в последние годы яви-  
лось использование сандимун-неорала (С-Н) - цик-  
лоспорина А (селективный иммунодепрессант) при  
нефротическом синдроме Г.Н. Препарат назначался в  
дозе 3-5 мг/кг/сут в 2 приема 6 больным с нефротиче-  
ской формой гломерулонефрита в возрасте 5-12 лет.  
Показаниями к назначению С-Н у 3 детей явилась  
стероидзависимость с развитием осложнений у двух  
из них (остеопороз позвонков, нарушение толерант-  
ности к углеводам), один мальчик из указанных трех  
(из Тюменской области) находился в течение 5 лет на  
поддерживающей дозе преднизолона 12,5 мг/сут., при  
снижении дозы препарата рецидивировала протеину-  
рия.

У 2 больных имела место стероидорезистент-  
ность, а так же отсутствие эффекта от использования  
пульс-терапии циклофосфаном у одного из них. У  
одного больного Н.С. был гормоночувствительным,  
часто рецидивирующим. Осуществлялся контроль  
концентрации С-Н в крови 1 раз в месяц, в течение  
всего периода наблюдения она колебалась в пределах  
70-170 ng/мл. Лечение С-Н было начато на фоне сни-  
жения дозы преднизолона до полной его отмены (см.  
таблицу).

При проведении терапии С-Н осуществлялось  
ежедневное измерение артериального давления. Раз в  
2 недели определялось содержание креатинина в сы-  
воротке крови, клиренс эндогенного креатинина, уро-  
вень трансаминаз, билирубина. Обращалось особое  
внимани на функцию канальцев (проба Зимницкого,  
реносцинтиграфия с техне-магом).

Побочное действие препарата проявлялось ги-  
перплазией десен, гипертрихозом, тремором, повы-  
шением АД у одного мальчика на фоне лечения име-  
лось присоединение герпетической инфекции.

У 5 больных из 6 на фоне лечения С-Н от 3 мес  
до 1 года наступила клинико-лабораторная ремиссия  
заболевания. У одной больной после отмены С-Н че-  
рез год лечения сохраняется клинико-лабораторная  
ремиссия в течение 2 лет. Отсутствие эффекта отмече-  
но лишь у одного мальчика. Наблюдение за больными  
продолжается.

Характеристика больных ХГН с НС, леченных сандиммуном

Больные	Суточная протенинурия	Сыворотка крови						Hb кро-ви г/л	Предшествующ. Лечение	Эффект сандиммуна
		Белок, г/л	Альбумин, г/л	Холестерин, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л	Мочевина, ммоль/л	К, ммоль/л			
Ц-ва, 7 лет	6,0	40	18	11	45	6	4	120	Pr, Cf	Ремиссия
С-ва, 5 лет	18,9	50	25	12	43	5,1	4,5	127	Pr, Cf	Ремиссия
Б-ли, 12 лет	6,5	37	16	11	52	3	4	140	Pr, Cf	Ремиссия
П-ц, 7 лет	16,5	45	25	11	59	7	4,7	130	Pr	Улучшение
К-х, 11 лет	4	43	20	11,7	50	5	3,97	128	Pr, Cf	Ремиссия
М-ин, 10 лет	0,36	67	36	6,2	43	3	3,8	149	Pr	Ремиссия

**Заключение**

Данные нашего трехлетнего наблюдения свидетельствуют о благоприятном терапевтическом эффекте проводимой "пульс"- терапии циклофосфаном в дозе 20 мг/кг/в 3 недели (250 мг/кг на курс) или сандиммун-неоралом в дозе 3-5 мг/кг/сутки у большей части больных (0,8) с тяжелой нефротической формой ХГН. прогноз которых ранее был безнадежным в связи с отсутствием эффекта на кортикостероиды и среднетерапевтические дозы цитостатиков (алкилирующих, антимиетаболитов). Наряду с указанными препаратами при стероидрезистентном нефротическом синдроме гломерулонефрита оправдано назначение ингибиторов АПФ не только с гипотензивной целью, но и с ангиопротективной и антирентинурической.

**ЛИТЕРАТУРА**

- Игнатова М.С., Курбанова Э.Г., Турнитко О.Ю. Отдаленные результаты лечения циклоспорином А детей с нефротическим синдромом (НС) // Материалы II съезда нефрологов России. - М., 1999. - С.101.
- Коровина Н.А., Гаврюшова Л.П., Шашинка М. Гломерулонефрит у детей. - М., Медицина, 1990. - С.256.
- Краснова Т.Н., Тареева И.В., Шилов Е.М. Сандиммун в лечении хронического гломерулонефрита с нефротическим синдромом // Практическая нефрология. - 1997. - №1. - С.8-15.
- Тареева И.Е., Краснова Т.Н. Сандиммун-неорал в лечении нефротического синдрома // Материалы II съезда нефрологов России. - М., 1999. - С.276-277.
- Хрущева Н.А. Клинический опыт использования вобэнзима в лечении детей с заболеваниями по-

- чек. / Тезисы V Российского национального конгресса "человек и лекарство". - М., 1998. - С.322.
- Хрущева Н.А., Строкова Н.Д., Хаймин В.М. Альтернативные схемы лечения нефротической формы хронического гломерулонефрита у детей / Вестник педиатра. - Екатеринбург. - 1998. - С.5-12.
- Пульс-терапия циклофосфаном при нефротической форме гломерулонефрита у детей / Н.А. Хрущева, Н.Д. Строкова, В.М. Хаймин, И.А. Глотова // Материалы II съезда нефрологов России. - М., 1999. - С.295-296.
- Цыгин А.Н., Тимофеева А.Г., Сергеева Т.В. Лечение стероидрезистентных форм гломерулонефрита у детей // Материалы II съезда нефрологов России. - М., 1999. - С.302-303.
- Side effects of long term cyclosporine A treatment in children with steroid dependent nephrotic syndrome / C. Azema, S. Decrames, Ph. Barthe, M.T. Pieraggi, France, Prague // J. Pediatric nephrology. - 1999. - №13. - P.157.
- Savenkova N.D., Papajan A.V., Russia. Treatment of frequent relapsing, steroid- dependent and steroid - resistant minimal change nephrotic syndrome (MCNS) in 160 childgen // J. Pediatric nephrology. - 1999. - №13. - P.152.
- Vester U., Zimmermann S., Hoyer P., Essen. Cyclophosphamide therapy in frequent Relapsing and Steroid Dependent Minimal Change nephrotic syndrome new insights fgom an old protocol // J. Pediatric nephrology. - 1999. - №13. - P.156.
- Poland Therapy of steroid- resistant nephrotic syndrome with methylprednisolone pulses, cyclosporine and predni solone / J. Weglarska, L. Hyla-Klekot, E.Borkiewicz et al. // J. Pediatric nephrology. - 1999. - №13. - P.154.