

33. Jackson EK, Garrison JC. Renin and angiotensin. In: Hardman J.G., Molinoff P.V. et al., eds. – Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of Therapeutics. 9th ed. New York, NY: Mc Grau Hill; 1996. 733–758.
34. Tallant EA, Ferrario CM. Biology of angiotensin II receptor inhibition with a focus on losartan: a new drug for the treatment of hypertension. Expert. Opin. Invest. Drug. 1996; vol. 5; 1201–1214.
35. Yamada T, Horichi M, Dzau VJ. Angiotensin II type 2 receptor mediates programmed cell death. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1996; vol. 93; 156–160.
36. Criscione L, de Gasparo M, Bublmayer P. et al. Valsartan: preclinical and clinical profile of an antihypertensive angiotensin-II antagonist. Cardiovasc. Drug Rev. 1995; vol. 13; 3: 230–250.
37. Maric C, Aldred G.P. et al. Angiotensin II inhibits growth of cultured embryonic renomedullary interstitial cells through the AT 2 receptor. Kidney Int., 1998; Vol. 53; 92–99.
38. Johnston CI. Biochemistry and pharmacology of the renin-angiotensin system. Drugs., 1990; Vol. 39; Suppl. 1; 21–31.
39. Bernstein K, Marrero M, Schieffer B, Paxton W. Mechanism of angiotensin II mediated intracellular signaling. Am J. Hypertension, 1995; Vol. 8; 28A.
40. Liao Y, Husian A. The chymase-angiotensin system in humans: biochemistry, molecular biology and potential role in cardiovascular disease. Can. J. Cardiol., 1995; Vol. 11 (Suppl. F), 13F–19F.
41. Malhotra R, Sadoshima J, Brosius F.C., Izumo S. Mechanical stretch and angiotensin II differentially upregulate the renin-angiotensin system in cardiac myocytes in vitro. Circ. Res. 1999; vol. 85; 2: 137–146.
42. Лифшиц НЛ, Кутырина ИМ. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе артериальной гипертензии при хронической почечной недостаточности. Тер. архив, 1999; 6: 64–67.
43. Odar-Cederlof I, Ericson F, Theodorsson E, Kjellstrand C.M. Is neuropeptide Y a contributor to volume-induced hypertension? Amer. J. Kidney Dis. 1998; vol. 31; 5: 803–808.
44. Ye S, Ozgur B, Campese VM. Renal afferent impulses, the posterior hypothalamus, and hypertension in rats with chronic renal failure. Kidney Int. 1997; vol. 51; 722–727.
45. Blaustein M. Endogenous ouabain: Role in the pathogenesis of hypertension. Kidney Int. 1996; vol. 49; 1748–1753.
46. De Wardener H. The primary role of the kidney and salt intake in the etiology of essential hypertension. Clin. Sci. 1990; vol. 79; 193–200.

Ретроспективное исследование эффективности двух схем применения хлорбутина у детей с гормоночувствительным нефротическим синдромом

В.В. Длин, И.М. Османов, Д.В. Пахомов, Е.С. Москалева
МНИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ, отдел нефрологии

Ключевые слова: дети, нефротический синдром, гормоночувствительность, гормонозависимость, хлорбутин.

В настоящее время продолжается поиск наиболее эффективных вариантов лечения детей с нефротическим синдромом (НС). Большая часть случаев НС у детей при первичном гломерулонефрите связана с минимальными изменениями в гломерулах, из которых около 95% – гормоночувствительные (ГЧНС). Прогноз при этом варианте НС в большинстве случаев благоприятный. Основная проблема лечения ГЧНС заключается в рецидивировании процесса, которое у 70–80% принимает часторецидивирующий или гормонозависимый характер [5]. По определению Международного исследования почек у детей (ISKDC) [12], часторецидивирующий НС (ЧРНС) – это ГЧНС, дающий рецидивы 4 и более раз в год или 2 и более раз в 6 месяцев при условии соблюдения правильных режимов лечения; гормонозависимый НС (ГЗНС) – это ГЧНС, при котором обострения развиваются или при снижении дозы преднизолона, или в течение 2 недель после его отмены («быстрые рецидивы»), или в течение месяца после отмены преднизолона («отсроченные рецидивы»).

Больные с ЧРНС и ГЗНС вынуждены длительное время получать преднизолон, и, как правило, страдают от осложнений (стероидотоксичность), к которым относятся образование язв желудка и 12-перстной кишки, стероидный диабет, катаракта, остеопороз, артериальная гипертензия, стероидный психоз и др. Вместе с тем имеются данные, что прогноз заболевания при его частом рецидивировании ухудшается.

Среди альтернативных методов лечения НС основное место до настоящего времени занимают алкилирующие агенты – хлорбутин и циклофосфан. Установлено, что при использовании этих препаратов удлиняется ремиссия ГЧНС, удается отменить преднизолон у больных с ГЗНС, что приводит к исчезновению проявлений стероидотоксичности, улучшению течения заболевания [1, 3, 8].

Хлорбутин (лейкеран) относится к группе иммунодепрессивных препаратов антимиотического воздействия. Это алкилирующий агент, подавляющий клеточное деление. Химическая формула: 3-[(пара-бис-в-Хлорэтил)-аминофенил]-масляная кислота. Механизм действия хлорбутина заключается в присоединении алкильных групп к важным биологическим веществам, особенно к нуклеиновым кислотам. В молекуле ДНК алкилирующая группа связывается с гуанином, что ведет или к разрушению молекулы, или ее деспирализации, в результате чего прерывается необходимая для клеточного деления репликация ДНК. Также происходит инактивирование других биологически активных макромолекул. Алкилирующие соединения действуют в любой фазе клеточного цикла, а также на клетку в состоянии покоя [4].

Клинический опыт показывает, что эффективность глюкокортикоидных и цитостатических препаратов неодинакова как при различных, так и при однотип-

ных клинико-морфологических вариантах гломерулонефрита у больных. Прогнозировать и оценивать эффективность иммуносупрессивных препаратов трудно [5]. Широкое применение алкилирующих соединений ограничивается их побочными эффектами: гонадотоксичностью [10, 11, 15], повреждением красного костного мозга, проонкогенным эффектом [13]. Поэтому алкилирующие соединения показаны только тогда, когда риск продолжающейся гормонотерапии превышает потенциальный риск от их назначения [8]. При этом алкилирующие соединения нужно назначать в минимально возможных в данной ситуации дозах [11].

На протяжении последних десятилетий пересмотрен подход к длительности использования хлорбутина у детей с ГЧНС. В 1970-х годах использовались продолжительные курсы хлорбутина, который назначался в течение 6–8 недель в полной дозе и затем не менее 6 месяцев – в половинной дозе [1]. Позднее были проведены исследования, показавшие, что при кумулятивных курсовых дозах хлорбутина более 10–11 мг/кг риск развития токсических эффектов значительно увеличивается [6, 9, 11]. Поэтому в настоящее время хлорбутин используется в течение 8 недель в курсовой дозе не более 11 мг/кг – это так называемая короткая схема лечения, когда общая курсовая доза не превышает порог токсичности [6]. По результатам многоцентрового исследования ISKDC было показано, что при проведении курсов хлорбутина в дозе 0,15–0,2 мг/кг/сут в течение 8 недель достигается стойкая клинико-лабораторная ремиссия у 70% детей с ГЧНС [8, 12]. Вместе с тем в некоторых клиниках до настоящего времени хлорбутин используют длительно. Сравнительная эффективность длительных и коротких курсов применения хлорбутина у детей с ЧРНС и ГЗНС не установлена.

Целью настоящего исследования было ретроспективное сравнение эффективности двух режимов терапии – ранее используемого в отделении так называемого длительного курса хлорбутина и современного «короткого» курса, использующегося в последние десятилетия.

Характеристика группы больных

В отделении нефрологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ был проведен ретроспективный анализ эффективности лечения длительным и коротким курсом хлорбутина у 18 детей с ГЧНС. Всем детям на основании комплексного нефрологического обследования был поставлен диагноз гломерулонефрит, нефротическая форма в стадии обострения.

Обследование включало: клинические и биохимические анализы крови и мочи, коагулограмму, иммунограмму, УЗИ почек, при необходимости рентгенологическое обследование органов мочевой системы, функциональные тесты. Проанализированы результаты обследования при госпитализации, перед назначением хлорбутина, через 1, 2 и 12 месяцев после окончания лечения хлорбутином.

Пациенты были разделены на две группы: I группа – 8 детей, получавшие короткий курс лечения хлорбутином (8 недель), II группа – 10 детей, получавшие более продолжительный курс (не менее 6 месяцев) лечения препаратом.

Как правило, к моменту начала терапии хлорбутином, больные переносили несколько обострений НС. Среднее количество обострений до начала терапии хлорбутином в I группе составило 4,12 (или 1,91 в год) и 6,3 (или 2,29 в год) во II группе. Средняя продолжительность болезни – 26,25 месяцев в I группе и 29,3 месяца во II группе. Сравнительные характеристики больных из обеих групп перед применением хлорбутина представлены в табл. 1. Не было достоверных различий между группами по возрасту, средней длительности заболевания и активности ГН к моменту исследования.

У большинства больных данный курс хлорбутина был первым (кроме одного больного второй группы). В I группе хлорбутин назначался в ранней стадии ремиссии, после того, как на фоне максимальной дозы преднизолона исчезала протеинурия и переходили с ежедневного на альтернирующий курс преднизолона в дозе 1,5 мг/кг/48 ч. Доза хлорбутина 0,15–0,2 мг/кг/сут, длительность лечения 8–10 недель (курсовая доза 10,22 ± 2,88 мг/кг). Доза преднизолона постепенно снижалась, начиная с конца 1-го месяца альтернирующего курса, вплоть до отмены, через 2–4 недели после отмены хлорбутина.

Во II группе хлорбутин назначался, как правило, через 1–2 недели от начала лечения преднизолоном в максимальной дозе. Доза хлорбутина 0,2–0,3 мг/кг/сут в среднем давалась 6–8 недель, далее половинная доза давалась до 5–6 месяцев (курсовая доза 27,6 ± 6,2 мг/кг). Доза преднизолона постепенно снижалась с последующим переходом на интермиттирующий курс (3–4 дня в неделю) и отменой в среднем через 8–10 месяцев.

Таким образом, средняя курсовая доза хлорбутина во II группе была более чем в 2 раза больше, чем в I группе, а средняя курсовая доза преднизолона во II группе была также значительно больше, чем в I группе (табл. 2).

Таблица 1

Характеристика больных перед назначением хлорбутина

Характеристики	Группа I (n = 8)	Группа II (n = 10)	p
Пол (м/ж)	3/5	6/4	>0,05
Средний возраст, лет	7,5 ± 3,0	5,73 ± 1,76	>0,05
Средняя длительность заболевания, месяцы	26,25 ± 28,33	29,3 ± 11,66	>0,05
Средняя частота обострений в год	1,91 ± 0,93	2,29 ± 0,92	>0,05
Активность ГН	0–I	9	>0,05
	II–III	1	>0,05

Таблица 2

Сравнение средней курсовой дозы хлорбутина и преднизолона в исследуемых группах

Группа	Средняя курсовая доза хлорбутина/лейверана	Средняя курсовая доза преднизолона
Группа I	10,22 ± 2,88 мг/кг	64,29 ± 11,8 мг/кг
Группа II	27,6 ± 6,2 мг/кг	107,35 ± 22,3 мг/кг
p ₁₋₂	<0,05	<0,05

Результаты и обсуждение

При оценке результатов эффективности лечения в исследуемых группах использовалось сравнение показателей при помощи непараметрического критерия

Манна–Уитни, а также методом сравнения «кривых выживаемости» (по показателям вероятности сохранения ремиссии после отмены хлорбутина).

В результате проведенного комплексного лечения преднизолоном и хлорбутином у всех детей обеих групп развилась полная клинико-лабораторная ремиссия. Средняя продолжительность сохранения ремиссии после отмены хлорбутина в I группе составила $12,75 \pm 7,04$ мес., во II группе $14,15 \pm 2,92$ мес., что достоверно не различалось ($p > 0,05$) (табл. 3). В течение первого года после окончания курса терапии хлорбутином ремиссия сохранялась у половины детей I группы и несколько чаще у детей II группы ($p > 0,05$) (табл. 4). В течение второго года наблюдения ремиссия сохранялась у 12,5% больных первой группы и несколько чаще – во второй.

Таблица 3

Длительность сохранения ремиссий после отмены хлорбутина у обследуемых детей

Группы	Длительность ремиссии (мес)
Группа I	$12,75 \pm 7,04$
Группа II	$14,15 \pm 2,92$
P_{I-II}	$>0,05$

Таблица 4

Частота сохранения ремиссий в течение первого и второго года после отмены хлорбутина

Группы	1 год	2 год
Группа I	0,5	0,125
Группа II	0,6	0,3
P_{I-II}	$>0,05$	$>0,05$

В обеих группах детей после проведенного курса лечения хлорбутином было выявлено снижение частоты обострений по сравнению с периодом до использования хлорбутина как на первом, так и на втором году наблюдения (табл. 5). Если на первом году наблюдения частота обострений в обеих группах была одинаковой, то на втором году наблюдения наблюдается явная тенденция к меньшей частоте обострений у детей второй группы, однако различия между группами не достоверны ($p > 0,05$). Сравнение показателей также проводилось методом сравнения кривых выживаемости, который подтвердил отсутствие существенных различий по длительности ремиссий между I и II группами после отмены хлорбутина ($p = 0,9$) (рис. 1).

Во время использования хлорбутина ни у кого из обследованных детей не отмечалось случаев токсической лейкопении (менее 2000 в 1 мкл крови), которые могли бы потребовать отмены препарата. Однако у 4 детей ($q = 0,4$) из II группы и у 1 больного из I группы ($q = 0,125$) на 2-м месяце лечения была отмечена тром-

Таблица 5

Средняя частота обострений (в год) в динамике после отмены хлорбутина

Группы	До лечения (I)	1 год (II)	2 года (III)	P_{I-II}	P_{I-III}	P_{II-III}
Группа I	1,91	0,75	0,5	$<0,01$	$<0,05$	$>0,05$
Группа II	2,29	0,70	0,17	$<0,01$	$<0,05$	$>0,05$
P_{I-II}	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$			

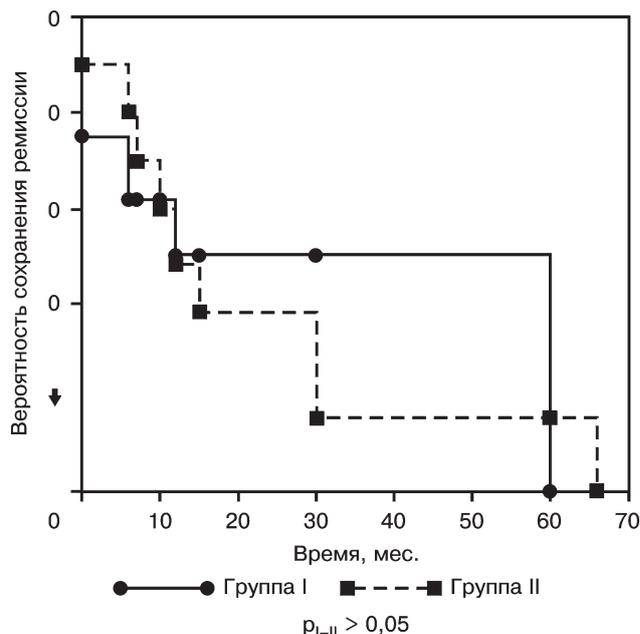


Рис. 1. Кривая вероятности сохранения ремиссии в зависимости от длительности ремиссии в I и II группах после отмены хлорбутина

боцитопения (менее 150 000 в 1 мкл крови) (табл. 6). Возможно, большая частота цитопенических побочных реакций во II группе была связана с более высокими начальными дозами хлорбутина.

Таблица 6

Частота токсической тромбоцитопении при лечении хлорбутином

Группа	Тромбоцитопения	
	абс.	q
Группа I	1	0,125
Группа II	4	0,4
P	$p > 0,05$	

Выводы

1. Включение хлорбутина в комплексную терапию больных с нефротической формой гломерулонефрита независимо от схемы применения позволяет снизить частоту обострений заболевания и удлинить продолжительность ремиссии, а у части детей вызвать развитие длительной ремиссии сроком более 2 лет.

2. Не выявлено достоверных различий по эффективности так называемых коротких и длительных схем лечения, несмотря на использование более высоких доз хлорбутина и преднизолона у больных II группы.

3. У больных, получающих хлорбутин в дозах более 0,2 мг/кг/сут (II группа) возможны случаи побочных эффектов в виде тромбоцитопении.

4. Полученные данные подтверждают целесообразность использования так называемых коротких схем лечения хлорбутином в дозах 0,15–0,2 мг/кг/сут, с общей курсовой дозой не более 11 мг/кг с учетом их потенциально меньшей токсичности.

Литература

1. Игнатова М.С. Гломерулопатии и гломерулонефриты // Игнатова М.С., Вельгитцев Ю.Е. Детская нефрология. Л.: Медицина, 1982. С. 214–244.
2. Москалева Е.С., Длин В.В., Харина Е.А., Курбанова Э.Г. Прин-

ципы лечения первичного нефротического синдрома у детей глюкокортикоидами и цитостатиками // *Материалы I конгресса «Современные методы диагностики и лечения нефро-урологических заболеваний у детей»*. Москва, 1998. С. 81–86.

3. *Наумова В.И., Ситникова В.П.* Гломерулонефрит // *Болезни почек в детском возрасте / Под ред. М.Я. Студеникина*. М.: Медицина, 1976. С. 102–104.

4. *Папаян А.В., Савенкова Н.Д.* Иммуносупрессивная терапия гломерулонефритов с нефротическим синдромом у детей // *Папаян А.В., Савенкова В.П.* Клиническая нефрология детского возраста. СПб.: СОТИС, 1997. С. 432–436.

5. *Папаян А.В., Савенкова Н.Д., Калинин Е.О.* Хронический гломерулонефрит // *Папаян А.В., Савенкова Н.Д.* Клиническая нефрология детского возраста. СПб.: СОТИС, 1997. С. 310–344.

6. *Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie.* Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependence. *New Engl. J. Med.*, 1982; Vol. 306; 451–454.

7. *British Association for Pediatric Nephrology.* Consensus statement on management and adult potential for steroid responsive nephrotic syndrome. *Arch. Dis. Child.*, 1994; Vol. 70; 151–157.

8. *Brodehl J.* The treatment of minimal change nephrotic syndrome: lessons learned from multicentre co-operative studies. *J. Pediatr.*, 1991; Vol. 150; 380–387.

9. *Callis L., Nieto J., Vila A., Rende J.* Chlorambucil treatment in mini-

mal lesion nephrotic syndrome: a reappraisal of its gonadal toxicity. *J. Pediatr.*, 1980; Vol. 97; 653–6.

10. *Etteldorf J.N., West C.D., Pitcock J.A., Williams D.L.* Gonadal function, testicular histology, and meiosis following cyclophosphamide therapy in patients with nephrotic syndrome. *J. Pediatr.* 1976; Vol. 88; 206–212.

11. *Guesry P., Lenoir G., Broyer M.* Gonadal effects of chlorambucil given to prepubertal and pubertal boys for nephrotic syndrome. *J. Pediatr.* 1978; Vol. 92; 299–303.

12. *International Study of Kidney Diseases in Children.* Early identification of frequent relapses among children with minimal change nephrotic syndrome. *J. Pediatr.* 1982; Vol. 514; 518.

13. *Kimlen L.J., Sheil A.G.R., Peto J., Doll R.* Collaborative United-Kingdom-Australasian study of cancer in patients treated with immunosuppressive drugs. *Br. Med. J.* 1979; Vol. 2; 1461–1466.

14. *Ponticelli C., Passerini P.* Treatment of the nephrotic syndrome associated with primary glomerulonephritis. *Kidney Int.*, 1994; Vol. 46; 595–604.

15. *Trompeter R.S., Evans P.R., Barratt T.M.* Gonadal function in boys with steroid-responsive nephrotic syndrome treated with cyclophosphamide for short periods. *Lancet* 1981; 1; 1177–1179.

Визуализирующие методы оценки пиелонефрита у детей

В.А. Быковский

Московская городская детская клиническая больница Св. Владимира

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, доплерангиография, пиелонефрит, острый пиелонефрит, дети, морфологический динамический стереотип, патоморфогенез пиелонефрита.

Пиелонефрит – микробно-воспалительное заболевание почек, при котором в процесс вовлекается почечная лоханка, чашечки и паренхима почки с преимущественным поражением межпочечной ткани. На основании клинико-морфологических данных различают острый и хронический пиелонефрит, последний имеет обычно рецидивирующее течение в виде атак острого пиелонефрита [45].

Распространенность заболевания среди детской популяции, по данным различных авторов, колеблется от 7,3 до 27,5 на 1000 при уточнении диагнозов в специализированных стационарах (Ситникова В.П., 1983; Сергеева К.М., 1983).

Большинство авторов в патогенезе пиелонефрита выделяют следующие основные факторы: 1) нарушение уродинамики – аномалии развития и другие морфофункциональные причины, приводящие к задержке мочи; 2) бактериурия, развивающаяся как при остром заболевании, так и вследствие присутствия хронического очага инфекции; 3) предшествующее поражение интерстициальной ткани (вследствие метаболической нефропатии, перенесенных вирусных заболеваний, злоупотребления лекарственными препаратами, применения прививок без правил иммунизации; 4) нарушения реактивности организма, его гомеостаза. К последнему фактору можно отнести несовершенство механизмов защиты при инфицировании у детей ран-

него возраста [3, 9, 15, 16, 28, 33, 36].

Необструктивный пиелонефрит у детей нередко связан с врожденными или наследственными дисэмбриогенетическими (диспластическими) процессами, либо с тубулопатиями, дисметаболическими расстройствами, парциальным иммунодефицитным состоянием [21, 23, 24]. Некоторые авторы считают возможным внутриутробное инфицирование почки, предполагая заражение ребенка через амниотическую жидкость, кровь, плаценту [9, 27].

Пиелонефрит, в основе которого имеет место органическое или функциональное нарушение уродинамики, либо предшествующее заболевание мочевыводящих путей принято обозначать как вторичный. Для первичного пиелонефрита характерно первичное инфицирование мочевыводящей системы. Большинство авторов отмечает превалирование у детей, в частности ранних возрастных групп, первичных пиелонефритов. При этом подчеркивается большая, чем у взрослых, частота проявлений экстрауренальной симптоматики, большое количество клинических масок, крайне затрудняющих своевременную диагностику заболевания [3, 7, 9, 14, 15, 19, 21, 23, 24, 36, 48, 51].

В настоящее время утвердилось положение, удовлетворяющее и педиатров, и урологов, что для развития острого пиелонефрита у детей, включая его деструк-

Адрес для переписки: 107014, г. Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, 1/3, 10-й корпус, отделение ультразвуковой диагностики
Телефон: 268-83-87. Быковский Владимир Александрович