

ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ З НЕФРОТИЧНИМ СИНДРОМОМ ЦИКЛОФОСФАМІДОМ В УДАРНИХ ДОЗАХ

Л.А. Пиріг, І.О. Дудар

Інститут урології та нефрології, Київ

Резюме. Наведені результати лікування циклофосфамідом в ударних дозах (1000–1500 мг (20–25 мг/кг) внутрішньовенно 1 раз на місяць протягом 3–12 міс) 29 хворих на гломерулонефрит з нефротичним синдромом (НС). у 27 із них діагноз гломерулонефриту верифікований за даними морфологічного дослідження. Відзначено доцільність застосування циклофосфаміду в ударних дозах у лікуванні хворих на гломерулонефрит з НС у разі неефективності лікування преднізолоном та циклофосфамідом в середніх дозах, а також при рецидивному перебігу НС, виникненні стероїдного діабету під час лікування преднізолоном, за наявності супутнього цукрового діабету, у пацієнтів з надмірною масою тіла та гіпертензивним синдромом, старшого віку, особливо при ускладненому анамнезі щодо можливості застосування преднізолону.

Ключові слова: гломерулонефрит, лікування, нефротичний синдром, циклофосфамід, ударні дози, ефективність.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ЦИКЛОФОСФАМИДОМ В УДАРНЫХ ДОЗАХ

Л.А. Пыриг, И.А. Дударь

Резюме. Приведены результаты лечения циклофосфамидом в ударных дозах (1000–1500 мг (20–25 мг/кг) внутривенно 1 раз в месяц в течение 3–12 мес) 29 больных гломерулонефритом с нефротическим синдромом (НС). У 27 из них диагноз верифицирован морфологически. Отмечена целесообразность применения циклофосфамида в ударных дозах у больных гломерулонефритом с НС при неэффективности лечения преднизолоном и циклофосфамидом в средних дозах, а также при рецидивирующем течении НС, возникновении стероидного диабета при лечении преднизолоном, наличии сопутствующего сахарного диабета, у пациентов с избыточной массой тела, гипертензивным синдромом, старшего возраста, особенно при осложненном анамнезе в отношении применения преднизолонa.

Ключевые слова: гломерулонефрит, лечение, нефротический синдром, циклофосфамид, ударные дозы, эффективность.

TREATMENT OF GLOMERULONEPHRITIS WITH NEPHROTIC SYNDROM USING CYCLOPHOSPHAMIDE IN PULSE DOSES

L.A. Pyrih, I.O. Dudar

Summary. The effects of treatment using pulse doses of cyclophosphamide (1000–1500 mg (20–25 mg/kg) intravenously monthly for 3–12 months) were analyzed. 29 patients with glomerulonephritis and nephrotic syndrome (27 diagnoses made by morphology) were examined. The expediency of application of this treatment has been demonstrated in cases of moderate doses prednisolone and cyclophosphamid therapy failure, as well as in presence of complications, relapsing course of a glomerulonephritis or concomitant diabetes mellitus, obesity, hypertension, or in senior age patients and in those cases, when prednisolone had been contraindicated.

Key words: glomerulonephritis, treatment, nephrotic syndrome, cyclophosphamide, pulse doses, efficacy.

Адреса для листування:

Дудар Ірина Олексіївна

04053, Київ, вул. Ю. Коцюбинського, 9а

Інститут урології та нефрології АМН України

Імуносупресивна терапія — основний вид лікування пацієнтів з гострим та хронічним гломерулонефритом (ГН) з нефротичним синдромом (НС). Незважаючи на багаторічний досвід застосування імуносупресивної терапії у хворих на ГН, проблема теоретичного обґрунтування, практичного призначення імуносупресантів (дозування, послідовність, тривалість) не втрачає актуальності. Публікації у вітчизняній та зарубіжній літературі неоднозначні щодо ефективності імуносупресивної терапії при різних клініко-

морфологічних формах ГН, відсутні загально-визнані клініко-морфологічні критерії, які б могли визначати її стандарт.

У пошуках шляхів підвищення ефективності лікування в експерименті були простежені основні стадії ураження нирок, зміни, що виникають під дією таких імунодепресантів, як преднізолон та циклофосфамід (ЦФ) [6]. Імунодепресивна дія преднізолону полягає у зниженні активності Т-лімфоцитів, гальмуванні утворення антитіл, зменшенні популяції короткоживучих лімфоци-

тів, гальмуванні синтезу РНК та ДНК. Преднізолон виявляє протизапальну дію (сприяє зниженню проникності мембран, стабілізації лізосомальних ферментів, гальмуванню активної міграції лейкоцитів і макрофагів), антипроліферативну, протинабрякову (за рахунок пригнічення активності фібробластів та вивільнення гістаміну із тучних клітин). Дія преднізолону пов'язана з загальним пригніченням метаболізму Т-лімфоцитів — кортикостероїди гальмують мітоз стимульованих антигеном Т-лімфоцитів [6].

ЦФ впливає насамперед на гуморальну ланку імунітету, знижує ступінь антитільного пошкодження гломерулярного фільтра. Вплив ЦФ пов'язаний не зі зменшенням, а із збільшенням числа макрофагів в гломерулах. Однак ефект збільшення числа макрофагів супроводжується не збільшенням проліферації клітинних елементів, як очікувалося, а навпаки — зменшенням проліферації мезангіальних клітин. Паралельно посилюється синтез екстрацелюлярного матриксу, однак, на відміну від безсистемного його збільшення під дією преднізолону, дія ЦФ супроводжується збільшенням екстрацелюлярного матриксу в зоні пошкодження структур ниркового клубочка. Зниження ступеня пошкодження гломерулярних структур з введенням ЦФ супроводжується посиленням інфільтрації клубочка макрофагами, які контролюють процеси репаративної регенерації [6].

У пошуках методів підвищення ефективності лікування ураження нирок при системному червоному вовчаку у 1982 р. Н.Д. Dinant [8] з групою лікарів із Національного інституту здоров'я у Вашингтоні запропонували використовувати у хворих з люпус-нефритом ЦФ в ударних дозах — 1 г 1 раз на місяць протягом 5–6 міс. З 1987 р. цей вид лікування застосовується і для лікування хворих на ГН з НС, але існуючі результати цих досліджень залишаються суперечливими [1–3, 5, 8–10].

Метою нашої роботи було визначення доцільності застосування ЦФ в ударних дозах у хворих на ГН з НС, уточнення показань, тривалості лікування, аналіз його ефективності та безпеки, а також часу виникнення ефекту лікування.

Проаналізовано результати застосування ЦФ в ударних дозах у 29 хворих на ГН з НС. ЦФ призначали в дозі 1000–1500 мг (20–25 мг/кг) внутрішньовенно 1 раз на місяць протягом 3–12 міс з одночасним використанням, за показаннями, преднізолону у підтримувальних лейкопоез дозах (з метою запобігання лейкопенічному ефекту цитостатиків). Доза преднізолону в середньому становила $15 \pm 2,39$ мг/добу. За необхідності застосовували симптоматичну гепатотропну та гіпотензивну терапію (у 12 хворих).

У 21 хворого за клініко-лабораторними ознаками діагностовано повний НС (протеїнурія — понад 4 г/добу, гіпопротеїнемія, диспротеїнемія, гіперліпідемія, ліпідурія, периферичні та по-

рожнинні набряки), у 8 — неповний НС (за відсутності одного з клінічних або лабораторних симптомів). Застосування ЦФ в ударних дозах було зумовлено: у 15 хворих — неефективністю попередньої терапії преднізолоном у дозі 1 мг/кг протягом 4–8 тиж з подальшим призначенням ЦФ в середньотерапевтичних дозах (3 мг/кг) на фоні відміни преднізолону;

- у 3 — рецидивуючим перебігом НС під час лікування преднізолоном та цитостатиками за вищенаведеною схемою;
- у 1 — розвитком стероїдного діабету внаслідок терапії преднізолоном у дозі 1 мг/кг;
- у 4 — наявністю гіпертензивного синдрому;
- у 3 — наявністю супутнього цукрового діабету II типу та надмірної маси тіла;
- у 3 — віком (старше 60 років) та наявністю в анамнезі пептичної виразки. Вік хворих — від 24 до 70 років. Тривалість існування хронічного ГН з НС становила в середньому $4,1 \pm 1,1$ року, у більшості пацієнтів (17) захворювання виявлене у догіпертензивній стадії.

У 27 хворих виконана черезшкірна біопсія нирки, діагноз ГН верифікований за даними морфологічного дослідження. Виявлені морфологічні зміни кваліфікували за В.В. Серовим [7] (табл.1). Розрізняли проліферативний (ПГН), мезангіопротієративний (МезПГН), мезангіокапілярний (МезКГН), фібропластичний (ФГН), мембранозний ГН (МГН), фокально-сегментарний гломерулярний склероз/гіаліноз (ФСГС/Г), мінімальні зміни, констатували наявність тубулярного (ТК) та тубулоінтерстиціального (ТІК) компонента. Ефективність лікування оцінювали після кожного введення ударної дози. Після шостої ударної дози ЦФ у разі відсутності ефекту лікування продовження його вважалося недоцільним. Результати лікування хворих на ГН з НС розцінювали як: повну клініко-лабораторну ремісію (ПКЛР) — нормалізація всіх клініко-лабораторних показників; часткову клініко-лабораторну ремісію (ЧКЛР) — трансформація НС у сечовий синдром; покращання (трансформація повного НС в редукований та зменшення протеїнурії (П) не менш ніж у 2 рази з покращанням білкового спектра крові, зниження рівня холестеринемії, а також зниження або нормалізація артеріального тиску, зменшення набряків); без змін, погіршення [4].

Отримані дані (див. табл.1) свідчать, що найчастішими морфологічними формами, при яких було застосовано лікування цитостатиками в ударних дозах, є МезПГН ($41 \pm 10\%$), МезКГН ($26 \pm 9\%$) та ФСГС/Г ($18 \pm 8\%$).

Значно рідше виявляли МГН, мінімальні зміни та ПГН. ТК діагностовано у 10 ($37 \pm 10\%$) хворих, ТІК — у $37 \pm 10\%$, фібропластичну трансформацію — у 3.

Проаналізувавши ефективність лікування, встановили (табл.2), що застосування ЦФ в ударних дозах сприяло досягненню ПКЛР у $14 \pm 7\%$ хворих, ЧКЛР — у $24 \pm 8\%$, покращання —

Таблиця 1

Морфологічні форми ГН та показання до застосування ЦФ в ударних дозах

Показання	Кількість хворих	Морфологічні форми гломерулонефриту					
		МЕЗПГН	МГН	МЕЗКГН	ФСГС/Г	Мінімальні зміни	ПГН
Неефективність попередньої терапії	13 15*	5	1	4 (1**)	2	1	
Рецидивний перебіг НС	3 3	2					1
Стероїдний діабет (як ускладнення лікування преднізолоном)	1 1			1**			
Гіпертензивний синдром	4 4	2		1**	1		
Супутній цукровий діабет та надмірна маса тіла	3 3	1		1	1		
Вік хворих старше 60 років та наявність в анамнезі пептичної виразки	3 3	1			1	1	
ВСЬОГО	27 29*	11	1	7	5	2	1

* У чисельнику кількість хворих, яким проведена пункційна біопсія нирки; у знаменнику — загальна кількість хворих, яким проведено лікування за цими показаннями; ** наявність фібропластичної трансформації.

у $31 \pm 9\%$. У 9 ($31 \pm 9\%$) хворих лікування виявилось неефективним.

Погіршення перебігу захворювання не відзначено. у 5 ($17 \pm 7\%$) та у 3 ($10 \pm 6\%$) хворих із 29 виникли нудота та блювання після введення першої ударної дози ЦФ, в подальшому переносимість препарату поліпшувалася. Вперше після 5–6-ї ударної дози появу нудоти відзначали у $25 \pm 8\%$ хворих, блювання — у $17 \pm 7\%$, як правило, протягом 1–2 днів, ще потребувало призначення метоклопраміду гідрохлориду і не впливало на продовження лікування. Один хворий, який не увійшов в аналіз дослідження, відмовився від лікування ЦФ в ударних дозах після введення 1-ї з них через появу нудоти, блювання, болю в печінці. За результатами аналізу показників лабораторних досліджень виявлено підвищення трансаміназної активності крові у межах $1,05 \pm 0,21$ ммоль/год·л та рівня тимолово-веро-

налової проби ($8 \pm 2,8$ Од.) у 5 хворих, що було розцінено як медикаментозний вплив та потребувало гепатотропної терапії.

Аналіз ефективності лікування залежно від морфологічних форм захворювання виявив, що ПКЛР досягнуто у 4 хворих з МезПГН: у 1 з них — після попереднього неефективного лікування преднізолоном та ЦФ, в 1 — з рецидивом НС, у 1 — з цукровим діабетом та у 1 — віком старше 60 років з наявністю пептичної виразки у анамнезі. ЧКЛР відзначено у 3 пацієнтів з МезПГН, у 2 — з МезКГН та у 2 — з ФСГС/Г; покращання — у 5 з МезКГН, у 1 — з МГН, у 1 — з ПГН, у 2 — без морфологічної верифікації діагнозу. Лікування виявилось неефективним у 4 хворих з МезПГН (3 воно було проведене через неефективність попередньої терапії), у 3 — з ФСГС/Г та у 2 — з мінімально вираженими змінами. Отже, лікувально-морфологічні співставлення свідчать

Таблиця 2

Ефективність застосування ЦФ в ударних дозах

Показання	Кількість хворих	Ефективність лікування				
		ПКЛР	ЧКЛР	Покращання	Без змін	Погіршення
Неефективність попередньої терапії	15		3	6	6	
Рецидивний перебіг НС	3	2		1		
Стероїдний діабет (як ускладнення лікування преднізолоном)	1				1	
Гіпертензивний синдром	4		2	1	1	
Супутній цукровий діабет та надмірна маса тіла	3	1*	1	1		
Вік хворих старше 60 років та наявність в анамнезі пептичної виразки	3	1	1		1	
ВСЬОГО	29	4	7	9	9	0

* ПКЛР досягнуто після введення другої ударної дози цитостатиків, відміна лікування після введення третьої ударної дози супроводжувалася виникненням рецидиву НС через 3 міс.

про доцільність застосування ЦФ в ударних дозах у хворих з МезПГН ($64 \pm 15\%$), МезКГН (покращання в усіх хворих), ФСГС/Г ($30 \pm 15\%$). Сприятливий вплив ЦФ в ударних дозах у хворих з мінімальними змінами у разі неефективності попередньої терапії ставиться під сумнів. Оцінювати ефективність такого способу лікування у хворих з МГН, ПГН вважаємо завчасним, оскільки кількість проведених досліджень недостатня. Наявність ТК не впливала на ефективність лікування, тоді як інтерстиціальні зміни зумовлювали зниження ефективності лікування за умови однакових морфологічних форм ГН.

За динамікою рівня протеїнурії (див. рисунок) встановлено, що ПКЛР та ЧКЛР (в 2 спостереженнях із 7) досягали після введення 2, 3-ї ударної дози цитостатиків, що не обумовлювало припинення лікування. У 1 хворого, у якого було досягнуто ПКЛР, після припинення лікування через 2 міс виник рецидив. У 3 хворих з ЧКЛР відбувалося поступове зниження рівня протеїнурії з кожним введенням ударної дози, у подальшому введення ЦФ в ударних дозах проводили 1 раз у квартал. У 2 хворих ми спостерігали продовження позитивної динаміки рівня протеїнурії навіть після 6-ї ударної дози ЦФ, що нами було розцінено як показання для продовження лікування до стабілізації ефекту (загальна кількість ударних доз становила 12).

Отримані дані дають підстави дійти висновку про доцільність застосування ЦФ в ударних дозах у хворих на ГН з НС у разі неефективності лікування преднізолоном та ЦФ в середніх дозах, рецидивного перебігу НС, розвитку стероїдного діабету як ускладнення лікування преднізолоном, за наявності супутнього цукрового діабету, надмірної маси тіла та гіпертензивного синдрому, старшого віку, особливо при ускладненому анамнезі щодо можливості застосування преднізолону. Нами не відзначено ускладнень, через які слід було б припинити курс лікування, а також ускладнення перебігу захворювання за умови нормальних показників азотовидільної функції нирок. ПКЛР, як правило, досягалась вже після 2–3-ї ударної дози, однак це не було передумовою припинення лікування. Досягнення ЧКЛР відбувалося швидко та поступово. Повільне зниження

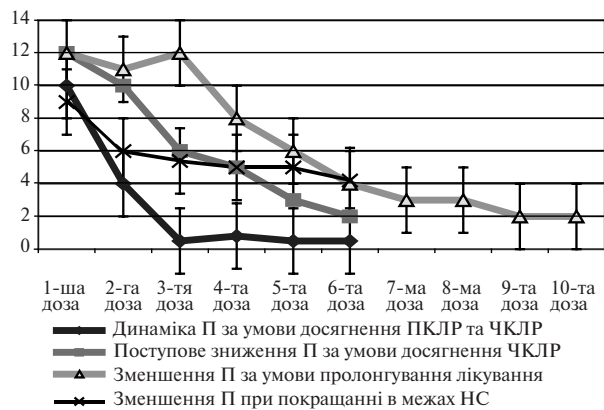


Рисунок. Динаміка рівня П при лікуванні ударними дозами ЦФ

рівня протеїнурії з уведенням кожної ударної дози може бути показанням для продовження лікування ЦФ в ударних дозах до стабілізації ефекту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Богданов А.Ю., Зернова Ю.А. (1995) Опыт пульс-терапии циклофосфаном у больных гломерулонефритом с гормонорезистентным нефротическим синдромом. Материалы семинара, СПб, с. 227–228.
2. Дудар І.О. (1999) Вікові аспекти результативності імуносупресивної терапії хворих на гломерулонефрит. Ліки, 5–6: 13–17.
3. Дудар І.О., Пиріг Л.А. (2000) Пульс-терапія циклофосфамідом (ЦФ) у поєднанні з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) в лікуванні хронічного гломерулонефриту. Матеріали VIII конгресу СФУЛТ, Трускавець, с. 217.
4. Дудар І.О. (1998) Вікові аспекти медикаментозної резистентності хворих на гломерулонефрит з нефротичним синдромом. Матеріали 14 з'їзду терапевтів України, Київ, с. 493–496.
5. Лутешкин М.Б., Ребров А.П. (2001) Применение пульс-терапии в лечении гломерулонефрита. Тегга Medica, с. 32–36.
6. Пальцев М.А., Иванов А.А. (1995) Межклеточные взаимодействия. Москва, 224 с.
7. Серов В.В., Куприянова Л.А., Варшавский В.А. (1979) Морфогенез иммунокомплексного гломерулонефрита. Арх. патологии, 10: 27–32.
8. Claudio Ponticelli, Patrizia Passerini (1994) Treatment of the nephrotic syndrome associated with primary glomerulonephritis. Kidney int., 46: 595–604.
9. Dudar I. O. (1998) The result of treatment of idiopathic nephrotic syndrome in patients of elder age groups. XXXVth Congress of EDTA/ERA, June 6–9, Italy, Rimini, 126 p.
10. Norman Muirhead (1999) Management of idiopathic membranous nephropathy. Evidence-based recommendations. Kidney int., 70: 47–55.