

Применение иммуномодулирующего препарата левамизола в лечении гормонозависимого и часто рецидивирующего нефротического синдрома при первичном гломерулонефрите у детей

С.В. Папиж, Е.В. Фокеева, Е.А. Ружицкая, О.Ю. Турпитко, О.В. Катышева
МНИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ, г. Москва

Use of immunomodulator levamisole in treatment of children with steroid-dependent and frequently relapse nephrotic syndrome

S.V. Papij, E.V. Fokeeva, E.A. Rujitskaya, O.Y. Turpitko, O.V. Katysheva

Ключевые слова: гломерулонефрит, нефротический синдром, левамизол, гормонозависимость, дети.

В связи с продолжающимся поиском новых средств лечения гормонозависимого/часторецидивирующего нефротического синдрома (ГЗ/ЧР НС), а также учитывая современную концепцию о ведущей роли в патогенезе заболевания дисфункции Т-клеточного звена иммунитета, проведено исследование эффективности применения иммуномодулирующего препарата левамизола у детей с ГЗ/ЧР НС.

Левамизол в дозе 1,7–2,5 мг/кг/48 ч получали 15 детей с ГЗ/ЧР НС с продолжительностью лечения от 3 до 19 месяцев. В процессе наблюдения оценивался клинический эффект от проводимого лечения (длительность ремиссии с момента назначения препарата, длительность сохранения ремиссии после его отмены и после отмены преднизолона, частота рецидивов до и на фоне лечения левамизолом, а также кумулятивная доза преднизолона до и на фоне лечения).

Отмечена более высокая эффективность этого препарата у детей с часторецидивирующим вариантом течения заболевания, нежели у детей с гормонозависимым нефротическим синдромом, что выражается в достоверном снижении частоты рецидивов и увеличении длительности ремиссии.

Fifteen children with steroid-dependent (SD) and frequently relapsing (FR) nephrotic syndrome (NS) were treated with levamisole (1,7–2,5 mg/kg/48 h) for 3 to 19 months. The duration of remission from the beginning of levamisole treatment, duration of remission after cancellation of levamisole and prednisolone, frequency of relapse before and after treatment, and cumulative dose of prednisolone during 6 months before and during immunomodulate therapy were estimated. Significant decrease in frequency of relapse and duration of remission was shown in children with FR NS levamisole compared to patients with SD NS. Our preliminary data suggest that levamisole is very efficient in children with FR NS.

Введение

В настоящее время, несмотря на имеющийся богатый опыт в лечении гормоночувствительного (ГЧ) нефротического синдрома (НС), продолжается поиск новых эффективных средств лечения данного состояния. Основная проблема лечения ГЧНС заключается в рецидивировании процесса, который в 80–90% принимает часто рецидивирующий (ЧР) или гормонозависимый (ГЗ) характер [1]. Больные с ЧРНС и ГЗНС вынуждены длительное время получать кортикостероиды и, как правило, имеют большое количество побочных

эффектов лечения (стероидотоксичность).

В качестве альтернативы глюкокортикоидам при ЧР/ГЗНС используются различные средства (алкилирующие агенты, циклоспорин, иммуномодуляторы и др.), которые в той или иной мере способствуют удлинению ремиссий заболевания и позволяют уменьшить сроки использования преднизолона. В то же время сами эти средства обладают существенными побочными эффектами. Данные последнего кохрановского систематического обзора литературы, посвященного нестероидным методам лечения детей с НС [7], показывают, что пока нельзя считать окончательно установленным, какой метод лечения детей с ЧР/ГЗНС является наиболее эф-

Адрес для переписки: 125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2. МНИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ, отд. наследственных и приобретенных болезней почек

Телефон: (095) 483-21-83. Папиж Светлана Валентиновна

E-mail: nephrolog@pedklin.ru

фективным и безопасным.

Согласно современной концепции о ведущей роли дисфункции Т-клеточной системы иммунитета в патогенезе развития нефротического синдрома идет поиск средств, способных путем регуляции функции Т-лимфоцитов влиять на течение заболевания. Одним из таких препаратов является левамизол, который обладает тимомиметическим эффектом и избирательно стимулирует регуляторную функцию Т-лимфоцитов, выполняя роль иммуномодулятора. Кроме того, у больных с НС отмечается повышенная частота вирусных инфекций, а также бактериальные осложнения проводимой иммуносупрессивной терапии. В этой связи применение иммуномодуляторов у больных с НС, длительно получавших глюкокортикоиды, несомненно, целесообразно.

По данным зарубежных исследователей, эффективность левамизола у детей с ЧР/ГЗНС составляет от 40 до 75% [3, 6, 8–10]. В работе Tenbrock и др. (1998) [11] сообщается о сохранении ремиссии у 6 детей с ЧР/ГЗНС не только в течение 2 месяцев после отмены преднизолона, но и в среднем в течение 24 месяцев (8–50 месяцев) после отмены левамизола. Другими авторами лечение признано эффективным у 42–57% больных, когда при назначении левамизола удавалось сохранить ремиссию на дозе преднизолона менее 0,5 мг/кг/48 ч. [4], либо после длительной постепенной отмены преднизолона в течение года [5]. Большинство авторов отмечают снижение частоты рецидивов НС и уменьшение кумулятивной дозы преднизолона при назначении больным с ЧР/ГЗНС левамизола [3, 5, 8, 10].

Предпринимались попытки выявить факторы, от которых зависит эффективность применения левамизола у детей с ЧР/ГЗНС. Не обнаружено зависимости от возраста начала и длительности заболевания, числа

предшествовавших рецидивов и их частоты, терапии цитостатиками в анамнезе [8]. Имеются данные о лучшей эффективности лечения у детей с ЧРНС, чем с ГЗНС [9]. Нам не встретились публикации о сравнительных исследованиях показателей иммунной системы у детей с НС, отвечающих и не отвечающих на терапию левамизолом.

Предпосылкой для изучения влияния иммуномодулирующего препарата левамизола на течение основного заболевания в группе детей с ГЗ/ЧРНС послужили данные, полученные на базе нашей клиники Е.В. Фокеевой и Е.С. Москалевой (2002) [2], об относительной недостаточности иммунного ответа в активную стадию заболевания у детей с ГЗ/ЧРНС по сравнению с редко рецидивирующим НС при исследовании состояния клеточного звена иммунитета у детей с ГЗ/ЧРНС и редко рецидивирующим (РР) НС.

Цель исследования: оценить клинический эффект от применения иммуномодулирующего препарата левамизола у детей с ГЗ/ЧР НС.

Больные и методы

Терапию левамизолом получали 15 детей (10 мальчиков и 5 девочек) в возрасте от 5 до 14 лет (в среднем 9,5 года). Двое детей, получавшие два курса левамизола с перерывом между курсами более 6 месяцев, рассматривались нами как отдельные больные (табл. 1). У всех детей был гормоночувствительный нефротический синдром, из них 7 детей имели ГЗ-вариант заболевания, 6 детей – ЧР и двое – редкие рецидивы заболевания. 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 7). Иммуносупрессивную терапию ранее получали 6 из

Таблица 1

Характеристика больных, получавших левамизол

ФИО	Возраст (лет)	Пол	Общее число рецидивов на момент назначения левамизола	Вариант ГЧНС			Длит. заболевания (лет)	ИСТ в анамнезе	Длит. лечения левамизолом (мес)	Длит. наблюдения (мес)
				ГЗ	ЧР	РР				
1. Н.Р.	14	м	15	+			12	+	13	25
2. О.А.	12	м	6	+			4	–	18	21
3. В.А.	6	м	3	+			2	–	13	17
4. И.А.	10	м	6	+			8	+	19	28
5. М.А.	8	м	3	+			3	+	6	33
6. К.В.	7	м	4	+			2	–	11	18
7. С.Д.	8	м	12	+			5	–	6	17
8. Щ.Д.	10	ж	15		+		6	+	16	20
9. Д.А.*	9	м	6		+		7	+	6	25
10. Г.М.*	10	м	4		+		3	–	9	25
11. С.С.	11	ж	11		+		7	+	17	18
12. Н.Д.	5	ж	3		+		2	–	12	14
13. К.Д.	6	м	3		+		2	–	6	9
14. Т.В.	12	ж	6			+	7	–	12	13
15. Р.Е.	14	ж	2			+	2	–	11	13
Суммарные значения		10 м 5 д		7	6	2		6 из 15		
М (колебания)	9,46 (5–14)		6,6 (2–15)				4,8 (2–12)		11 (3–19)	19 (9–33)

Примечание. ИСТ – иммуносупрессивная терапия (хлорбутин, циклофосфан, Сандиммун Неорал); ГЧ – гормоночувствительный нефротический синдром; ГЗ – гормонозависимый нефротический синдром; РР – редко рецидивирующий нефротический синдром; * – дети, получавшие 2 курса левамизола с перерывом между курсами более 6 месяцев.

15 больных (из них 3 получали несколько курсов различных иммуносупрессантов), чаще хлорбутин, однако у большинства из них сохранялось гормонозависимое/часто рецидивирующее течение заболевания.

Левамизол назначался в дозе 1,7–2,5 мг/кг/48 ч (в среднем 2,28 мг/кг/48 ч) после достижения ремиссии в момент перехода на альтернирующий курс приема преднизолона, который продолжался 4–6 недель с последующей постепенной отменой в течение 4–8 недель. Курс лечения левамизолом продолжался от 3 до 19 месяцев (в среднем 11 мес.). Длительность наблюдения за данной группой детей составила в среднем 19 месяцев (9–33 мес.).

При оценке эффективности проводимого лечения учитывались длительность ремиссии с момента назначения левамизола, длительность сохранения ремиссии после его отмены и после отмены преднизолона, частота рецидивов, а также суммарная доза преднизолона до и после назначения левамизола в течение 6–12 месяцев.

Результаты и их обсуждение

На фоне терапии левамизолом отмечается достоверное снижение частоты рецидивов у детей с ГЗ/ЧРНС в течение года до и после назначения препарата почти в 2 раза (3,0 и 1,7 соответственно, $p < 0,001$) (табл. 2). При анализе частоты рецидивов в отдельных группах установлено, что у детей с ГЗ-вариантом течения заболевания достоверного снижения данного показателя не отмечается (2,4 рецидива/год против 3,3 рецидива/год до начала лечения), тогда как у детей с ЧРНС на фоне лечения препаратом наблюдается достоверное стойкое снижение частоты рецидивирования в среднем в 2,5 раза ($p < 0,001$).

Длительность ремиссии с момента назначения левамизола у детей с ГЗ/ЧРНС удлиняется в среднем в

2 раза, чем длительность ремиссии до назначения препарата и составляет в среднем 8,8 месяца ($p < 0,001$).

В интервале от 6 до 12 месяцев ремиссия сохранялась более чем в половине случаев ($q = 0,7$), 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 левамизола является возможность отмены преднизолона и удлинение периода времени, свободного от его приема, у детей, длительно получавших стероидную терапию и имеющих большое количество побочных эффектов. Так, в наших наблюдениях длительность сохранения ремиссии после отмены преднизолона, у детей с ГЗ/ЧРНС, получавших иммуномодулирующую терапию, составила в среднем 4,6 месяца и колебалась от 0 до 12 месяцев. В группе детей с ЧРНС отменить преднизолон с сохранением ремиссии удавалось в среднем не более чем на 3 месяца (при этом у 3 больных отменить преднизолон не удалось вообще), тогда как в группе детей с ЧРНС сохранить ремиссию без преднизолона удавалось от 4 до 14 месяцев (в среднем 7 месяцев).

В интервале от 3 до 6 месяцев (табл. 3) ремиссия после отмены преднизолона сохранялась чуть менее чем в половине наблюдений ($q = 0,41$); в трети случаев ($q = 0,29$) ремиссия сохранялась от 6 до 12 месяцев.

Период времени, свободный от приема преднизолона в течение года в группе детей с ГЗ-вариантом течения заболевания на фоне лечения левамизолом, достоверно увеличился и составил в среднем 4,7 месяца, тогда как до назначения препарата он не превышал 1 месяца, а у 4 из 6 больных отменить преднизолон в течение года не удавалось (табл. 4). В группе детей с ЧРНС период времени, свободный от приема преднизолона, увеличился в 1,5 раза и составил в среднем 6,4 месяца

Таблица 2

Длительность ремиссии и частота рецидивов у детей с ГЗ и ЧРНС до и на фоне лечения левамизолом

Параметры		1 ГЗ/ЧРНС (n = 15)	2 ГЗНС (n = 7)	3 ЧРНС (n = 8)	p2-3
Частота рецидивов в течение года	до левамизола	3,0 ± 0,2	3,3 ± 0,3 p > 0,05	2,7 ± 0,2	p < 0,001
	на левамизоле	1,7 ± 0,3		1,0 ± 0,3	
Длительность ремиссии (мес.)	до левамизола	4,35 ± 0,6*	3,6 ± 0,5** p < 0,01	5,0 ± 1,2**	p < 0,01
	на левамизоле	8,8 ± 0,9		10,8 ± 1,1	
Длительность ремиссии после отмены преднизолона (мес.)		4,6 ± 0,9	2,0 ± 0,8	7,1 ± 1,1	<0,001
Длительность ремиссии после отмены левамизола (мес.)		1,8 ± 0,8	0,23 ± 0,2	3,3 ± 1,3	<0,05

* n = 12, ** n = 6. Из групп исключены дети, получавшие в течение года перед левамизолом иммуносупрессивную терапию.

Таблица 3

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

	Общая длительность ремиссии			Длительность ремиссии после отмены преднизолона				Длительность ремиссии после отмены левамизола			
	3–6 мес.	6–12 мес.	более 12 мес.	менее 1 мес.	1–3 мес.	3–6 мес.	6–12 мес.	более 12 мес.	менее 1 мес.	1–3 мес.	более 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

* Включены 2 детей, получавших 2 курса левамизола с перерывом между курсами более 6 месяцев.

Таблица 4

Кумулятивная доза преднизолона и период времени свободный от его приема до и на фоне терапии левамизолом

		До лечения левamisолом	Во время лечения левamisолом	p
Период времени, свободный от приема преднизолона в течение 1 года (мес.)	ГЗНС (n = 6)	0,8 ± 0,7	4,7 ± 1,2	<0,05
	ЧРНС (n = 6)	4,7 ± 0,9	6,4 ± 0,5	>0,05
Кумулятивная доза преднизолона в течение 6 месяцев в группе ГЗ/ЧРНС (n = 5) (мг/кг/мес.)		18,9 ± 4,9	14,5 ± 5,9	>0,05

(против 4,7 месяца до назначения левамизола).

Кумулятивную дозу преднизолона за период в 6 месяцев 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 кумулятивная доза преднизолона в среднем составила 18,9 мг/кг/мес., тогда как на фоне терапии левамизолом выявлена тенденция к ее снижению – 14,5 мг/кг/мес. (p > 0,1).

Ремиссия после отмены левамизола была нестойкой и в более чем половине случаев (q = 0,6) не превышала 1 месяца, более 3 месяцев после отмены препарата ремиссия сохранялась лишь у 3 больных, которые относились к группе детей с ЧРНС.

При сравнительном анализе стойкости ремиссии после отмены левамизола и после отмены иммуносупрессивной терапии, которую 6 из 15 детей получали в анамнезе, отмечалось следующее. После отмены хлорбутина ремиссия сохранялась в среднем в течение 8,4 месяца (от 0 до 24 месяцев), тогда как стойкость сохранения ремиссии после отмены левамизола сравнима с таковой после отмены ЦСА у данной группы детей, что подтверждают и предшествующие исследования А. Durkan с соавторами [9]. Так стабилизация ремиссии отмечалась только в период приема ЦСА, а при попытке снижения дозы препарата или его отмене развивались обострения.

Положительного эффекта от назначения левамизола не достигнуто у 3 детей (q = 0,18), все они имели ГЗ-вариант течения заболевания, у них не удалось снизить частоту рецидивов и отменить преднизолон. У 3 больных (q = 0,18), также с ГЗНС удалось добиться удлинения ремиссии с момента назначения препарата до 1 рецидива, снижения частоты рецидивов, отмены преднизолона с сохранением ремиссии от 3,5 до 5 месяцев (в среднем 4 месяца). Однако достигнутые положительные эффекты имели нестойкий характер. Лишь у 1 (q = 0,06) больного с ГЗНС наблюдается стойкий положительный эффект от проводимой иммуномодулирующей терапии с сохранением ремиссии по настоящее время.

В группе детей с ЧРНС у всех 8 детей (q = 0,46) отмечался положительный эффект в виде удлинения общей ремиссии с момента назначения левамизола и сохране-

ния ремиссии после отмены преднизолона, стойкое снижение частоты рецидивов в течение года.

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

Заключение

Результаты проведенного нами исследования позволяют в большей части наблюдений положительно оценить эффективность применения левамизола в лечении нефротического синдрома, связанного с первичным ГН у детей. При лечении левамизолом отмечалось удлинение общей ремиссии, увеличивалась длительность сохранения ремиссии после отмены преднизолона, достоверно снижалась частота рецидивов нефротического синдрома в группе детей с часто рецидивирующим течением заболевания. В группе детей с гормонозависимым нефротическим синдромом эффект от иммуномодулирующей терапии был кратковременным, а при выраженной гормонозависимости отсутствовал.

Литература

1. Папаян АВ, Савенкова НД. Клиническая нефрология детского возраста. СПб.: СОРИС; 1997: 310–344.
2. Фокеева ЕВ. Показатели клеточного иммунитета у детей с гормоночувствительным вариантом нефротического синдрома. М.: Вестник РГМУ 2002; 1 (22): 114.
3. Alsaram K, Grisaru S, Stephens D, Arbus G. Levamisole vs cyclophosphamide for frequently-relapsing steroid-dependent nephrotic syndrome. Clin Nephrol 2001; 56 (4): 289–294.
4. Alsbaya H.O, Kari JA. Levamisole treatment in steroid sensitive nephrotic syndrome [In Process Citation] Saudi Med J 2002; 23 (9): 1101–1104.
5. Bagga A, Sharma A, Srivastava RN. Levamisole therapy in corticosteroid-dependent nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 1997; 11 (4): 415–417.
6. Donia AF, Amer GM, Ahmed HA et al. Levamisole: adjunctive therapy in steroid dependent minimal change nephrotic children. Pediatr Nephrol 2002; 17 (5): 355–358.
7. Durkan AM, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Immunosuppressive agents in childhood nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. Kidney Int 2001; 59 (5): 1919–1927.
8. Fu LS, Chi CS. Levamisole in steroid-sensitive nephrotic syndrome children with steroid-dependency and/or frequent relapses. Taiwan China: Acta Paediatr 2000; 41 (2): 80–84.
9. Kemper MJ, 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): 239–243.
10. Ksiazek J, Krynski J. Evaluation of the efficacy of levamisole in corticosteroid-dependent nephrotic syndrome in children. Pediatr Pol 1995; 70 (12): 1037–1042.
11. Tenbrock K, Muller-Berghaus J, Fuchshuber A et al. Levamisole treatment in steroid-sensitive and steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 1998; 12 (6): 459–462.