

© Фомина С. П., Багдасарова И. В., 2010

УДК 616.61-008.6-053.2-085

С. П. ФОМИНА, И. В. БАГДАСАРОВА

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ГОРМОНОРЕЗИСТЕНТНОГО НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ: АЛКИЛИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ

S. P. FOMINA, I. V. BAGDASAROVA

IMMUNOSUPPRESSIVE TREATMENT OF STEROID RESISTANCE NEPHROTIC CHILDREN: ALKYLATING AGENTS

ГУ «Институт нефрологии АМН Украины», Киев

Ключевые слова: дети, нефротический синдром, циклофосфан, хлорбутин, эффективность, побочные эффекты.

Резюме. Терапія гормонорезистентного нефротичного синдрому (ГР НС) у дітей залишається дискусійною. В роботі представлено власний досвід ефективності застосування пульс терапії циклофосфаном (ЦФ) та хлорбутіном (ХБ) у 389 дітей з ГР НС (вік: 2,5-17 років) в 1987-2009 роках. Період спостереження після завершення програми терапії ЦФ та ХБ становив до 60 місяців. На 12 місяці катамнезу в 62,5% (ХБ) та 41,8% (ЦФ) випадків було досягнуто ремісії, яка утримувалася відповідно в 42,2% та 32,1% спостережень на момент завершення дослідження. Хронічна ниркова недостатність документована в 23,5% та 12,2% випадків відповідно, але стан 30,2% хворих, що отримували ХБ, та 51,3%, яким призначався ЦФ, на 60 місяці був не відомий. Серед побічних ефектів терапії найбільш часто зареєстровано гематологічні зміни (помірна лейкопенія, анемія), гепатотоксичність та інфекції дихальних шляхів. Результати дослідження збігаються з міжнародним досвідом застосування алкілюючих агентів при ГР НС у дітей і свідчать про достатню ефективність запропонованих протоколів лікування.

Summary. The current therapeutic approach of children with steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS) is still discussed. Here we present our experience on the effectiveness of intravenous pulse Cyclophosphamide treatment (CP) and Chlorambucil (CB) from the years 1987 to 2009 in 389 children with SRNS (age: 2,5-17 years). Follow up period after CP or CB was 60 months. The remission was observed in 62,5% (CB) and 41,8% (CP) on 12 months, but it was seen in 42,2% and 32,1% on 60 months, respectively. During follow-up period the Chronic Renal Failure was developed in 23,5% and 12,2%, respectively, but 30,2% and 51,3% cases were lost. The most often adverse effects observed were hematological changes (mild anemia, leucopenia), hepatotoxicity and respiratory tract infections. Data from this study coincide with the international experience with alkylating agents in children with SR NS and confirm the effectiveness of proposed treatment protocols.

Вступление. В структуре заболеваний органов мочевой системы наиболее сложными для лечения являются гломерулоспатии, клинически проявляющиеся нефротическим синдромом (НС). Наиболее значимой терапевтической проблемой в связи с неблагоприятным прогнозом остается гормонорезистентный вариант (ГР) НС. В настоящее время достигнут консенсус в определении самого понятия «ГР», роли гистопатологии и генетических исследований в течении заболевания, подтверждена необходимость ренопротекторной терапии с включением и-АПФ. Однако в отношении иммунотропной терапии ГР НС как у детей, так и у взрослых, единой точки зрения до сих пор не существует. Гетерогенность заболевания обуславливает

вариабельность ответа на лечение, трудно прогнозируемую даже при исключении генетических факторов и уточнении морфологического диагноза. Мировым сообществом постоянно проводится поиск новых режимов лечения этой группы пациентов, анализируется клиническая эффективность разных комбинаций иммунотропных препаратов и сроков их применения [1-9]. Целью нашей работы было проанализировать эффективность применения алкилирующих иммунодепрессантов у детей с ГР НС, лечившихся в клинике детской нефрологии ГУ «ИН АМНУ» (клиническая база – ДКБ №7 г. Киева).

Объект и методы исследования. Изучение эффективности терапии, анализ ее непосредственных и отдаленных результатов проведено у 389 пациентов с ГР НС (возраст 2,5-17 лет), наблюдавшихся в 1987-2009 годах.

Протокол лечения включал индукцию глюкокортикоидами (ГК) в течение 6 недель (1,5-2 мг/кг по преднизолону, но ≤ 50 мг/с) с последовательным назначением алкилирующих агентов в максимальной дозе в течении 8-10 недель [10]. У 315 больных был применен лейкеран/

Фомина Светлана Петровна

Тел. : (044) 529 85 25

хлорбутин (ХБ) per os, у 74 - «пульс» терапія циклофосфаном внутривенно (ЦФ). Суточна доза ХБ назначалась из расчета 0,15-0,2 мг/кг (кумулятивная доза - 8,5-10 мг/кг). Расчетная доза ЦФ составила 10-12 мг/кг на введение (≤ 1000 мг) 1 раз в 3-4 недели, на курс - три введения (кумулятивная доза - 30-36 мг/кг). После 8-10 недель максимальной дозы иммунодепрессанта все больные переводились на поддерживающую дозу ХБ (0,1 мг/кг/с), которую получали еще на протяжении 9 месяцев (кумулятивная доза 20-27 мг/кг) на фоне цикловой или альтернирующей дачи ГК. Общая длительность терапии составля-

ла 12 месяцев. Во время иммунотропной терапии и после ее завершения все пациенты получали и-АПФ на ночь (2,5-5 мг/с по берлиприлу).

Распределение в клинические группы с разными протоколами лечения зависело от сроков начала заболевания и тяжести течения НС (табл. 1). ЦФ применялся при наличии неблагоприятных а ргіогі признаков: выраженном длительно удерживающемся отеком синдроме, сопутствующей гипертензии и гематурии, нарушении функции почек (НФП) в дебюте заболевания, а, также у пациентов старших возрастных групп.

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в исследование (1)

Характеристика	Клиническая группа	
	ХБ	ЦФ «пульс»
Мальчики/девочки (n/n)	163/152	37/37
Возраст дебюта НС, годы (медиана/25 квинтили:75 квинтили)	8,0/5,0:11,0	10,0/6,8:13,0
Длительность НС на момент начала исследования, мес. (медиана/25 квинтили:75 квинтили)	6/3:15	9/3:16
Синдром (n/%)		
НС с гематурией	142/45,1	25/33,8
НС с гематурией и гипертензией	106/33,7	34/46,0
НС с гипертензией	4/1,3	2/2,7
НФП начального периода	142/45,1	52/70,3

Значительная доля гематурии/гипертензии и/или НФП (табл. 1), не характерная для классического полного НС у детей, была обусловлена особенностью деятельности клиники, концентрирующей наиболее сложные варианты гломе-

рулонефрита (ГН) из всех регионов Украины. Кроме того, большинство пациентов поступило в клинику с отсутствием эффекта от стероидной и цитостатической терапии на предыдущих этапах наблюдения (табл. 2).

Таблица 2

Характеристика больных, включенных в исследование (2)

Характеристика	Клиническая группа	
	ХБ	ЦФ «пульс»
Предшествовавшая иммунотропная терапия (n/%)		
монотерапия ГК	282/89,5	61/82,4
ГК в сочетании с ХБ	266/84,4	52/70,2
ГК в сочетании с ЦФ	10/3,2	5/6,7
ГК в сочетании с циклоспорином А	6/1,9	3/4,1
ГК в сочетании с циклоспорином А	-	1/1,4
Нефробиопсия (n/%)	61/19,4	19/25,7
МзПГН (n)	22	9
ФСГС (n)	15	2
болезнь минимальных изменений (n)	3	1
мембранопролиферативный ГН (n)	11	3
фибропластический ГН (n)	10	4

При гистологическом исследовании (нефробиопсия была проведена только у части пациентов) выявлено преобладание мезангио-пролиферативного ГН (МзПГН), фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС) и мембранопролиферативного ГН (табл. 2).

Клинико-лабораторный мониторинг больного после завершения иммунотропной терапии фиксировано проводился через 12, 36 и 60 месяцев. Ответ на лечение классифицировался как: полная ремиссия (ПР) – отсутствие протеинурии и отеков, восстановление биохими-

ческих показателей; частичная ремиссия (ЧР) – отсутствие отеков и улучшение биохимических показателей, протеинурии не нефротического уровня <2 г/сутки; торпидное течение (ТТ) – сохранение активности НС. Развитие хронической почечной недостаточности (ХПН) документировано при сохранении НФП более 3 месяцев и снижении клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м². Стойкая креатининемия >300 мкмоль/л и скорость клубочковой фильтрации <20 мл/мин/1,73 м² свидетельствовали о терминальной стадии ХПН.

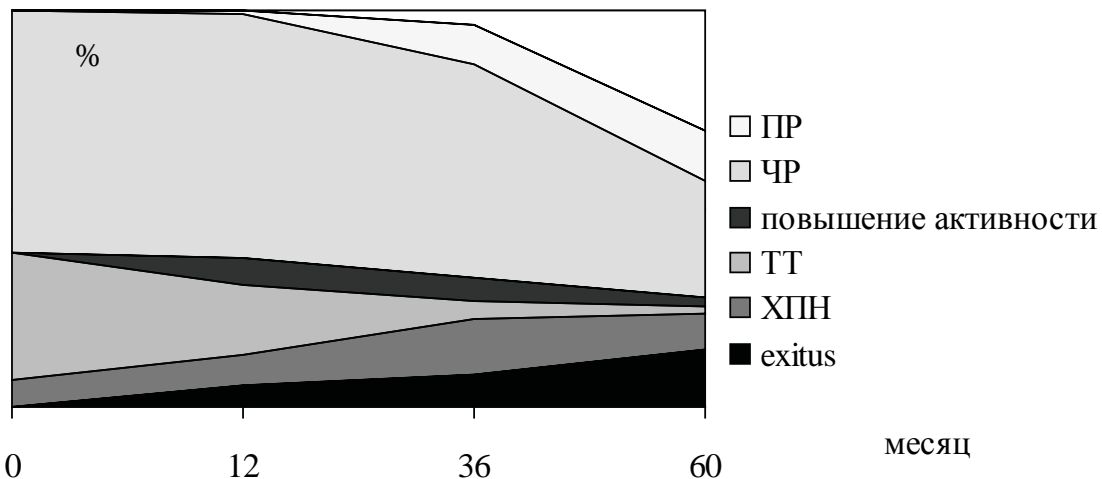
Помимо изучения эффективности в выделенных клинических группах был проведен анализ побочных эффектов терапии (изучены истории болезни 136 детей, получавших ХБ, и 61 – ЦФ).

Полученные данные обработаны с использованием методов вариационной статистики и непараметрических статистических подходов (SigmaPlot 2000, SPSS Statistics 17.0). Различия в результатах считались статистически достоверными при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Ретроспективное когортное исследование эффективности использования ХБ и ЦФ у ГР пациентов с НС проводилось, как указано выше, не в равноценных группах – ЦФ назначался в старшем возрасте, при большей длительности заболевания и при наличии более тяжелой клинической картины – гипертензии и НФП (табл. 1). Перед началом терапии у всех больных была отмечена

высокая степень активности НС по клинико-лабораторным показателям (отеки разной степени, гипоальбуминемия <25 г/л, гиперхолестеринемия >6,5 ммоль/л, протеинурия >3г/с, а для младшей возрастной группы – >1 г/м²).

При применении протокола ХБ к моменту завершения терапии (точка наблюдения «0») ремиссия была достигнута в 60,9% случаев (рис. 1). Уже на этом этапе в 6,7% наблюдений развилась ХПН, у остальных пациентов (32,4%) сохранялась активность НС без признаков прогрессирования патологического процесса в почках. Через 12 и 36 месяцев группа детей с ремиссией заболевания незначительно увеличилась за счет наступления позднего эффекта иммуноотропной терапии и проведения ренопротекторных мероприятий, причем в 9,8% случаев достигнута ПР. У больных с отсутствием первичного положительного эффекта после отмены иммуноотропных препаратов заболевание продолжало прогрессировать. В ряде наблюдений активность НС по клинико-лабораторным данным возросла, и пациенты прошли повторный курс терапии. В целом эффективность ГК и ХБ была «очерчена» уже к моменту завершения терапии (в точке «0») (рис. 1). Оценка отдаленных результатов лечения была проведена не в полном объеме, так как часть больных не обследовались в клинике на 36 и 60 месяца наблюдения (с возможным диапазоном причин от летального исхода до клинического выздоровления) или не достигли указанных сроков.

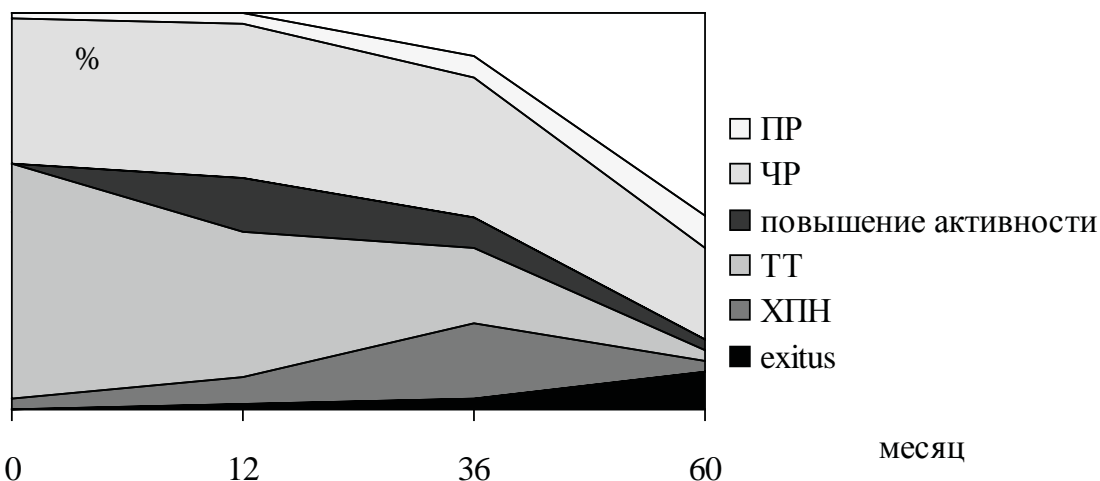


	Месяц наблюдения после отмены терапии			
	0	12	36	60
ПР	-	3/1,0	31/9,8	40/12,7
ЧР	192/60,9	194/61,5	170/53,9	93/29,5
ТТ	102/32,4	55/17,5	15/4,8	6/1,9
ХПН	21/6,7	25/7,9	43/13,7	28/8,9
повышение активности НС	-	21/6,7	18/5,7	7/2,2
exitus	-	17/5,4	26/8,3	46/14,6

Рис. 1. Результаты терапии ГР НС у детей, получавших ХБ
(n/%, “потеря” на 36 месяце – 12/3,8%, 60 месяце – 95/30,2%)

Аналогичная закономерность в эффективности терапии отмечена и при использовании ЦФ (рис. 2) - группы с благоприятным или неблагоприятным результатом терапии сформировались в целом уже на момент отмены иммунотропных препаратов (точке «0»), со смещением процентных соотношений в сторону снижения

доли пациентов с ремиссией до 37,9% за счет особенностей первичного распределения. Большая доля «потери» наблюдений на 36 и 60 месяцах при терапии ЦФ была связана с более активным применением данного протокола в последние годы и отсутствием необходимого срока катамнеза.



	Месяц наблюдения после отмены терапии			
	0	12	36	60
ПР	1/1,4	2/2,7	4/5,4	6/8,1
ЧР	27/36,5	29/39,1	26/35,1	17/23,0
ТТ	44/59,4	27/36,5	14/18,9	2/2,7
ХПН	2/2,7	5/6,8	14/18,9	2/2,7
повышение активности НС	-	10/13,5	6/8,1	2/2,7
Exitus	-	1/1,4	2/2,7	7/9,5

Рис. 2 – Результаты терапии ГР НС у детей, получавших ЦФ (n/%, “потеря” на 36 месяце – 8/10,8%, 60 месяце – 38/51,3%)

В целом эффективность обоих режимов лечения была сопоставима, несмотря на то, что ЦФ использовался у больных с более неблагоприятным течением НС. Сравнительный анализ

побочных действий и осложнений иммунотропной терапии у ГР пациентов показал увеличение неблагоприятных эффектов при назначении ЦФ (табл. 3).

Таблица 3

Неблагоприятные эффекты, зарегистрированные на фоне терапии ХБ и ЦФ (n/%)

Побочные эффекты	Клиническая группа	
	хб, n=136	цф, n=61
Гематологические нарушения		
лейкопения (2,4-3,1x10 ⁹ /л)	56/41,2	29/47,5
анемия (Hb 98-112 г/л)	43/31,6	24/39,3
тромбоцитопения (135-150x10 ⁹ /л)	15/11,0	4/6,6
Угнетение иммунной системы и инфекционные осложнения		
обострение хронического тонзиллита/аденоидита	56/41,2	25/41,0
рецидивирующие ОРВИ	23/16,9	20*/32,8
бронхит/пневмония	12/8,8	14*/23,0
гнойные заболевания кожи и клетчатки	16/11,8	5/8,2
инфекция мочевыводящих путей	13/9,6	4/6,6
репликация HBV инфекции	28/20,6	10/16,4
herpes zoster	11/8,1	5/8,2

Побочные эффекты	Продолжение табл.3	
	Клиническая группа	
	хб, n=136	цф, n=61
Нарушения со стороны пищеварительного тракта		
интестинальный синдром	7/5,1	10*/16,4
эрозии слизистой	3/2,2	3/4,9
синдром цитолиза (АлТ<5норма)	26/19,1	14/23,0
токсический гепатит	14/10,3	4/6,6
Поредение волос	2/1,5	7*/11,5
Задержка роста	8/5,9	4/6,6

Примечание. *p<0,05

Наиболее часто были диагностированы различные варианты угнетения костномозгового кроветворения без значимых отличий в зависимости от типа иммунодепрессанта (с незначительным превалированием контролируемой анемии и лейкопении на фоне ЦФ, тромбоцитопении - на ХБ). Также часто отмечена активация хронической инфекции носоглотки в обеих группах. При использовании ХБ реже документированы заболевания верхних и нижних дыхательных путей, интестинальный синдром (учащение и разжижение стула), синдром цитолиза, но чаще - инфекция кожи и клетчатки, инфекция мочевых путей, активация HBV, токсический гепатит. В единичных случаях наблюдалось поредение волос, в отдаленные сроки - задержка роста. длительность исследования не исключала и возможности азоспермии, так как некоторые исследователи отмечают развитие гонадотоксического эффекта уже при достижении дозы 200 мг/кг по ЦФ или 8 мг/кг по ХБ [10].

Эффективность алкилирующих агентов при НС активно изучалась в 80-90 годы XX века. Эти препараты остаются актуальными сегодня в качестве терапевтической опции при гормонозависимом или часторецидивирующем НС [3]. Однако, при ГР, когда необходимо пролонгированное лечение, приводящее к значительной кумуляцией препаратов и росту риска токсичности, использование ХБ и ЦФ все чаще рассматривается с исторической точки зрения, а на первый план выходят иммунодепрессанты селективного действия. В то же время большинство исследований свидетельствуют, что включение ЦФ в протокол терапии ГР НС у детей приводит к ремиссии на 6 месяце наблюдения в 39,1-100% случаев [12-17]. Для уменьшения токсичности препаратов, в частности - редукции дозы ЦФ, в мировой практике используется схожий с нашим режим «пульс»-терапии (разовое внутривенное введением препарата в дозе 500-750 мг/м² 1 раз в месяц №6, суммарная доза - 3000-4500 мг/м² или 100-200 мг/кг) в сочетании с ГК в альтернирующем режиме. Средняя длительность ответа (улучшение клинико-лабораторных показателей в случае эффективности препарата) составляет 2-3 месяца [18].

В отношении эффективности ХБ при ГР НС количество публикаций в специальной литературе более лимитировано. Есть сообщение о достижении ремиссии у детей в 97,3% при применении препарата в дозе 0,2 мг/кг 6 месяцев (кумулятивная доза 36 мг/кг) [19]. В более раннем контролируемом исследовании, проведенном у взрослых, отмечено, что ХБ в кумулятивной дозе 13,5 мг/кг за 6 месяцев (применение препарата в 2, 4, 6 месяцы) имеет преимущество перед ЦФ в традиционном режиме (1 раз в месяц) для сохранения азотовыделительной функции почек [20].

В условиях распространения мультирезистентности НС эти результаты обнадеживают. Однако мультицентрированное рандомизированное контролируемое исследование, проведенное недавно APN, показало, что к 3 месяцу лечения ЦФ у ГР пациентов ремиссии достигается только в 5,9% наблюдений, а к 6-му - в 17,7% [21].

Противоречивость данных в упомянутых публикациях связаны с ограниченным количеством пациентов в исследованиях (стандартно - от 5 до 17 человек) и лимитированным сроком наблюдения. Кроме того, группы часто неоднородны морфологически, а вопрос о предпочтительности назначения алкилирующих агентов при различных гистологических субстратах ГР НС до сих пор не решен. Известно, что ЦФ эффективен при болезни минимальных изменений (82-100% ремиссии), МзПГН (до 67%), оптимистичные результаты получены при мембрано-пролиферативном ГН (97,3-100%) [18, 19, 22]. В силу большей гистологической вариабельности ФСГС диапазон ответа на алкилирующие ЦС - от ремиссии в 39-48% случаях до полного отсутствия эффекта [12, 17, 18, 23, 24]. Значительную роль в различии исходов НС играет и клиническая неоднородность групп. Алкилирующие агенты имеют больший шанс на успех в случае вторичной ГР (т.е. возникшей у больных с ранее диагностированной гормоночувствительностью), чем при первичной [15].

Исходные протоколы лечения ГР НС у детей с применением алкилирующих агентов в Украине были разработаны в начале 80-х годов [25]. С тех пор особых изменений режима назна-

чения ХБ не произошло, а программа ЦФ преперпела значительную модернизацию с переходом от преимущественно внутримышечного пути введения на внутривенный [10]. Однако, в отличие от международных рекомендаций, применение ЦФ внутривенно мы ограничиваем сроком в 2-3 месяца, продлевая иммуноотропную терапию за счет поддерживающей дозы ХБ. Такой режим был выработан эмпирическим путем для ограничения краткосрочных реакций цитотоксического типа от одномоментного введения высокой дозы препарата и в связи с отсутствием возможности регулярного мониторинга токсических эффектов в клиниках по месту проживания пациентов.

Пролонгирование применения препаратов иммуноотропного действия приводит к возрастанию их кумулятивной дозы. Возможность побочного действия алкилирующих агентов, наряду с разноречивостью данных по их эффективности, является главной причиной уменьшения их терапевтической значимости в мировой практике. На фоне пролонгированного приема ЦФ и ХБ при ГР НС значительно выше риск инфекционных осложнений, в том числе - системных [13, 17, 18, 20]. ЦФ внутривенно в пульсовой дозе ассоциируется с рвотой, геморрагическим циститом, алопецией [14, 15]. В отдаленном периоде возможны задержка роста, азоспермия [12, 17]. Зафиксированные нами в процессе терапии и при последующем наблюдении токсическое действие препаратов и осложнения были обратимы и имели контролируемый характер. Применение ХБ ассоциировалось только с несколько большей частотой пиодермий и токсического гепатита, лучше переносилось больными, чем ЦФ. Режим «пульс»-терапии ЦФ с переходом на поддерживающую дозу ХБ, предложенный нами, позволил минимизировать неблагоприятное действие препаратов в сравнении с данными других исследователей. Однако, учитывая общую длительность заболевания, количество предшествовавших курсов лечения различными группами препаратов, объяснить неблагоприятные эффекты только назначением ЦФ или ХБ нельзя. Неоспоримо также влияние преморбидного фона, самого патологического процесса в почках на другие органы и системы организма (нарушения в их функционировании может регистрироваться в качестве токсического действия препарата).

ВЫВОДЫ

Несмотря на риск побочных эффектов от применения алкилирующих агентов у детей с ГР НС, развитие стойкой ремиссии в значительном числе наблюдений перед отменой препаратов подтверждает целесообразность использования ХБ и ЦФ. Представленные нами данные

оставляют надежду, что после проведения серии контролируемых исследований для уточнения эффективности алкилирующих препаратов и возможности формирования благоприятного исхода заболевания спектр показаний к их назначению при ГР НС вновь расширится.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Mekahli D.* Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome: a multicenter study [Электронный ресурс] / D. Mekahli, A. Liutkus, B. Ranchin [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2009. – Режим доступа к журн.: DOI 10.1007/s00467-009-1138-5.
2. *Otukesh H.* Management and outcome of steroid-resistant nephrotic syndrome in children / H. Otukesh, S. Otukesh, M. Mojtahezadeh [et al.] // *IJKD.* – 2009. – V. 3 (4). – P. 210-217.
3. *Hodson E. M.* Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children [Электронный ресурс] / E. M. Hodson, N. S. Willis, J. C. Craig // *Cochrane Database Syst. Rev.* (1): CD002290. – 2008. – Режим доступа к журн.: DOI 10.1002/14651858.CD002290.pub3.
4. *Hodson E. M.* Therapies for steroid-resistant nephrotic syndrome / E. M. Hodson, J. C. Craig // *Pediatr. Nephrol.* – 2008. – V. 23. – P. 1391–1394.
5. *Coppo R.* Non-steroidal and non-cytotoxic therapies for nephrotic syndrome [Электронный ресурс] / R. Coppo // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. – P. 1-3. – Режим доступа к журн.: DOI 10.1093/ndt/gfn211.
6. *Del Rio M.* Evaluation and management of steroid-unresponsive nephrotic syndrome / M. Del Rio, F. Kaskel // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2008. – V. 20. – P. 151–156.
7. *Ehrich J. H. H.* Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis: overdiagnosed and undertreated / J. H. H. Ehrich, C. Geerlings, M. Zivicnjak [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2007. – V. 22. – P. 2183–2193.
8. *Hodson E. M.* Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children [Электронный ресурс] / E. M. Hodson, D. Nabashy, J. C. Craig // *Cochrane Database Syst. Rev.* (2): CD003594. – 2006. – Режим доступа к журн.: DOI 10.1002/14651858.CD003594.pub3.
9. *Цыгин А. Н.* Нефротический синдром / А. Н. Цыгин, О. В. Комарова, Т. В. Сергеева [и др.] // Клинические рекомендации по педиатрии. Под ред. А. А. Баранова. – М.: Геотар-Медиас, 2005. – С. 107-128.
10. *Багдасарова И. В.* Диагностика и лечение нефротического синдрома у детей / И. В. Багдасарова, С. П. Фомина // Современная педиатрия. – 2005. – № 1 (6). – С. 154-158.

11. *Chiu M.* Management strategy for idiopathic nephrotic syndrome in children / M. Chiu // *J. Cent. South Univ.* – 2008. - V. 33 (1). – P. 1-7.
12. *Sozeri B.* The long-term results of pediatric patients with primary focal and segmental glomerulosclerosis / B. Sozeri, S. Mir, F. Mutlubas, S. Sen // *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* – 2010. - V. 21 (1). – P. 87-92.
13. *Peña A.* Steroid-resistant nephrotic syndrome: long-term evolution after sequential therapy. A single-center report on their positive experience with sequential therapy in MCD and FSGS adds support for the use of a modified Mendoza/Tune protocol in SRNS / A. Peña, J. Bravo, M. Melgosa [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2007. – V. 22. – P. 1875–1880.
14. *Mantan M.* Efficacy of intravenous pulse cyclophosphamide treatment versus combination of intravenous dexamethasone and oral cyclophosphamide treatment in steroid-resistant nephrotic syndrome / M. Mantan, C. S. Sriram, P. Hari [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2008. - V. 23. – P. 1495-1502.
15. *Bajpai A.* Intravenous cyclophosphamide in steroid-resistant nephrotic syndrome / A. Bajpai, A. Bagga, P. Hari [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2003. – V. 18. – P. 351–356.
16. *Rennert W.P.* Pulse cyclophosphamide for steroid-resistant focal and segmental glomerulosclerosis / W. P. Rennert, V. K. Kala, D. Jacobs [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 1999. - V. 13. – P. 113–116.
17. *Tune B.M.* Intravenous methylprednisolone and oral alkylating agent therapy of prednisone-resistant pediatric focal segmental glomerulosclerosis: a long-term follow-up / B. M. Tune, R. Kirpekar, R. K. Sibley [et al.] // *Clin. Nephrol.* – 1995. – V. 43. – P. 84–88.
18. *Nammalwar B.R.* Steroid resistant nephrotic syndrome: Is sustained remission attainable? / B. R. Nammalwar, M. Vijayakumar, N. Prahlad, D. V. Jain // *Indian Pediatr.* – 2006. – V. 43. - P. 39–43.
19. *Idasiak-Piechocka I.* Efficacy and Safety of Low-Dose Chlorambucil in Nephrotic Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy / I. Idasiak-Piechocka, A. Oko, K. Lochyńska-Bielecka, B. Skrobańska // *Kidney Blood Press. Res.* – 2009. - V. 32 (4). – P. 263-267.
20. *Reichert L. J. M.* Preserving Renal Function in Patients with Membranous Nephropathy: Daily Oral Chlorambucil Compared with Intermittent Monthly Pulses of Cyclophosphamide / L. J. M. Reichert, F. T. M. Huysmans, K. Assmann [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1994. - V. 121. – P. 328-333.
21. *Plank C.* Cyclosporin A is superior to cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome - a randomized controlled multicentre trial by the Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie / C. Plank, V. Kalb, B. Hinkes [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2008. - V. 23. – P. 1483-1493.
22. *Faedda R.* Immunosuppressive treatment of membranoproliferative glomerulonephritis / R. Faedda, A. Satta, F. Tanda [et al.] // *Nephron.* – 1994. - V. 67. - P. 59-65.
23. *Tarshish P.* Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children / P. Tarshish, J. N. Tobin, J. Bernstein, C. M. J. Edelmann // *Pediatr. Nephrol.* – 1996. – V. 10. – P. 590-593.
24. *Geary D.F.* Response to cyclophosphamide in steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis: a reappraisal / D. F. Geary, M. Farine, P. Thorner, R. Baumal // *Clin. Nephrol.* – 1984. – V. 22. – P. 109-113.
25. Иммунодепрессивная терапия гломеруло-нефрита у детей: метод. рекомендации / сост. И. Г. Ситницкая, И. В. Багдасарова ; Министерство здравоохранения УССР. – Киев, 1981. – 21 с. – 500 обр.

Надійшла до редакції 21.01.2010

Прийнята до друку 22.01.2010