© А.М.Есаян, 1997
УДК 616.61-002-02:616.5-002.525.2.001

А.М.Есаян

ВОЛЧАНОЧНЫЙ НЕФРИТ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

LUPUS NEPHRITIS: MODERN APPROACHES TO TREATMENT

Научно-исследовательский институт нефрологии
Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

Ключевые слова: волчаночный нефрит, классификация, лечение.
Key words: lupus nephritis, classification, treatment.

Системная красная волчанка (СКВ) — это симптомокомплекс, поражающий многие системы и органы и характеризующийся образованием аутоантител и иммунных комплексов. Антинуклеарные антитела (АНА) являются наиболее известными среди них, и именно обнаружение АНА является наиболее существенным подтверждением диагноза (редко встречаются и АНА-негативные случаи с достоверно установленной СКВ).

Хотя некоторые изменения в почечных биоптатах отмечаются почти у всех больных с СКВ, клинические проявления поражения почек возникают у 60 % и серьезные — у примерно 30% пациентов с данным заболеванием [26]. Почечная недостаточность была и остается одной из основных причин смерти больных [6, 46].

J.C. Nossent и соавт. [39] провели проспективное наблюдение за 110 пациентами с СКВ, у 35% из которых развился волчаночный нефрит. При отсутствии признаков вовлечения в процесс почек 10-летняя выживаемость составила 93%. Клинические проявления нефрита возникали, как правило, в течение первых 3 лет от начала заболевания и сопровождались снижением выживаемости (10-летняя выживаемость 62%). Наибольшая летальность отмечена среди лиц мужского пола старше 25 лет и у женщин моложе 25 лет. При этом скорость прогрессирования почечной недостаточности в этих группах была примерно равной.

Спектр патологических изменений в почках может варьировать от асимптоматической мезангиальной пролиферации до агрессивного диффузного мембранопролиферативного гломерулонефрита, приводящего к почечной недостаточности [25]. Морфологические изменения в почках при волчаночном нефрите сопровождаются протеинурией, микрогематурией, лейкоцитурией, появлением цилиндров и, нередко, азотемией. Для волчаночного нефрита характерны снижение уровня комплемента [27] и повышение уровня антител к так называемым dsDNA (anti-double stranded DNA) [26].

Клинические проявления волчаночного нефрита неплохо согласуются с гистологическими изменениями почечной ткани, и некоторые авторы считают, что рутинное использование нефробиопсий излишне [46]. Все же, по мнению большинства исследователей, корреляции эти не настолько прочны, чтобы отказаться от использования нефробиопсии. Последняя особенно важна для правильного подбора терапии [5].

В настоящее время принято классифицировать изменения в почечных биоптатах при волчаночном нефрите согласно критериям Всемирной организации здравоохранения [25], в несколько упрощенном виде представленным в таблице [24].

Нормальные клубочки (класс I ВОЗ). Клубочки при световой микроскопии нормальные, иммунофлюоресцентное свечение может отсутствовать или же имеются отложения С3 и различных иммуноглобулинов. При электронной микроскопии возможно отсутствие изменений или наличие мезангиальных депозитов. Наблюдать описанную картину редко удается, так как пациенты с такими гистологическими изменениями имеют минимальные клинические проявления вовлечения почек и обычно биопсию почки им не производят.

Мезангиальный гломерулонефрит (класс II ВОЗ). Характеризуется мезангиальными депозитами иммуноглобулинов с минимальной (класс IIA) или выраженной (класс IIB) пролиферацией мезангиальных клеток и матрикса. Электронно-плотные депозиты присутствуют в области мезангия и могут распространяться на мембраны капилляров. Пациенты имеют обычно только умеренную протеинурию (меньше 1 г/сут) и гематурию. Нефротический синдром и азотемия не характерны для этого класса волчаночного нефрита.

Фокальный пролиферативный гломерулонефрит (класс III ВОЗ). Этот вариант характеризуется сегментарными участками клеточной пролиферации в менее чем 50 % полученных клубочков. Иммуноглобулины и комплемент присутствуют вдоль всех капилляров и обычно также значительно представлены в мезангиуме. Электронно-плотные депозиты имеются в субэпителиальных областях некоторых периферических капиллярных петель и во всех мезангиальных пространствах. Изменения в моче всегда имеют место: как правило, отмечаются умеренная эритроцитурия, суточная протеинурия — от 0,5 до 2 г. Наблюдается некоторое снижение клубочковой фильтрации — 60—80 мл/мин. Нефротический синдром и почечная недостаточность развиваются крайне редко, и появление их обычно свидетельствует о трансформации процесса в диффузную пролиферативную форму заболевания. При правильном подборе базовой терапии СКВ течение фокального пролиферативного гломерулонефрита достаточно благоприятное.

Диффузный пролиферативный гломерулонефрит (класс IV ВОЗ) характеризуется пролиферативными изменениями в более чем 50% клубочков с более выраженными гистологическими повреждениями. Наблюдаются участки некроза, значительно утолщенные базальные мембраны, дающие картину «медных проволок», и клеточные полулуния. Значительные отложения иммуноглобулинов и комплемента выявляются в мезангии и вдоль капилляров клубочков при иммунофлюоресцентной микроскопии. Фибриновые отложения также часто имеют место, особенно в сочетании с клеточными полулуниями. При электронной микроскопии обнаруживаются электронно-плотные депозиты в субэндотелиальном пространстве и в мезангиуме с субэпителиальными отложениями или без них.

Клинико-функциональные проявления зависят от выраженности морфологических повреждений и включают снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), иногда до олигурической почечной недостаточности, выраженную эритроцитурию, цилиндрурию и протеинурию до 10 г/сут и выше. Однако в некоторых случаях столь значительных нарушений функционального состояния почек может и не быть.

Прогноз для пациентов с диффузным пролиферативным гломерулонефритом значительно хуже, чем при других гистологических формах. В прошлом 5-летняя выживаемость колебалась между 25 и 50% По последним данным, 5-летняя выживаемость составляет от 75 до 80% [26], по-видимому, главным образом за счет возросших возможностей более совершенной диализной техники и трансплантации почек, более взвешенного и целенаправленного применения кортикостероидов и цитотоксических агентов и лучшей диагностики и лечения присоединившейся инфекции. Почечная недостаточность остается наибольшей проблемой у пациентов с данным заболеванием. Хотя многие больные хорошо поддаются терапии, есть также немало пациентов, у которых неуклонно прогрессирует почечная недостаточность, несмотря на упорную продолжительную и агрессивную терапию.

Мембранозная нефропатия (класс V ВОЗ). Клинические и патологические изменения при данной форме волчаночного нефрита имеют значительное сходство с проявлениями идиопатической мембранозной нефропатии. Гистологически нет видимой пролиферации клеток клубочков, но заметны скопления иммуноглобулинов между стенкой капилляров и ножковыми отростками эпителиальных клеток. Нефротический синдром часто имеет место и, хотя почечная недостаточность прогрессирует медленно, в итоге развивается у большинства пациентов. Сочетание с другими классами часто встречается, как это видно в классификации ВОЗ (см. таблицу). Если субэпителиальные отложения иммуноглобулинов сочетаются с клеточной пролиферацией, говорят о пролиферативном типе клубочковых повреждений, что требует более настойчивого лечения. Важно отметить, что

Классификация ВОЗ волчаночного нефрита

Класс	Световая микроскопия	Депозиты
I	Норма	Нет
II	Мезангиальный:	Мезангиальные ± субэндотелиальные
A	мягкий	
B	умеренный	
III	Фокальный пролиферативный:	Мезангиальные, субэндотелиальные ± субэпителиальные
A	чистый	
B	пролиферация и склероз	
C	склероз	
IV	Диффузный пролиферативный	Мезангиальные, субэндотелиальные ± субэпителиальные
V	Мембранозный:	Субэпителиальные
A	чистый	
B	с классом II	Субэпителиальные + мезангиальные
C	с классом III	Субэпителиальные + мезангиальные и субэндотелиальные
D	с классом IV	Субэпителиальные + мезангиальные и субэндотелиальные
VI	Прогрессирующее склерозирование	Нет или варабельно

почти у половины больных с мембранозной нефропатией содержание АНА может быть нормальным, поэтому данный диагноз возможно уточнить только с помощью почечной биопсии. Многие больные с наличием только субэпителиальных отложений остаются сохранными достаточно длительное время, нуждаясь лишь в базовой терапии СКВ (малые дозы глюкокортикоидов). Однако в случае развития нефротического синдрома или снижения функции почек возникает необходимость в усилении терапии.

Клубочковый склероз (класс VI ВОЗ). В некоторых биоптатах выявляются преимущественно склеротические изменения в клубочках, подобные идиопатическому фокальному склерозу. В настоящее время нет полной ясности, является ли склероз изначальным проявлением заболевания у определенной части больных или же это результат предшествующих воспалительных изменений. Так же как и при других нефропатиях, склеротические изменения возникают в поздних стадиях всех гистологическх типов, сопровождающихся прогрессированием процесса.

Существенно отметить, что примерно в 30% случаев возможно перекрытие и/или трансформация одной морфологической формы в другую [5]. Наиболее часто происходит трансформация мезангиального гломерулонефрита и фокального пролиферативного гломерулонефрита в диффузный пролиферативный гломерулонефрит и всех этих форм — в мембранозную нефропатию. Трансформация в обратном направлении также возможна. Например, фокальный пролиферативный гломерулонефрит, леченный глюкокортикоидами, может трансформироваться в мембранозную нефропатию с развитием нефротического синдрома у больного. Повторная биопсия в случае успешного лечения диффузного пролиферативного гломерулонефрита может обнаружить всего лишь мезангиальные изменения клубочков. Следовательно, степень воспалительных изменений и распределения иммуноглобулинов в клубочках может изменяться, вероятно, вследствие успешной патогенетической терапии. Вот почему биопсия почек (в некоторых случаях и повторная) так необходима при данном заболевании.

Прежде чем перейти к вопросам лечения волчаночного нефрита, необходимо остановиться еще на одном аспекте диагностической нефробиопсии — так называемом индексе хронизации (ИХр), как методе полуколичественной оценки степени перманентных повреждений почек (индекс активности — показатель выраженности воспалительных изменений оказался не столь информативным, и останавливаться на нем в данном обзоре мы не будем) [46].

Степень специфических гистологических изменений, таких как склерозирование клубочков (1), фиброзные полулуния (2), атрофия канальцев (3) и фиброз интерстиция (4), выражается в баллах (0 — отсутствие, 1 — умеренные, 2 — средней степени, 3 — выраженные). Таким образом, максимальное значение ИХр может быть равно 12 (3 × 4). ИХр более 1 уже считается значимым. Если ИХр более 1, а функция почек не нарушена (клиренс креатинина больше 70 мл/мин), необходимо уточнить, достаточна ли доза глюкокортикоидов, получаемых пациентом. Сочетание наличия клеточных полулуний (выраженная активность) и высокого ИХр является крайне неблагоприятным прогностическим показателем.

Оптимальная схема лечения больных с СКВ активно обсуждается ревматологами и нефрологами, однако не вызывает сомнений тот факт, что основными препаратами в терапии заболевания при выраженной активности волчаночного нефрита являются глюкокортикоиды и цитостатики. Обсуждаются лишь различные схемы назначения данных препаратов [8].

Кортикостероиды были первыми препаратами выбора, однако они часто оказываются неэффективными при тяжелых формах СКВ, вызывая одновременно ряд инфекционных и других, более поздних, осложнений [43, 47].

В дальнейшем было показано, что присоединение к терапии цитостатиков эффективнее контролирует процесс прогрессирования волчаночного нефрита, нежели применение только глюкокортикоидов [13, 17, 42, 44].

Анализ более 400 работ, опубликованных с 1990 по 1995 г. для оценки успехов и противоречий в диагностике и терапии СКВ, проведенный D.T.Boumpas и соавт. [10], показал, что применение пульс-терапии циклофосфаном эффективнее предотвращает развитие нарушений функции почек по сравнению с пульс-терапией метилпреднизолоном с последующим 6-месячным пероральным приемом глюкокортикоидов. Кроме того, пульс-терапия циклофосфамидом ежеквартально существенно уменьшает вероятность повторных обострений. Однако оптимальные продолжительность и интенсивность цитотоксической терапии остаются не вполне определенными.

V.K.Bansal и соавт. [8] провели мета-анализ (сравнение результатов лечения пациентов с определенными критериями включения/исключения по суммарным данным нескольких исследований) с целью уточнения эффективности различных схем терапии волчаночного нефрита. По системе MEDLINE (ключевые слова: волчаночный нефрит, клинические испытания, проспективные исследования) проводился полный

поиск публикаций, посвященных лечению волчаночного нефрита с 1970 по 1995 г. Сравнивались результаты лечения по частоте развития ХПН и летальности в 19 нефрологических центрах (n = 440) в следующих группах: 1) только преднизолон per os; 2) азатиоприн с преднизолоном или без него; 3) азатиоприн и циклофосфамид per os с преднизолоном; 4) циклофосфамид внутривенно с преднизолоном. Результаты мета-анализа показали, что иммуносупрессивная терапия в сочетании с глюкокортикоидами предпочтительнее, чем только преднизолон per os, так как в первом варианте меньше вероятность развития ХПН и ниже летальность. Авторы полагают, что снижение летальности обусловлено, в том числе, и уменьшением суммарной дозы преднизолона, принимаемого больными за весь период заболевания и/или протективным действием цитостатиков в отношении побочных эффектов преднизолона. Второе: нет преимуществ в эффективности одного цитостатика по сравнению с другим. Третье: внутривенные инфузии циклофосфамида не имели преимуществ перед пероральным с позиций подавления активности нефрита и выживаемости, хотя в первом случае значительно меньше отмечалось побочных эффектов.

Значительный положительный опыт применения пульс-терапии циклофосфаном накоплен и в клинике проф. И.Е.Тареевой [42].

Большинство детских нефрологов также придерживаются мнения о необходимости подключения цитостатиков при тяжелых клинико-морфологических проявлениях волчаночного нефрита [28, 38]. Причем предпочтительнее применение болюсной терапии циклофосфаном [28, 49] в связи с меньшей частотой осложнений.

D.C.Yan и соавт. [49] критериями для начала интермиттирующей пульс-терапии циклофосфаном считают: 1) выявление при нефробиопсии пролиферативного гломерулонефрита (класс IV ВОЗ); 2) нефротический синдром, рефрактерный к высоким дозам стероидной терапии и 3) тяжелые побочные эффекты стероидной терапии. Циклофосфамид вводили внутривенно капельно 1 раз в месяц в течение первых 6 мес и с интервалом в 2—3 мес в последующие 2 года. При этом среднее количество вливаний на одного пациента составило 6,5±0,5. Начальная доза циклофосфамида составляла 0,5 г/м^2 и затем постепенно повышалась до 1,0 г/м^2 при ежемесячном повышении дозы на 0,25 г/м^2. После 6 мес лечения отмечалось значительное улучшение клинико-лабораторных показателей, в том числе и клиренса креатинина почти вдвое — с (44,7±5,7) до (81,9±2,7) мл/мин.

При своевременном подключении цитостатической терапии удается значительно улучшить прогноз заболевания, добиться стабилизации функционального состояния почек [9, 19, 42, 44]. Интересно, что более ранние исследования не вызывали столь однозначного оптимизма в отношении цитостатиков [17]. Токсичность этих препаратов хорошо известна и зависит от дозы и продолжительности применения [16]. Осложнения при применении цитостатиков возникают вследствие их иммуносупрессивного (предрасположенность к инфекциям) и/или фармакологического (геморрагический цистит, рак мочевого пузыря и фиброз при применении алкилирующих агентов) действий.

В настоящее время предпочтение отдается внутривенной пульс-терапии циклофосфамидом, которая, позволяя добиваться хорошего терапевтического эффекта, вызывает значительно меньше побочных явлений. В частности, при таком режиме наблюдается значительно меньше осложнений со стороны мочевого пузыря. Это обусловлено небольшой продолжительностью контакта токсичных метаболитов со слизистой оболочкой при каждой инфузии (всего 36 ч) и значительно меньшей общей курсовой дозой препарата. Простые арифметические расчеты показывают, что в течение года пациент получает более 24—30 г препарата per os, в то время как общая доза пульсовой терапии составит менее 15 г. Далее, при обычных дозах циклофосфамида (0,5—2,0 г/м^2) наименьшие значения лейкопении — (2,0—3,0) · 10^5/л — отмечаются на 8—12-й день от даты пульсового вливания и возвращаются к норме в течение 3 нед. Инфекционные осложнения развиваются в основном в период наибольшего падения количества лейкоцитов [48].

R.Martinelli и соавт. [32] наблюдали за 20 пациентами с активно текущим СКВ и волчаночным нефритом (у 4 из них с вовлечением ЦНС), которые не отвечали на лечение в дозе, по крайней мере, 0,5 мг/кг или на 1 г метилпреднизолона в течение 3 дней. Все пациенты получали внутривенно циклофосфамид в начальной дозе 0,5 г/м^2 поверхности тела. Если лейкопения не достигала значений ниже 2,5 · 10^5/л на 10—14-й день после инфузии, то дозу следующего вливания циклофосфамида (на 30-й день после первой) увеличивали до 0,75 г/м^2, а затем — до 1,0 г/м^2 на 3-й месяц от начала терапии, с последующими введениями еще 3 следующих месяца. Таким образом, курс лечения состоял из 6 ежемесячных внутривенных вливаний циклофосфамида. При таком режиме эффективность терапии составила 80%, что проявилось уменьшением протеинурии и стабилизацией почечной функции. Отсутствие ответа на терапию бы-

ло отмечено у лиц с быстрым прогрессированием почечной недостаточности.

В связи с переходом на рыночные отношения немаловажное значение приобретает и экономический фактор. Выкладки по России отсутствуют (во всяком случае, нам они были недоступны), поэтому приводим пример сравнительного анализа экономической целесообразности применения только преднизолона и сочетания преднизолона с циклофосфаном в США [33]. Авторы исходили из того, что прирост числа больных с тяжелой волчаночной нефропатией в 1988 г. составил 1130 человек. Эта цифра была использована для данного анализа как гипотетическая когорта прироста числа пациентов за год. Рассчитывали ожидаемую частоту развития терминальной почечной недостаточности при каждом варианте терапии, учитывали возраст, пол, а также экономический эффект за счет сохранения трудоспособности пациентов. В результате тщательных расчетов было доказано, что, несмотря на большую текущую стоимость комбинированной терапии, в конечном итоге такое лечение оказывается более экономичным за счет уменьшения расходов на диализную терапию, трансплантацию почек, а также сокращения числа дней нетрудоспособности. Экономия расходов на вновь обнаруживаемых ежегодно больных с волчаночным нефритом за 10-летний период наблюдения за ними составила более 90 млн американских долларов.

Тем не менее нельзя забывать, что применение цитостатиков чревато нередкими и достаточно грозными осложнениями. Так, M.De Bandt и соавт. [15] в течение 4 лет наблюдали за 37 пациентами, получавшими интермиттирующую пульс-терапию циклофосфаном, и отметили 25 эпизодов инфекционных осложнений у 20 пациентов, 2 случая геморрагического цистита, гастроинтестинальные побочные эффекты (12/37), нейтропению (5/37), транзиторную аменорею (4/28). Общая летальность составила 19%, неэффективность терапии и прогрессирование почечной недостаточности отмечены у 5 пациентов, обострение в период или после прекращения терапии было у 8. Авторы полагают, что пульс-терапию циклофосфаном при наличии показаний необходимо начинать как можно раньше (не позднее 6 мес от начала обострения), так как при более позднем начале терапии меньше шансов на успех и в то же время возрастает риск развития ятрогенных осложнений.

Таким образом, несмотря на обнадеживающие результаты иммуносупрессивной терапии, она остается небезопасной и начинать ее можно лишь при *полной информированности и согласии пациента.*

Из других лечебных мероприятий не ослабевает внимание в отношении применения плазмафереза у таких больных. Так, H.H.Euler и соавт. [20] у 14 женщин с волчаночным нефритом, которым до этого цитостатики были отменены, выполняли 3 сеанса плазмафереза с последующей цитостатической терапией (3 болюсных введения циклофосфана в дозе 12 мг/кг, затем — пероральный прием препарата per os в течение 6 мес). Цель такой «синхронизации» плазмафереза и цитостатической терапии — разрушить патогенные клоны лимфоцитов в период их максимальной компенсаторной активации, индуцированной плазмаферезом. Результаты, полученные при такой схеме лечения, обнадеживают: у 12 пациенток терапия была прекращена, 9 находились в полной ремиссии и в поддерживающей терапии не нуждались на момент сообщения (более 2 лет), у 2 возникли рецидивы на 5-й и 39-й месяц соответственно, 1 погибла от цирроза печени неясной этиологии.

M.A.Pohl и соавт. [40] на клиническом материале, правда небольшом, попытались доказать, что плазмаферез не увеличивает риск инфекции у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию.

Все же сведения об эффективности и безопасности плазмафереза в лечении волчаночного нефрита противоречивы, большинство из этих исследований основаны на клиническом впечатлении и не объективизированы контролируемыми испытаниями.

E.J.Lewis и соавт. [30], выполнив контролируемое рандомизированное исследование влияния плазмафереза в сочетании с глюкокортикоидной и цитостатической терапией на течение тяжелого волчаночного нефрита в 14 центрах ($n = 89$), не нашли каких-либо преимуществ по сравнению с той же схемой лечения, но без применения плазмафереза.

Учитывая дороговизну процедуры, возможные осложнения, такие как индуцированная цитратами гипокальциемия, септические, тромботические, трансфузионные осложнения, назначение плазмафереза должно быть строго аргументировано и, по-видимому, целесообразно в основном при тромботической тромбоцитопенической пурпуре, нередко сопровождающей и усугубляющей течение СКВ [3, 48].

В последнее время появляются сообщения о применении циклоспорина А (ЦсА) в лечении различных иммунных заболеваний [22]. Несмотря на то, что эти исследования основаны на немногочисленных наблюдениях и/или неконтролируемы, складывается впечатление, что ЦсА позволяет достичь ремиссии у детей и взрослых при гломерулонефрите с минимальными изменениями, при фокальном и сегментарном гло-

мерулосклерозе у детей, но менее эффективен при фокальном сегментарном гломерулосклерозе взрослых, а также у детей, резистентных к стероидам. Препарат не оказывает существенного влияния на течение IgA-нефропатии, но уменьшает протеинурию и замедляет темпы прогрессирования ХПН при мембранозной нефропатии. Обнадеживающие результаты получены при применении ЦсА в лечении волчаночного нефрита. Применение низких доз ЦсА позволило P.D.Yin и X.Y.Yang [50] добиться погашения активности волчаночного нефрита на ранних стадиях терапии, снизить дозы стероидов и циклофосфана, минимизировать побочные эффекты этих препаратов.

Описаны также случаи успешного применения ЦсА у больных с волчаночным нефритом, когда другие препараты были неэффективны, — отмечались снижение выраженности симптоматики, уменьшение протеинурии, улучшение функции почек [22].

ЦсА на клеточном уровне блокирует покоящиеся лимфоциты в фазе G_0 и G_1 клеточного цикла и подавляет запускаемую антигеном продукцию и секрецию лимфокинов (включая интерлейкин-2 — фактор роста Т-лимфоцитов) активированными Т-лимфоцитами и, в отличие от цитостатиков, не подавляет гемопоэз и не влияет на функционирование фагоцитирующих клеток [2], т. е. обладает определенной избирательностью действия.

Необходимо отметить, что ЦсА — липофильный препарат, его всасывание зависит от таких факторов как дисперсия в желудочно-кишечном тракте, секреция желчи, содержание жира в пище, поэтому прием его пероральной формы сопряжен со значительными колебаниями уровня в крови (27 % и более), что требует постоянного фармакодинамического контроля [31].

Появление новой формы препарата — Сандимун Неорал (Novartis-Switzerland), произведенной на основе эмульсионной технологии и выпускаемой в виде микроэмульсии, позволяет более надежно подбирать пероральную дозу циклоспорина [34]. Это достигается за счет дисперсии липофильных и гидрофильных молекул в кишечнике и, тем самым, лучшего всасывания, на которое не влияет секреция желчи [4]. Первые сообщения о применении неорала при резистентном к гормонам нефротическом синдроме весьма обнадеживают [1]. Однако не следует забывать, что неорал, как и любой циклоспорин, нефротоксичен (спазм афферентной артериолы), поэтому необходим строгий контроль за функциональным состоянием почек. Существенным препятствием для широкого применения препарата является также высокая стоимость препарата.

Пример успешного применения ЦсА вдохновляет исследователей к поиску препаратов более прицельного действия. В мае 1996 г. в Microsoft Internet Explorer было сообщение о второй фазе клинических испытаний препарата LJP394 фирмы «La Jolla Pharmaceutical Company». У 58 пациентов с умеренной активностью волчаночного нефрита было показано, что LJP394 предотвращает продукцию антител к dsDNA патологическими В-лимфоцитами. Препарат хорошо переносился больными, и эффект был дозозависимым. Один из участников исследования, Joseph Cash из Кливлендского Клинического Фонда, высказался по этому поводу, что «в первую очередь в терапии СКВ должны применяться лекарственные вещества, которые специфически подавляют антитела, ответственные за повреждение тканей, без грубой супрессии остальной иммунной системы». С этим нельзя не согласиться.

Другое сообщение касалось препарата под названием «Alexion» («Alexion Pharmaceuticals», USA) — ингибитора С5 комплемента. Было продемонстрировано подавление активности волчаночноподобного аутоиммунного заболевания у животных.

Y.Nagayama и соавт. [35] вводили простагландин E_1 внутривенно 1 раз в день в течение 4 нед 3 пациентам с волчаночным нефритом, сопровождающимся тяжелым нефротическим синдромом с гистологически установленным диффузным пролиферативным гломерулонефритом, и получили выраженное снижение протеинурии и восстановление белкового состава крови. В течение 5 последующих лет ремиссия заболевания сохранялась.

Продемонстрировано также положительное влияние на функциональное состояние почек при волчаночном нефрите антагонистов рецепторов тромбоксана [14].

Таким образом, несмотря на значительный прогресс в терапии волчаночного нефрита, поиск путей дальнейшего усовершенствования терапевтических подходов продолжается и позволяет надеяться на получение более устойчивых результатов, предотвращение или, по крайней мере, значительное отдаление сроков развития почечной недостаточности при меньших проявлениях ятрогении.

Необходимо отметить, что пациенты с волчаночной нефропатией в стадии ХПН нуждаются в заместительной терапии так же, как и пациенты с другими почечными заболеваниями. Летальность наиболее высока в первые 3 мес от начала диализной терапии. Основная причина смерти таких больных — инфекционные и сердечно-сосудистые осложнения [12].

Важно иметь в виду, что у 10—30% пациен-

тов с бурным течением волчаночного нефрита может развиться обратимая почечная недостаточность, поэтому трансплантация почки у пациентов с СКВ может быть осуществлена спустя не менее 3 мес от начала диализной терапии. Иммуносупрессивная терапия не отличается от той, которая назначается другим реципиентам почечного трансплантата. Причем развитие волчаночного нефрита в аллотрансплантате наблюдается чрезвычайно редко [12].

В целом наиболее полная картина современных мировых тенденций в ведении пациентов с волчаночным нефритом дана A.Doria и соавт. [19], которые проанализировали вопросники, разосланные в 135 центров, в основном в Европе, занимающихся СКВ. Ответили 59 из них, что позволило определить некоторые основные направления в подходах к лечению волчаночного нефрита среди специалистов, которых можно считать «экспертами» в данной проблеме: 1) нефробиопсия производится для характеристики морфологических изменений в почках и повторно, когда имеет место повторное обострение процесса или неэффективна проводимая терапия; 2) при волчаночном нефрите II класса ВОЗ назначается стероидная терапия per os, а III и IV класса ВОЗ — стероидами в сочетании с цитостатиками (предпочтение отдается внутривенной пульс-терапии циклофосфаном); 3) подавляющее большинство исследователей полагаются на индекс хронизации при оценке почечного прогноза. В то же время нет определенности в подходах к терапии V класса ВОЗ — мембранозного гломерулонефрита, особенно с умеренной активностью, при котором только в 47 % центров использовалась сочетанная терапия стероидами и цитостатиками.

На основании рассмотренных литературных данных, принципы лечения волчаночного нефрита можно свести к следующему. В случае если клубочковая фильтрация не снижена, а суточная протеинурия менее 2 г, можно обойтись без нефробиопсии. При этом показано назначение преднизолона в дневной дозе 0,5 мг/кг, что должно снизить протеинурию до исходной в течение 2—8 нед *(нестероидные противовоспалительные препараты, получаемые пациентом по поводу экстраренальных проявлений СКВ, необходимо отменить сразу же после появления первых признаков поражения почек, так как они существенно ухудшают функцию почек и ускоряют процессы склерозирования).* После этого доза преднизолона может быть снижена вплоть до полной его отмены или, если в процессе снижения отмечается нарастание протеинурии, должна быть подобрана постоянная поддерживающая доза препарата. Если же протеинурия персистирует на том же уровне, нарастает или же сопровождается снижением СКФ, необходима биопсия почки с целью подбора более активной терапии. В таких случаях, как правило, выявляется диффузный пролиферативный гломерулонефрит (класс IV ВОЗ) либо мембранозная нефропатия (класс V ВОЗ) и терапевтическая тактика базируется на двух главных коцепциях: 1) глюкокортикоиды необходимы для подавления активности воспалительного процесса, выраженная активность требует высоких доз кортикостероидов; 2) наличие признаков снижения функциональных возможностей почек (склерозирование) свидетельствует о недостаточной адекватности предшествующей терапии, и срочно должна быть рассмотрена необходимость назначения цитотоксической. Решение о назначении цитотоксических агентов необходимо принять как можно раньше в отношении пациентов, у которых по результатам нефробиопсии можно ожидать прогрессирования патологических процессов в почках (показатель ИХр более 3). При очень высоких показателях ИХр (> 8) и низкой скорости клубочковой фильтрации (менее 10—20 мл/мин) вероятность получения эффекта от проводимой терапии слишком мала, а соотношение риск осложнений/успех иммуносупрессивной терапии (risk/benefit ratio) слишком высоко, поэтому таким пациентам целесообразнее назначать симптоматическое лечение с последующим началом заместительной терапии (диализ, трансплантация) после развития терминальной почечной недостаточности.

При наличии активного волчаночного нефрита с выраженными клиническими проявлениями (снижение функции почек, значительная протеинурия) показано назначение высоких доз глюкокортикоидов для быстрого подавления активности заболевания. Начальная доза преднизолона должна составить 1 мг/(кг · сут) (60—80 мг) per os принимать дробно в 3 приема. Это может длиться 6—8 нед до подавления активности нефрита. При выраженной активности предпочтительнее начинать лечение с пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 1 г/сут (внутривенно капельно в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида, вводимого в течение 20 мин) 3 дня подряд для уменьшения последующей пероральной дозы (хотя этого не всегда удается достичь). После получения клинического эффекта доза препарата может быть дана в один прием утром. После того как уровень креатинина в крови нормализуется, а протеинурия уменьшится до минимальной, количество принимаемого преднизолона может быть уменьшено на 10 мг в каждые 2 нед, до 40 мг в день. В последующем доза преднизолона должна уменьшаться более осторожно (примерно 2,5 мг в 2 нед), вплоть до достижения наименьшей под-

держивающей дозы препарата для адекватного контроля за активностью заболевания. Иногда возможно назначение альтернирующей схемы приема преднизолона в качестве поддерживающей терапии, хотя такой режим при волчаночном нефрите менее желателен. Пациенты, длительно принимающие глюкокортикоиды, нуждаются в профилактическом приеме кальция (1000 мг в день) и витамина Д (50 000 ЕД 2 раза в неделю) для предотвращения остеопороза.

Если в течение 6—8 нед не удается добиться нормализации уровня креатинина или сохраняется протеинурия более 2 г/сут, а в почечных биоптатах отмечаются склероз интерстиция, фиброз клубочков или атрофия канальцев (ИХр > 3), необходимо назначение цитостатиков. Предпочтительнее назначать циклофосфан в начальной дозе 0,5 г/м^2 поверхности тела внутривенно капельно в течение не менее 1 ч 1 раз в месяц (всего 6 ежемесячных инфузий) с постепенным увеличением дозы, при необходимости, на 0,25 г/м^2, до 1,0 г/м^2 поверхности тела. Критерием адекватности терапевтической дозы циклофосфана является уменьшение количества лейкоцитов (2—3) · 10^5/л на 8—12-й день от проведенной пульс-терапии. Каждую инфузию циклофосфамида необходимо сопровождать значительной гидратацией организма ($\geqslant$ 3 л/м^2 в виде внутривенных инфузий и перорального приема жидкостей) в течение суток для профилактики геморрагического цистита. При появлении тошноты, рвоты показано назначение метопроклопрамида. В дальнейшем показаны ежеквартальные введения препарата. Такое лечение продолжается в течение минимум 12 мес после достижения полной ремиссии, но не более 4 лет от начала цитостатической терапии, с последующей постепенной отменой препарата. При клиренсе креатинина $\leqslant$ 35 мл/мин доза циклофосфана должна быть уменьшена.

Наиболее серьезными токсическими проявлениями цитостатической терапии являются лейкопения и обусловленные этим бактериальные инфекции, и особенно herpes zoster, которые нередко возникают даже при отсутствии выраженной лейкопении, токсический гепатит, выпадение волос, аменорея, бесплодие [11, 32]. Наиболее важным отдаленным последствием цитостатической терапии является малигнизация, включая острую лейкемию и неходжкинскую лимфому [48].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Краснова Т.Н., Шилов Е.М., Тареева И.Е.* Сандимун в лечении хронического гомерулонефрита (ХГН) с нефротическим синдромом (НС)// Тезисы докл. IV Российского национального конгресса «Человек и лекарство» 8—12 апреля 1997 г., Москва. — М.: РЦ «Фармединфо», 1997. — С. 67.

2. Справочник Видаль: лекарственные препараты в России / Ред. Н.Б.Николаева, Б.Р.Альперович, В.Н.Созинов. — М.: АстраФармСервис, 1997.— С. Б-506.

3. *Тареева И.Е., Козловская Л.В., Кабаенкова Г.С., Козловская Н.Л.* Тромбоцитопения у больных волчаночным нефритом // Тер. арх. — 1996.— № 5.— С. 9—13.

4. *Altraif I., Levy G., Grant D. et al.* Pharmacokinetic studies of Sandimmun-Neoral in liver transplant // Presented at Meeting of American Association for the Study of Liver Diseases, November 4—7, Chicago, Ill. — 1993.

5. *Appel G.B., Valeri A.*The course and treatment of lupus nephritis // Ann. Rev. Med. — 1994. —Vol. 45. — P. 525—537.

6. *Balow J.E., Austin H.A. 3d, Tsokos G.C. et al.* NIH conference. Lupus nephritis // Ann. intern. Med.— 1987.— Vol. 106, N 1.— P. 79—94.

7. *Balow J.E., Austin H.A. 3d.* Renal disease in systemic lupus erythematosus // Rheum. Dis. Clin. North. Amer. — 1988.— Vol.14, N 1. — P. 117—133.

8. *Bansal V.K., Beto J.A.* Treatment of lupus nephritis: A meta-analysis of clinical trials // Amer. J. Kidney Dis. — 1997. — Vol. 29, N 2. — P. 193—199.

9. *Belmont H.M., Storch M., Buyon J., Abramson S.* New-York University/Hospital for Joint Diseases experience with intravenous cyclophosphamide treatment: Efficacy in steroid unresponsive lupus nephritis // Lupus.— 1995.— Vol. 4. — P. 104–108.

10. *Boumpas D.T., Austin H.A. 3rd, Fessler B.J. et al.* Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 1: Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary, and hematologic disease // Ann. intern. Med. — 1995. — Vol. 122, N 12. — P. 940—950.

11. *Boumpas D.T., Austin H.A. 3d, Vaughan E.M. et al.* Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy // Ann. Intern. Med. — 1993. — Vol.119, N 5. — P. 366—369.

12. *Cheigh J.S., Stenzel K.H.* End-stage renal disease in systemic lupus erythematosus // Amer. J. Kidney Dis. —1993. — Vol. 21, N 1. — P. 2—8

13. *Chu S.J., Chang D.M., Kuo S.Y. et al.* Intermittent intravenous treatment of lupus nephritis with cyclophosphamide: a four-year experience with twenty-four patients // Chung Hua I. Hsueh Tsa. Chih. (Taipei).— 1994.— Vol. 53, N 6. — P. 325–330.

14. *Cinotti G.A., Comunian C.* Terapia farmacologica delle glomerulonefriti // Ann. Ital. Med. Int. — 1993. — Vol. 8, N 2. P. 108—112.

15. *De Bandt M., Goycochea M.V., Meyer O. et al.* Traitement du lupus erythemateux aigu dissemine par cyclophosphamide en perfusions intraveineuses. Interets et limites // Ann. Med. Interne (Paris). — 1994. —Vol. 145, N 2. — P. 175—187.

16. *Donadio J.V.Jr., Glassock R.J.* Immunosuppressive drug therapy in lupus nephritis // Amer. J. Kidney Dis.—1993. — Vol. 21, N 3. — P. 239—50.

17. *Donadio J.V.Jr., Holloey K.E., Ferguson R.H. Ilstrup D.M.* Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis with prednison and combined prednison and cyclophosphamid // N. Engl. J. Med. — 1978. — Vol. 299. — P. 1151—1155.

18. *Donadio J.V.Jr., Holloey K.E., Ilstrup D.M.* Cytotoxic drug treatment of lupus nephritis // Amer. J. Kidney Dis. — 1982 (Suppl.). — P. 178—181.

19. *Doria A., Vitali C., Tincani A. et al.* International survey on the management of patients with SLE. III. The results of a questionnaire regarding renal involvement // Clin. exp. Rheumatol.— 1996.—Vol. 14 (Suppl. 16).—S. 31—38.

20. Euler H.H., Schroder J.O., Gutschmidt H.J. et al. Intensivierte Therapie des schweren Lupus erythematodes //

Dtsch. Med. Wochenschr. — 1991. — Vol. 116, N 28—29. — P. 1081—1088.

21. *Felson D.T., Anderson J.* Evidence for the superiority of immunosuppressive drugs and prednison over prednison alone in lupus nephritis: Result of a pooled analysis // N.Engl.J. Med.— 1984. — Vol. 311. — P. 1528—1533.

22. *Glassock R.J.* Role of cyclosporine in glomerular diseases // Cleve. Clin. J. Med.—1994.—Vol. 61, N 5.—P. 363—369.

23. *Gourley M.F., Austin H.A. 3rd, Scott D. et al.* Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial // Ann. intern. Med. — 1996. — Vol. 125, N 7. — P. 549—557.

24. *Kashgarian M.* New approaches to clinical pathologic correlation in lupus nephritis // Amer. J. Kidney Dis. — 1982. — Vol. 2. — P. 685—689.

25. *Kashgarian M.* The role of the kidney biopsy in the treatment of lupus nephritis // Ren. Fail. — 1996. — Vol.18, N 5. — P. 765—773.

26. *Knutson D.W., Abt A.B.* Immune-mediated glomerulopathies // Textbook of Internal Medicine / Ed. W.N.Kelly. — J.B.Lippincott Company, Philadelphia. —1992. — P. 712—713.

27. *Laitman R.S., Glicklich D., Sablay L.B. et al.* Effect of long-term normalization of serum complement levels on the course of lupus nephritis // Am.J.Med. — 1989.— Vol. 87, N 2.— P.132—138.

28. *Lehman T.J., Sherry D.D., Wagner-Weiner L. et al.* Intermittent intravenous cyclophosphamide therapy for lupus nephritis // J. Pediatr.— 1989.— Vol. 114, N 6.— P.1055—1060.

29. *Levey A.S., Lan S.P., Corwin H.L. et al.* Progression and remission of renal disease in the Lupus Nephritis Collaborative Study. Results of treatment with prednisone and short-term oral cyclophosphamide // Ann. Intern. Med.— 1992.—Vol. 116, N 2.— P.114—123.

30. *Lewis E.J., Hunsicker L.G., Lan S.P. et al.* A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group // N. Engl. J. Med. — 1992.— Vol. 326, N 21.— P.1373—1379.

31. *Lindholm A., Kahan B.D.* Influence of cyclosporine pharmacokinetics, through concentrations, and AUS monitoring on outcome after kidney transplantaion // Clin. Pharmacol.Ther. — 1993.— Vol. 54.— P. 205—218.

32. *Martinelli R., Pereira L.J., Santos E.S.C., Rocha H.* Clinical effect of intermittent, intravenous Cyclophosphamide in severe systemic lupus erythamatosus // Nephron. — 1996. — Vol. 74. — P.313—317.

33. *McInnes P.M., Schuttinga J., Sanslone W.R. et al.* The economic impact of treatment of severe lupus nephritis with prednisone and intravenous cyclophosphamide // Arthritis. Rheum. — 1994. — Vol. 37, N 7. — P. 1000—1006.

34. *Mueller E.A., Kovarik J.M., Van Bree J.B. et al.* Improved dose-linearity of cyclosporine pharmacokinetics from a microemulsion formulation //Pharm.Res. — 1994. — Vol. 11. — P. 301—304.

35. *Nagayama Y., Namura Y., Tamura T., Muso R.* Beneficial effect of prostaglandin E1 in three cases of lupus nephritis with nephrotic syndrome // Ann. Allergy.— 1988. — Vol. 61, N 4. — P. 289—295.

36. *Nived O., Sturfeld G., Wolheim F.* Systemic lupus erythematosus and infections: A controlled and prospective study including an epidemiological group // Q. J. Med. — 1985. — Vol. 218.— P. 271—287.

37. *Nephritis* Collaborative Study Group // Ann. intern. Med.—1991.— Vol.114, N 11.—P. 924—929.

38. *Nieto R.J., Sole M.E., Callis B. L. et al.* Nefropatia lupica en niños. A proposito de nuestra casuistica // An. Esp. Pediatr. — 1990. — Vol.33, N 5. — P. 451—456.

39. *Nossent J.C., Bronsveld W., Swaak A.J.* Systemic lupus erythematosus. III. Observations on clinical renal involvement and follow-up of renal function: Dutch experience with 110 patients studied prospectively // Ann. Rheum. Dis.— 1989. — Vol. 48, N 10.— P. 810—816.

40. *Pohl M.A., Lan S.P., Berl T.* Plasmapheresis does not increase the risk for infection in immunosuppressed patients with severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group // Ann. Intern. Med.—1991.— Vol.114, N 11.—P. 924–929.

41. *Ruan J., Ye R.G.* Lupus nephritis treated with impact therapy of cyclophosphamide and traditional Chinese medicine // Chung Kuo Chung Hsi Chieh Ho Tsa Chih. — 1994. — Vol.14, N 5.— P. 276—278.

42. *Shilov E.M., Krasnova T.N., Ivanov A.A., Tareyeva I.E.* Prognostic factors in lupus nephritis treated with cyclophosphamide pulses [letter] // Nephron. — 1994. —Vol. 66, N 4. — P.488—489.

43. *Steinberg A.D., Gourley M.F., Klinman D.M. et al.* Systemic lupus erythematosus // Ann. Intern. Med. — 1991. — Vol. 115. — P. 548—559.

44. *Steinberg A.D., Steinberg S.C.* Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednison only // Arthr. and Rheum.— 1991.— Vol. 34. — P. 945— 950.

45. *Tan E.M., Cohen A.S., Freis J.H. et al.* The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erithematosus // Arthr. and Rheum. — 1982. — Vol. 25. — P. 1271—1277.

46. *Tochimaru H., Yasuda K., Takekoshi Y., Mastumoto S.* Current topics in childhood lupus nephritis // Acta paediatr. Jpn.— 1993. — Vol. 35, N 5. — P. 480 — 487.

47. *Wallace D.J., Podell T., Weiner D.P.G. et al.* Systemic lupus erythematosus — survival patterns: Experience with 609 patients // JAMA. — 1981. — Vol. 245. — P. 934—938.

48. *Wiggins R.C.* Renal biopsy and therapy in glomerular diseases // Ed.:Ed. W.N.Kelly. — J.B.Lippincott Company, Philadelphia. —1992. —P. 783—785.

49. *Yan D.C., Chou C.C., Tsai M.J. et al.* Intravenous cyclophosphamide pulse therapy on children with severe active lupus nephritis // Acta. paediatr. Sin. — 1995. — Vol. 36, N 3. — P. 203—209.

50. *Yin P.D., Yang X.Y.* A clinical study on low dose cyclosporin A in the treatment of lupus nephritis // Chung Hua Nei Ko. Tsa. Chih.— 1994.— Vol. 33, N 10.— P. 684—686.