

© И.А.Козыро, А.В.Сукало, 2012
УДК 616.61-002+616.5-002.524]-08-053.32

И.А. Козыро¹, А.В. Сукало¹

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ВОЛЧАНОЧНОГО НЕФРИТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

I.A. Kazyra, A.V. Sukalo

MODERN APPROACHES TO LUPUS NEPHRITIS THERAPY AT CHILDREN AND ADOLESCENTS

¹1-я кафедра детских болезней Белорусского государственного медицинского университета, г. Минск, Республика Беларусь

РЕФЕРАТ

В статье представлены международные подходы к лечению больных, страдающих системной красной волчанкой с поражением почек и антифосфолипидным синдромом. Приведены современные классификации люпус-нефрита у детей и подростков, дана характеристика основных лекарственных препаратов, используемых в качестве индукционной и длительной поддерживающей терапии.

Ключевые слова: люпус-нефрит, антифосфолипидный синдром, дети, лечение.

ABSTRACT

The article presents the international approaches to the treatment of patients suffering from systemic lupus erythematosus with renal and Anti-Phospholipid Syndrome. The article presents modern classifications of lupus-nephritis in children and adolescents, given the characteristics of main drugs used as induction and long-term maintenance therapy is given.

Key words: lupus-nephritis, Anti-Phospholipid Syndrome, children, therapy.

По данным литературы, поражение почек при системной красной волчанке (СКВ) отмечается в 20–80% случаев. Люпус-нефрит (ЛН) и гематологический синдром при СКВ являются ведущими в определении тяжести течения, инвалидизации и неблагоприятного прогноза заболевания. За последние 5–10 лет выживаемость при волчанке существенно улучшилась, однако среди основных причин смертности больных лидируют почечная недостаточность и/или сепсис.

В основе СКВ лежит аутоиммунное воспаление с развитием системного васкулита и поражением соединительной ткани вследствие формирования иммунных депозитов. Этиология болезни до конца не ясна. Особенностью патогенеза является утрата иммунологической толерантности к собственным антигенам и развитие аутоиммунного ответа с продукцией большого количества гетерогенных антител (аутоантител), в первую очередь к хроматину (нуклеосоме) и его отдельным

компонентам, двуспиральной ДНК и гистонам [1, 2]. Диагностика СКВ базируется на результатах клинико-лабораторных, иммунологических и серологических методов исследования. Наличие 4 из предложенных Американской коллегией ревматологов 11 критериев для диагностики позволяет считать диагноз СКВ достоверным, наличие 3 признаков – вероятным [3, 4, 6].

Нефрит клинически диагностируют у 70–75% детей с СКВ. По данным литературы, ЛН у детей с СКВ встречается чаще и протекает тяжелее, чем у взрослых. Примерно у трети больных клинические признаки поражения почек наблюдаются уже в дебюте заболевания, причем у каждого второго из них почечный синдром является ведущим и доминирующим, формируя так называемые «нефритические» маски СКВ. У большинства остальных больных ЛН развивается в течение второго или третьего полугодий с момента начала СКВ и лишь в отдельных наблюдениях позднее. Риск возникновения нефрита у больных спустя 5 лет и более после дебюта СКВ относительно невелик.

Антифосфолипидный синдром (АФС) вначале был описан как состояние, связанное с волчанкой

Козыро И.А. Республика Беларусь, г. Минск, 220020, ул. Нарочанская, д. 17, УЗ «2-я детская городская клиническая больница», 1-я кафедра детских болезней Белорусского государственного медицинского университета. Тел: +375 17 250 37 61; Факс: +375 17 250 37 61; E-mail: kozyroia@mail.ru

(возникает у 19–65% детей с СКВ). Является нарушением тромбообразования, при котором антитела к фосфолипидам приводят к артериальному и венозному тромбозу. Обычно первым признаком развивающегося синдрома является повышение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) в коагулограмме. На более поздних стадиях у детей может возникнуть инсульт, ливедо, ишемия пальцев и хорея.

Согласно классификации И.Е. Тареевой (1976 г.), выделяют 4 клинических варианта ЛН: 1) быстро прогрессирующий ЛН (частота встречаемости 12–16%); 2) нефрит с нефротическим синдромом (35–50%); 3) нефрит с выраженным мочевым синдромом (25–30%); 4) нефрит с минимальным мочевым синдромом (10–15%)

Быстро прогрессирующему ЛН свойственны нефротический синдром (НС), артериальная гипертензия (АГ) (нередко злокачественная), раннее развитие почечной недостаточности и неблагоприятный исход.

Особенностями **нефрита с нефротическим синдромом (НС)** являются: отеки, вплоть до развития анасарки, выраженная протеинурия (более 50 мг/кг/сут), преимущественно низкоселективного типа, гипопроteinемия, гипоальбуминемия, диспротеинемия (повышение α_2 -, снижение γ -глобулинов), гиперхолестеринемия, а также выраженная гематурия (в каждом третьем случае макрогематурия), в большинстве случаев со стойкой АГ и нарушением азотовыделительной функции почек.

Для **нефрита с выраженным мочевым синдромом** характерна протеинурия выше 0,5 г/сут, гематурия (более 15–20 эритроцитов в поле зрения), лейкоцитурия, реже – «изолированная» гематурия. У половины больных с этой формой ЛН отмечается АГ, что осложняет лечение болезни. В детском возрасте этот вариант протекает более доброкачественно, чем первые два.

Нефрит с минимальным мочевым синдромом (протеинурия менее 0,5 г/сут, умеренная лейкоцитурия, гематурия при сохранности функции почек) чаще всего сопровождается тяжелыми волчаночными полисерозитами, артриты, кардиты, процессы со стороны нервной системы.

Наряду с классификацией И.Е. Тареевой, в педиатрической практике широко используется **классификация В.И. Карташевой (1995 г.),** основанная на клинических данных и включающая 3 формы:

1. Нефрит выраженной формы с НС: характеризуется сочетанием НС с выраженной гематурией, стойкой АГ и гиперазотемией.

2. Нефрит выраженной формы без НС: суточ-

ная потеря белка не превышает 50 мг/кг, значительная гематурия, умеренная гипертензия и азотемия.

3. Нефрит латентной формы: умеренно выраженный мочевого синдром (протеинурия около 1 г/сут, гематурия менее 20 эритроцитов в поле зрения).

Некоторые нефрологические центры рекомендуют проведение нефробиопсии всем детям с признаками заболевания почек для получения гистологического диагноза, который определяет терапию, другие проводят ее только детям со значительной протеинурией, АГ и ухудшающейся функцией почек. Должны проводиться все три варианта микроскопического исследования – световое, иммунофлюоресцентное и электронное.

Согласно **морфологической классификации ЛН, предложенной Международным Обществом Нефрологов (International Society of Nephrology, ISN) и Обществом Патоморфологов (Renal Pathology Society, RPS) ISN/RPS (2004 г.),** выделяют **6 классов люпус-нефрита** [6].

I класс – минимальный мезангиальный ЛН. При световой микроскопии (СМ), иммунофлюоресценции (ИФ) и электронной микроскопии (ЭМ) изменения в большинстве случаев не обнаруживаются, за исключением незначительного утолщения гломерулярной базальной мембраны (ГБМ) при ЭМ. Возможны минимальные мезангиальные изменения при СМ и мезангиальные иммунные депозиты при ИФ.

II класс – мезангиально-пролиферативный ЛН. Отмечается чистая пролиферация мезангиальных клеток. У этих больных СМ может быть нормальной (класс IIa) или может выявляться пролиферация мезангиоцитов и увеличение мезангиального матрикса (класс IIb). В обоих случаях в мезангии определяются иммунные комплексы (ИК).

III класс – очаговый или сегментарный ЛН. Характерна пролиферация мезангиальных, эндотелиальных и эпителиальных клеток менее чем в 50% клубочков (фокальные изменения), а также тенденция к вовлечению не более 50% полей пораженного клубочка (сегментарные изменения). Если поражения более обширные, то они относятся к классу IV.

Повреждения при III классе могут быть: 1) высоко активными с выраженным воспалением и сегментарным некрозом (класс IIIA); 2) хроническими с преобладанием процессов склероза (класс IIIC) или 3) смешанными, с активными и склеротическими изменениями (класс IIIA/C).

IV класс – диффузный пролиферативный ЛН. Поражаются 50% или более клубочков, имеется тенденция к более глобальному поражению само-

го клубочка, в остальном такие же изменения, как и в классе III. Этот класс – наиболее частая форма поражения почек у пациентов с СКВ. Такие находки, как эндокапиллярная клеточная пролиферация, инфильтрация нейтрофилами, кариорексис, некроз, клеточные «полулуния», свидетельствуют об активности процесса («индекс активности»). Склероз клубочков, фиброзные «полулуния», атрофия канальцев и интерстициальный фиброз – «индекс хронизации». Степень выраженности обоих индексов коррелирует с прогрессированием заболевания.

IV класс подразделяется на диффузный сегментарный (класс IV-S), когда более 50% вовлеченных клубочков имеют сегментарные повреждения, и диффузный глобальный (класс IV-G), при котором более 50% вовлеченных клубочков имеют глобальные повреждения.

Сегментарность определяется как гломерулярное повреждение, которое вовлекает менее половины капиллярных петель. IV класс включает случаи с диффузными депозитами «проволочных петель», но с малой или отсутствием гломерулярной пролиферации. IV-S (A) или IV-G (A) – активные повреждения (диффузный сегментарный или глобальный пролиферативный люпус-нефрит); IV-S (A/C) или IV-G (A/C) – активные и хронические повреждения (диффузный сегментарный или глобальный пролиферативный и склерозирующий ЛН); IV-S (C) или IV-G (C) – хронические неактивные повреждения со склерозом (диффузный сегментарный или глобальный склерозирующий ЛН).

V класс – мембранозный ЛН. Глобальные или сегментарные субэпителиальные ИК или связанные с их отложением морфологические изменения при СМ и ИФ / ЭМ, с или без мезангиальных повреждений. Может встречаться в комбинации с классом III или IV, в таких случаях диагностируются оба класса.

VI класс – прогрессирующий склерозирующий ЛН. Более 90% клубочков глобально склерозированы без остаточной активности.

Для подтверждения волчаночного процесса важным является нахождение пролиферативных сегментарных изменений в клубочках в сочетании с утолщением ГБМ, описываемое как феномен «проволочной петли», а также обнаружение «гематоксилиновых телец». Однако отсутствие вышеописанных изменений не исключает диагноза волчаночного нефрита. Практически всегда отмечается воспалительная инфильтрация в интерстиции разной степени выраженности. Поражения сосудов являются наиболее важным проявлением СКВ, могут

«Индексы активности» и «хронизации/склероза» при люпус-нефрите

«Индекс активности» (0-24)	Баллы (0-3+)
1) Эндокапиллярная гиперклеточность	(0-3+)
2) Лейкоцитарная инфильтрация	(0-3+)
3) Субэндотелиальные гиалиновые депозиты	(0-3+)
4) Фибриноидный некроз/кариорексис	(0-3+)×2
5) Клеточные «полулуния»	(0-3+)×2
6) Интерстициальное воспаление	(0-3+)
«Индекс хронизации/склероза» (0-12)	Баллы (0-3+)
1) Гломерулярный склероз	(0-3+)
2) Фиброзные «полулуния»	(0-3+)
3) Тубулярная атрофия	(0-3+)
4) интерстициальный фиброз	(0-3+)

описываться фибриноидный некроз, тромбоз сосудов, периваскулярные инфильтраты.

«Индексы активности» и «хронизации/склероза», предложенные Национальным Институтом Здоровья, представлены в таблице.

«Индекс активности» рассчитывается путем сложения баллов для каждого из предложенных 6 гистологических изменений (см. таблицу). Каждый признак оценивается по 3-балльной шкале: 0 – изменения отсутствуют, 1+ – поражено менее 25% гломерул, 2+ – поражено 25–50% гломерул, 3+ – более 50% клубочков вовлечено. Баллы при оценке гломерулярного некроза и клеточных «полулуний» удваиваются. Интерстициальное воспаление градуируется как 1+ – незначительное, 2+ – умеренное, 3+ – выраженное. Сумма, полученная при оценке степени активности, может колебаться от 0 до 24.

Для интерпретации «индекса хронизации/склероза» используют 4 гистологических признака (шкала оценки степени колеблется от 0 до 12).

Общепризнанным является мнение о том, что чем выше «индекс хронизации», тем хуже прогноз. Оценка индексов играет роль при проведении повторной нефробиопсии для мониторинга течения заболевания и ответа на проводимую терапию.

Иммунофлюоресцентный анализ играет основную роль в определении природы морфологических сдвигов при СКВ. У 85% больных описываются ИК, включающие IgG или IgG с C3, C1q, C4-компоненты комплемента, реже встречаются IgA и IgM.

Электронная микроскопия определяет плотные депозиты в мезангиуме и субэндотелиальном пространстве или сочетание их в субэндотелиальной и субэпителиальной зонах.

Диагноз ЛН должен основываться на совокупности морфологических и клинико-лабораторных сведений, с учетом темпов прогрессирования болезни и ее активности.

Лечение

СКВ является хроническим заболеванием, при котором в настоящее время полного и окончательного излечения добиться невозможно. Цель лечения ЛН заключается в подавлении активности патологического процесса, сохранении и восстановлении функциональных возможностей почек, индукции и поддержании клинико-лабораторной ремиссии, предупреждении рецидивов для достижения значительной продолжительности и обеспечения достаточно высокого качества жизни больных.

Лечение больных СКВ следует начинать в максимально ранние сроки, сразу после установления диагноза, что обеспечивает его наибольшую эффективность. Поскольку этиология СКВ окончательно не установлена, терапия строится на патогенетических принципах и направлена на снижение активности синтеза аутоантител, подавление иммунного воспаления, коррекцию гемостаза. Тактика лечения определяется для каждого пациента индивидуально с учетом его конституциональных особенностей, клинических, гистологических проявлений, активности заболевания, эффективности ранее проводимой терапии и ее переносимости.

Наряду с иммуносупрессивной терапией (ИС), в лечении по показаниям используют гипотензивные средства, диуретики, антикоагулянты, антиагреганты и другие препараты.

Пациенты с мезангиальными повреждениями (ISN/RPS класс I или II) в лечении по поводу почечных изменений не нуждаются, терапия должна быть направлена на коррекцию экстраренальных проявлений.

Больные с классом III ЛН с невыраженными или фокальными изменениями без субэндотелиальных депозитов или некротических проявлений обычно требуют назначения только стероидных препаратов. Но пациентам с активным или тяжелым нефритом класса III, так же как и класса IV, показана комбинированная терапия стероидами и цитостатиками.

Пациенты с чистой мембранозной нефропатией (класс V), умеренной протеинурией и нормальной почечной функцией, как правило, не нуждаются в проведении специфической терапии и имеют благоприятный прогноз. При ухудшении почечной функции рекомендуется проведение повторной нефробиопсии, так как не исключена трансформация в другие классы ЛН.

Терапия глюкокортикостероидами (ГКС).

ГКС являются препаратами первого ряда в лечении СКВ, ЛН, оказывая противовоспалительное, иммуномодулирующее и антидеструктивное дей-

ствии. Предпочтение отдается ГКС короткого действия – преднизолону, доза которого определяется в зависимости от тяжести состояния и индивидуальных особенностей больного, активности и варианта ЛН.

При высокой и кризовой активности СКВ необходимая доза преднизолона внутрь составляет до 2 мг/кг/сут, но не более 80 мг/сут. Лечение максимально подавляющей дозой ГКС осуществляют в течение 4–6 нед (при необходимости до 8 нед) до достижения определенного клинического эффекта с последующим ее уменьшением до индивидуально подобранной поддерживающей дозы (не менее 0,2–0,3 мг/кг/сут) к 6–12 мес от начала лечения.

Побочные эффекты пероральной терапии ГКС включают изменения со стороны многих органов и систем, в частности симптомокомплекс Иценко–Кушинга, гипергликемию, вплоть до развития стероидного диабета, усиление выведения кальция и остеопороз, замедление процессов регенерации, усиление катаболизма, изъязвления пищеварительного тракта, понижение сопротивляемости к инфекциям, повышение свертываемости крови с возможностью тромбообразования, появление угрей, лунообразного лица, ожирения, нарушений менструального цикла, нервные и психические расстройства (возбуждение с развитием в некоторых случаях психозов, судороги) и др.

Для купирования кризовых жизнеугрожающих состояний и лечения тяжелых форм высокоактивного волчаночного нефрита показана терапия ГКС или циклофосфамидом в высоких дозах внутривенно.

Стандартная терапия индукции высокоактивной СКВ, тяжелого ЛН, церебрального люпуса [6].

1. Внутривенное введение *метилпреднизолона* в дозе 20–30 мг/кг на введение (не более 1000 мг) в течение 3 последующих дней (пульс-терапия). Затем назначение преднизолона перорально в дозе 2 мг/кг/сут, постепенно снижая дозу в течение 2 мес до 0,5 мг/кг/сут. *Противопоказаниями для проведения пульс-терапии ГКС* являются неконтролируемая АГ, уремия, сердечная недостаточность, острый психоз.

2. Внутривенное введение *циклофосфамида (ЦФ)* в дозе 250–1000 мг/м² 1 раз в месяц на протяжении 6 мес в сочетании с препаратом «Месна» (для защиты слизистой оболочки мочевого пузыря). Далее пульс-терапия ЦФ 1 раз в 3 мес на протяжении 6–18 мес или прием азатиоприна в дозе 2–3 мг/кг/сут (или мофетила микофенолата в дозе 1000–2000 мг/сут) перорально.

Нельзя начинать лечение ЦФ при количестве

лейкоцитов менее $3,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$. Пульс-терапия ЦФ позволяет преодолеть резистентность к традиционной ГКС-терапии, а также может быть использована в качестве альтернативного метода при необходимости проведения активной терапии больным с тяжелыми осложнениями после ГКС.

3. **Плазмаферез.** Рекомендуются 5–10 ежедневных сеансов с заменой двух объемов плазмы.

4. За рубежом используют внутривенное введение **моноклональных антител**. Опыт по применению антиCD20-антител, накопленный на сегодняшний день, небольшой, но довольно обнадеживающий. Препарат «**Ритуксимаб**» представляет собой химерические моноклональные антитела, которые избирательно связываются с CD20-антигеном, экспрессированном только на преВ- и зрелых В-лимфоцитах и вызывает их лизис, таким образом предотвращая неконтролируемую продукцию АТ В-клетками.

Схема назначения препарата «Ритуксимаб»: доза $750 \text{ мг}/\text{м}^2$ на введение (не более 1,0 г.), дважды с интервалом в 14 дней. В качестве премедикации используют хлорфенамин (5–10 мг) и парацетамол (15 мг/кг) за один час до инфузии. Непосредственно перед введением ритуксимаба – внутривенно метилпреднизолон 100 мг (абсолютная доза). После инфузии на следующий день и в течение 3 последующих назначают преднизолон перорально в дозе 30, 20 и 10 мг соответственно. Далее пациент получает свою поддерживающую дозу преднизолона. Лечение проводят под контролем уровня CD20.

Побочные эффекты ритуксимаба связаны с так называемым синдромом «цитокинового шторма»: повышение температуры, озноб, дрожь, сыпь, диспноэ, бронхоспазм, ангиоэдема. Премедикация с использованием вышеуказанных препаратов позволяет нивелировать проявления криза.

«Синхронная» терапия – сочетание плазмафереза и пульс-терапии ЦФ или ГКС по мнению ряда исследователей, позволяет в более короткий срок вывести больных из состояния волчаночно-почечного криза, значительно улучшить состояние больных быстро прогрессирующим ЛН, резистентным к комбинированной терапии ГКС и цитостатиками, обеспечить более быстрое развитие ремиссии у большинства больных с диффузно-пролиферативным ЛН.

Показаниями к «синхронной» терапии являются:

1. Наличие высокой или кризовой активности СКВ, сопровождающейся выраженной эндогенной интоксикацией.

2. Высокоактивный нефрит (в особенности быстро прогрессирующий ЛН).

3. Отсутствие эффекта от комбинированной пульс-терапии ГКС и цитостатических средств.

4. Криглобулинемия.

5. Наличие АФС, резистентного к стандартной терапии.

Применение **плазмафереза** при СКВ направлено на удаление из крови ИК, снижение в сыворотке уровней IgG, специфических АТ, медиаторов воспаления, восстановление фагоцитарной активности, повышение естественного клиренса патологических молекул, снижение степени органических поражений, повышение чувствительности рецепторов клеток к иммуносупрессивным препаратам. Однако плазмаферез сопровождается «феноменом рикошета» – ресинтезом АТ и образованием ИК с подъемом их уровня выше исходного, поскольку стимулирует пролиферацию антителопродуцирующих клеток, ввиду чего следует обязательно сочетать плазмаферез с пульс-терапией ЦФ или ГКС.

Поддерживающая терапия СКВ, ЛН.

ГКС остаются препаратами 1-й линии в лечении пациентов с СКВ, ЛН. Чаще всего используется преднизолон перорально в дозе $2 \text{ мг}/\text{кг}/\text{сут}$, с постепенным снижением до минимальной поддерживающей дозы $0,5\text{--}0,15 \text{ мг}/\text{кг}/\text{сут}$.

Для адекватного контроля за течением ЛН во многих случаях необходимо включать в терапевтические схемы цитостатические препараты (ЦС), обладающие иммуносупрессивной активностью.

Циклофосфамид (ЦФ) является препаратом выбора среди цитостатиков для лечения активного ЛН. Назначается внутрь в дозе $1,0\text{--}2,5 \text{ мг}/\text{кг}/\text{сут}$ в течение нескольких месяцев под контролем уровня лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови. Суммарная доза ЦФ не должна превышать $500 \text{ мг}/\text{кг}$ (в случаях превышения может развиваться азооспермия). Среди побочных реакций ЦФ часто наблюдаются тошнота, рвота, алоpecia, лейкопения, лимфопения, присоединение инфекции, геморрагический цистит, анемия, гонадотоксичность, новообразования.

Азатиоприн (АЗА) относится к классу антиметаболитов, доза составляет $1,0\text{--}3,0 \text{ мг}/\text{кг}/\text{сут}$ (число лейкоцитов в крови не должно быть ниже $5,0 \times 10^9/\text{л}$). Эффект лечения развивается медленно и отчетливо проявляется через 5–12 мес. АЗА менее эффективен в лечении пролиферативного ЛН по сравнению с ЦФ. В настоящее время АЗА назначают для поддержания индуцированной ЦФ или другими ЦС ремиссии ЛН, что способствует уменьшению числа рецидивов заболевания и позволяет

уменьшить потребность больных в ГКС. Вместе с тем, АЗА в сочетании с ГКС можно применять в качестве стартовой терапии мембранозного ЛН.

Побочные эффекты АЗА включают лейкопению, диспепсические проявления, недостаточность яичников, повреждение печени, присоединение инфекционных осложнений.

Циклоспорин А (ЦСА) является селективным ИС, преимущественно влияющим на Т-клеточный иммунитет. Терапевтическая доза ЦС составляет 3,0–5,0 мг/кг/сут (150–200 мг/м²), концентрация в крови не должна превышать 150 нг/мл. Клинический эффект обычно отмечается на 2-й месяц лечения. При достижении ремиссии дозу препарата постепенно уменьшают до 0,5–1,0 мг/кг/сут (поддерживающая в среднем составляет 2,5 мг/кг/сут).

ЦСА в сочетании с ГКС существенно уменьшает уровень протеинурии, но потенциально нефротоксичен (способствует повышению креатинина сыворотки, гиперкалиемии и АГ), что ограничивает возможность его применения у больных с нарушением функции почек. *Показанием к назначению ЦСА* считают наличие стероидорезистентного или рецидивирующего стероидозависимого НС, в первую очередь обусловленного мембранозным ЛН. ЦСА используют в качестве альтернативного препарата в случае неэффективности традиционных алкилирующих средств или антиметаболитов, или невозможности их использования из-за цитопении, выраженных побочных эффектов терапии ГКС.

Побочные эффекты ЦСА: нефротоксичность, анорексия, тошнота, рвота, тремор, парестезии, головные боли, гипертрихоз, гипертрофия десен, гинекомастия, артериальные и венозные тромбозы, гипергликемия и др.

Противопоказания к назначению ЦСА: некорригируемая АГ; стойкое повышение креатинина сыворотки более 130 мкмоль/л; выраженные склеротические интерстициальные изменения по данным морфологического исследования почек; указание на недавние злокачественные новообразования в анамнезе; эпилепсия; стойкое нарушение печеночных функций (повышение билирубина, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы в 2 раза по сравнению с нормами).

Мофетила микофенолат (ММФ). Снижает пролиферацию В- и Т-лимфоцитов, селективно ингибируя ключевую энзим синтеза пуринового основания гуанина, входящего в состав нуклеотидов. Подавляя пролиферацию лимфоцитов и, соответственно, продукцию АТ и генерацию цитотоксических клеток, ММФ оказывает влияние на клеточный и гуморальный иммунитет. Поскольку клет-

ки других типов, в частности, нейтрофилы, могут синтезировать пурины альтернативным путем, их пролиферацию ММФ нарушает в меньшей степени, что определяет высокую селективность действия препарата и его меньшую токсичность по сравнению с другими ЦС. Кроме того, препарат нарушает структуру молекул адгезии, играющих роль в патогенезе воспаления, и уменьшает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, предупреждая развитие фиброза. ММФ используют как для индукции, так и для поддержания ремиссии ЛН. Рекомендуемые дозы – от 250 до 2000 мг/м²/сут (24–32 мг/кг/сут). Имеются данные о меньшей частоте развития инфекционных осложнений при лечении ММФ по сравнению с пульс-терапией ЦФ (6 мес) с последующим применением АЗА при сходной эффективности этих режимов.

Известно, что не все пациенты с ЛН отвечают на стандартную терапию ГКС и ЦФ. В связи с этим для индукции ремиссии у больных с ЛН, резистентным к ЦФ, в качестве альтернативного препарата применяют ММФ, кроме того, его назначают при невозможности проводить лечение ЦФ в связи с развитием его тяжелых побочных эффектов или нежеланием пациента.

Сведения о применении ММФ у детей с СКВ очень немногочисленны. В литературе имеются результаты пилотных исследований, свидетельствующие об успешном применении ММФ в лечении тяжелого ЛН, в том числе у части пациентов, резистентных к комбинированной терапии ГКС в сочетании с ЦФ, АЗА или ЦСА. Отмечена эффективность многолетнего длительного применения ММФ после индукционной терапии ЦФ у детей с пролиферативным ЛН. Тем не менее, для оценки эффективности и уточнения показаний к применению ММФ у детей необходимо проведение рандомизированных исследований.

Побочные эффекты ММФ включают диспепсические расстройства, цитопению, развитие вторичной инфекции.

Согласно результатам собственных наблюдений (26 детей и подростков с СКВ, прием препарата для индукции ремиссии в дозе 24–32 мг/кг/сут), ММФ показал достаточно высокую эффективность, хорошую переносимость, минимум побочных реакций (тошнота, диарея, лейкопения на фоне вирусной инфекции у четырех больных), дал возможность снизить дозу ГКС всем пациентам [7].

Внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ). Применение ВВИГ при СКВ основано на следующих механизмах его действия: обратимой блокаде Fc-рецепторов клеток ретикулоэндотелиальной си-

стемы, Fc-зависимой обратной ингибции синтеза аутоантител В-лимфоцитами, модуляции супрессорной и хелперной активности Т-лимфоцитов, модуляции синтеза и функциональной активности противовоспалительных цитокинов и молекул адгезии, изменении структуры и растворимости ЦИК, дезагрегации тромбоцитов и др.

Методики применения ВВИГ нестандартизированы. Курсовая доза препаратов составляет 0,8–2,0 г/кг, её вводят обычно внутривенно в 2–3 приема в течение 2–3 последовательных дней или через день. Для профилактики и лечения оппортунистической инфекции при СКВ, протекающей с умеренной активностью, достаточно дозы 0,4–0,5 г/кг.

ВВИГ эффективен при СКВ у больных с тяжелыми обострениями и почечной патологией – тромбоцитопенией, поражением ЦНС, АФС и др., в том числе резистентных к ГКС и ЦС. Способствует более быстрому снижению активности заболевания, уменьшению риска возникновения побочных эффектов ИС-терапии, позволяет снизить дозу ГКС, необходимую для достижения и поддержания ремиссии. ВВИГ при СКВ активно применяют для лечения и профилактики инфекционных осложнений. В литературе имеются данные об эффективности ВВИГ в комплексном лечении пролиферативного ЛН, в том числе у пациентов, резистентных к традиционному лечению.

Абсолютным противопоказанием для назначения ВВИГ является дефицит IgA. Побочные эффекты ВВИГ: озноб, головная боль, тошнота, аллергические реакции, повышение температуры тела и др.

Другие лекарственные препараты.

В последнее время продолжает увеличиваться число сообщений об эффективности применения в детской нефрологии *такролимуса*, обладающего сходным с ЦСА механизмом действия и меньшей нефротоксичностью. Такролимус ингибирует провоспалительный медиатор кальциневрин, обеспечивая кальцийзависимое блокирование путей передачи Т-клеточных сигналов и предотвращая транскрипцию ряда лимфокинных генов.

Основными показаниями к назначению в консервативной нефрологии считаются волчаночный нефрит, стероидрезистентный НС, фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС). Такролимус может индуцировать ремиссию у больных, резистентных к ЦСА, или с частыми рецидивами на фоне приема ЦСА. Обнадёживающие результаты получены при применении такролимуса у 16 детей с НС (из них 13 с ФСГС), резистентном к другим видам терапии (ГКС и ЦСА): полная ремиссия получена у 13 (94%), частичная – у 2 больных

[2]. Рекомендуемая доза составляет 0,2–0,3 мг/кг/сут в 2 приема под контролем концентрации препарата в крови (большинство авторов рекомендуют придерживаться 5–8 мкг/л).

Лечение СКВ с антифосфолипидным синдромом (АФС).

Лечение больных с СКВ и вторичным АФС нередко включает ИС-средства, что патогенетически оправдано, поскольку позволяет подавить активность патологического процесса. Вместе с тем, данные литературы свидетельствуют о том, что применение ГКС и ЦС, приводя к снижению титров АТ к кардиолипину, не влияет на выраженность тромбоцитарного процесса в сосудах почек, поэтому обязательными средствами для лечения этой патологии являются антикоагулянты и антиагреганты.

В лечении СКВ с АФС используют как прямые антикоагулянты, инактивирующие факторы свертывания крови, так и непрямые, уменьшающие их образование. Антикоагулянты применяют для лечения ЛН, используют для предупреждения и лечения тромбоза и тромбоэмболических осложнений.

Схема лечения АФС (тромбоз плюс наличие волчаночного антикоагулянта и/или антикардиолипидных АТ) включает стандартную терапию СКВ плюс: аспирин и варфарин (особенно если случился эпизод крупного тромбоза – легочной или бедренной артерии), а также *внутривенный иммуноглобулин, плазмаферез*. Показаны моноклональные антитела (ритуксимаб).

Прямые антикоагулянты. Гепарин – естественный прямой антикоагулянт, действие которого обусловлено образованием с антитромбином III комплекса, инактивирующего тромбин, а также подавлением активности факторов Ха, IXa, VIIa свертывания крови. Кроме того, гепарин обладает широким спектром действия, включающим противовоспалительный, диуретический, гипотензивный, антигипоксический, сосудорасширяющий и ранозаживляющий эффекты. За счёт восстановления отрицательного заряда ГБМ и уменьшения её проницаемости для молекул белка гепарин снижает протеинурию. Дозу гепарина подбирают индивидуально под контролем АЧТВ, курс лечения обычно составляет 2–4 нед. По показаниям далее применяют антикоагулянты непрямого действия (длительно в течение нескольких месяцев и/или антиагреганты). *Побочные эффекты гепарина: гиперкалиемия, тромбоцитопения, остеопороз.*

Непрямые антикоагулянты. Их применение показано при необходимости проведения длительной и непрерывной антикоагулянтной профилактики и терапии. В клинической практике преиму-

щественно используют **варфарин**. Действие препарата развивается через 10–12 ч после начала приема, с коротким (около 2 сут последствием). Дозу подбирают индивидуально, исходя из показателей международного нормализованного отношения (МНО) (рекомендуемые значения 2,0–3,0). *Побочные эффекты варфарина*: кровоизлияния, кровотечения, гематурия, диспепсические явления, алопеция, сыпь, повышение температуры тела.

Другие методы лечения СКВ. Одним из перспективных направлений в лечении является использование с противовоспалительной и иммуносупрессивной целью противовоспалительных цитокинов (моноклональных АТ, пептидных субстанций против TNF- α , TNF- β , PDGF- β , антагонистов рецепторов цитокинов), естественных противовоспалительных цитокинов (IL4, IL10, IL13), противовоспалительных эйкозаноидов, антитромботических молекул, антиоксидантов. В литературе широко обсуждается роль трансплантации стволовых клеток (ТСК) в лечении СКВ [1]. ТСК подвергались пациенты, у которых были исчерпаны все возможности стандартной терапии, и заболевание грозило либо смертью, либо полной потерей функции пораженных органов. ТСК позволила остановить прогрессирование заболевания и в

некоторых случаях улучшить функционирование пораженных органов.

Заключение

В течение последних десятилетий прогноз при волчаночном нефрите существенно улучшился, что изменило представления о СКВ как о фатальном заболевании. В настоящее время при адекватном лечении показатели 5-летней выживаемости больных с СКВ с поражением и без поражения почек достигают 90–100%.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Беляева ЛМ. *Сердечно-сосудистые заболевания у детей и подростков*. В: Беляева ЛМ, Хрусталева ЕК. Выш. шк., Минск, 2003; 365
2. Лойман Э, Цыгина А, Саркисян А, ред. *Детская нефрология. Практическое руководство*. Литтерра, М., 2010; 390
3. Подчерняева НС. Волчаночный нефрит у детей. *Вопросы современной педиатрии* 2006, 5(2): 66-74
4. Эрман МВ. *Нефрология детского возраста в схемах таблиц: справочное руководство*. Спец. Лит, СПб., 1997; 414
5. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P. *Pediatric Nephrology*, 5 ed. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2004; 1564
6. Rees L, Webb N, Rees P. *Paediatric nephrology*. Oxford University Press, London, 2007 618
7. Kazyra I, Pilkington C, Marks SD, Tullus K. Mycophenolate mofetil treatment in children and adolescents with lupus. *Arch Dis Child* 2010; 95:1059-1061

Поступила в редакцию 16.03.2011 г.

Принята в печать 18.11.2011 г.