

Нефропатии при ревматических заболеваниях у детей

В.И.Карташева

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

Представлена клиничко-морфологическая картина поражения почек при системной красной волчанке, системной склеродермии и дерматомиозите у детей. В соответствии с особенностями патогенеза нефропатии изложены принципы терапевтических подходов при каждой из этих ревматических болезней: иммуносупрессанты при иммуновоспалительной активности волчаночного нефрита и экстракорпоральные методы очищения крови (плазмаферез) синхронно с пульс-терапией циклофосфамидом при быстро прогрессирующем почечном кризе; все средства борьбы с возможным развитием острой почечной недостаточностью вследствие миоглобинурии при бурнотекущем дерматомиозите.

Ключевые слова: ревматические заболевания у детей, иммуносупрессанты, плазмаферез, гипотензивные, вазодилататоры, миоглобинурия

Nephropathies in rheumatic diseases in children

V.I.Kartasheva

I.M.Sechenov Moscow Medical Academy

The article presents clinicopathologic features of the affection of the kidneys in systemic lupus erythematosus, scleroderma, dermatomyositis in children. According to specific features of the pathogenesis of a nephropathy, principles of therapeutic approaches to each of these rheumatic diseases are exposed: immunosuppressors for the immune-inflammatory activity of lupous nephritis and extracorporeal methods of blood purification (plasmapheresis) simultaneously with cyclophosphamide pulse therapy in case of its rapidly progressing course and in lupous renal crisis; hypotensive drugs and vasodilators for sclerodermic renal crisis; all means of counteracting the possible development of acute renal failure due to myoglobinuria for violently manifesting dermatomyositis.

Key words: infantile rheumatic diseases, immunosuppressors, plasmapheresis, hypotensive, vasodilators, myoglobinuria

Среди поражений почек различной этиологии у детей определенное место занимают нефропатии, возникающие при ревматических заболеваниях и, в частности, при диффузных болезнях соединительной ткани (ДБСТ). Из них наибольшее значение имеет волчаночный нефрит (ВН), так как он встречается часто, протекает в большинстве случаев тяжело, проявляя торпидность к лечению. В то же время причина его развития не всегда распознается своевременно.

Волчаночный нефрит представляет собой иммунокомплексный патологический процесс, развивающийся у больных системной красной волчанкой (СКВ) при функциональной недостаточности Т-клеток супрессоров и нарушенном гуморальном иммунитете.

Диагноз ВН не представляет затруднений, если болезнь клинически проявляется сразу или вслед за другими характерными признаками СКВ, особенно за эритемой кожи лица («бабочка»), и сопровождается типичными для этого заболевания изменениями со стороны крови: лейкопенией, иногда тромбоцитопенией, специфическими иммуно-

логическими находками (наличие волчаночных клеток, антиядерных антител и антител к нативной ДНК в высоком титре).

Диагностические трудности возникают, если ВН протекает изолированно при отсутствии каких-либо из перечисленных признаков системного процесса, т.е. представляет собой нефритическую маску СКВ, встречающуюся как в дебюте, так и в поздние сроки болезни, главным образом, при персистирующем нефротическом синдроме, доминирующем в клинической картине и подавляющем остальные признаки основного заболевания [1].

При исследовании почек больных ВН на аутопсии самой частой морфологической находкой является диффузный пролиферативный его тип (IV тип поражения почек при СКВ, по классификации ВОЗ, 1995). При нефробиопсии превалирует мезангиальный (II) или склерозирующий (VI) тип нефрита (фибропластический). Кроме того, встречаются и очаговый пролиферативный (III), мембранозный (V) и различные варианты мезангиального (II) нефрита [2–4].

ВН свойственно хроническое течение с периодами ремиссий и обострений. В период обострения наблюдается развернутая картина активного выраженного нефрита как с нефротическим синдромом (чаще всего), так и без него (нефритическая форма). У 1/5 больных имеется активный латентный нефрит, т.е. протекающей без отеков или пастозности тканей, без артериальной гипертензии, с незначитель-

Для корреспонденции:

Карташева Вера Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, консультант кафедры детских болезней

Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова

Адрес: 119995, Москва, ул. Большая Пироговская, 19

Телефон: (095) 433-5220

Статья поступила 04.03.2003 г., принята к печати 29.03.2004 г.

ными изменениями в моче, но с нарастающим снижением почечных функций [2].

Об активности нефрита можно судить по прогрессирующей протеинурии и нарастающим изменениям мочевого осадка, а также по снижающемуся объему клубочковой фильтрации, но прежде всего – по уровню комплемента в сыворотке крови. Низкие показатели последнего отражают степень его утилизации в процессе формирования иммунных комплексов. Дополнительными критериями активности нефрита являются результаты биомикроскопии бульбарной конъюнктивы, а также уровень фибронектина плазмы, наиболее высокий у больных с волчаночным аутоиммунным почечным кризом [5, 6].

Аутоиммунный волчаночный почечный криз в противоположность иммуновоспалительной активности ВН III степени выделяют как особое состояние, заключающее в себе угрозу для жизни больного. Он характеризуется наивысшей степенью активности почечного процесса и проявляется картиной острой почечной недостаточности (ОПН), высокой и упорной артериальной гипертензией и значительными изменениями мочевого осадка. При этом часто отмечается макрогематурия.

Морфологическим критерием волчаночного почечного криза является распространенный фибриноидный некроз сосудов и стромы почек, чем и объясняется значительное, подчас необратимое, снижение почечных функций, требующее иногда применения экстракорпорального гемодиализа [7].

Состояние аутоиммунного волчаночного почечного криза необходимо дифференцировать с высокоактивным ВН быстро прогрессирующего течения. Последний сравнительно редко встречается у детей, морфологически характеризуется экстракапиллярной клеточной пролиферацией и образованием характерных полулуний в гломерулах.

Активный ВН выраженной формы как с нефротическим синдромом, так и без него определяет лечебную тактику при СКВ. При его наличии необходима компетенция специалиста-нефролога и подбор наиболее адекватного терапевтического режима, направленного на:

- подавление иммуновоспалительной активности путем применения кортикостероидов (преднизолон) совместно с цитостатиками, гепарином и антиагрегантами (кураптитом);
- поддержание или восполнение нарушенной функции почек;
- выравнивание артериального давления, гомеостаза и гемокоагуляции [2, 4, 8, 9].

При ВН быстро прогрессирующего течения, как и при волчаночном почечном кризе, не проводится интенсивная терапия с использованием экстракорпоральных методов очищения крови (плазмафереза) синхронно с пульс-терапией циклофосфамидом (в дозе 12 мг/кг массы тела больного для однократной инфузии, если уровень креатинина крови не превышает 0,53 ммоль/л). В противном случае дозу цитостатика уменьшают вдвое [10]. Одновременно проводится симптоматическая и корригирующая терапия ОПН и артериальной гипертензии.

Среди антигипертензивных средств при тяжелом ВН хорошо зарекомендовали себя ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, в том числе Каптоприл, Эндаприл и другие препараты этого ряда, которые теперь

рассматриваются и как ренопротекторы [11]. При гормонорезистентном хроническом гломерулонефрите (ХГН), в том числе и волчаночной природы, в последнее десятилетие делаются попытки использовать иммуносупрессанты второго ряда, в частности, Циклоспорин А, микофенолата мофетил и другие средства, применяемые в трансплантологии.

Циклоспорин А избирательно ингибирует экспрессию генов, участвующих в активации Т-лимфоцитов на ранних этапах, т.е. проявляет себя как селективный иммунодепрессант, снижающий продукцию интерлейкина-2 и других цитокинов активированными Т-лимфоцитами. В контролируемых исследованиях, включавших взрослых и детей, установлены преимущества препарата в отношении частоты и сроков ремиссии нефротического синдрома [12]. Наряду с этим отмечена присущая этому препарату нефротоксичность, выражающаяся снижением почечных функций и развитием артериальной гипертензии, что делает его неприемлемым при лечении больных с почечной недостаточностью, артериальной гипертензией и тубулоинтерстициальными изменениями в нефробиоптате. В связи с нефротоксичностью он не нашел широкого применения в клинической практике. Тем не менее Н.А.Мухин и соавт. получили хороший эффект от применения Циклоспорина А по 2,5–5 мг/кг в сут у 4 больных с ХГН различных морфологических типов, авторам удалось в короткие сроки устранить гормонорезистентный нефротический синдром, при этом не было отмечено нефротоксических проявлений препарата [13]. Приходится учитывать и указания отдельных авторов на то, что Циклоспорин А – слабый иммунодепрессант, и рекомендации использовать его лишь как средство поддерживающей терапии [4, 9].

Микофенолата мофетил – морфоинозитиловый эфир микофеноловой кислоты. Его активным метаболитом является микофеноловая кислота – мощный ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы, фермента, лимитирующего скорость синтеза гуанозиновых нуклеотидов. Препарат дает более выраженный антипролиферативный эффект в отношении лимфоцитов, чем иных клеток, проявляя цитостатическую, но не цитотоксическую активность. Как иммуносупрессант антиметаболического типа, препарат подавляет пролиферацию стимулированных Т- и В-лимфоцитов, приводя к снижению образования антител и синтеза ДНК. Такая супрессия гуморального иммунитета может быть полезной и при лечении больных ВН. В литературе опубликованы данные о лечении микофенолата мофетилем примерно 100 взрослых больных с рефрактерным ВН. При применении его по 1,0–1,5 г 2 раза в сутки уменьшалась протеинурия, стабилизировался уровень сывороточного креатинина, нормализовался уровень С3-компонента комплемента и антител к ДНК, снижалась активность СКВ [14]. Препарат назначали в комбинации с преднизолоном вместо азатиоприна, иммуносупрессивный эффект которого он превосходит. Возможные осложнения при использовании микофенолата мофетила такие же как и при лечении азатиоприном (диарея, тошнота, запор, лейкопения, присоединение инфекции). По сравнению с азатиоприном отмечается также несколько большая частота лимфопролиферативных заболеваний [15].

Своевременно начатая, правильно подобранная и квалифицированно проводимая комплексная интенсивная терапия в активном периоде ВН дает хорошие результаты и поз-

позволяет добиться клинико-лабораторной ремиссии. По достижении последней проводится поддерживающая терапия. При этом базовым препаратом остается преднизолон в постепенно снижающейся дозе до минимальной (5–10 мг/сут) в сочетании с азатиоприном или ежемесячными пульсами циклофосфида до 2 лет и более [4, 8].

Благодаря значительно увеличившейся за последние годы длительности жизни больных с ВН возросла актуальность вопроса об их лечении в терминальной стадии ХПН, которая развивается примерно у 10–15% пациентов с СКВ [4]. В этой стадии им показаны гемодиализ и трансплантация почек. При этом возможность развития ВН в трансплантате считается маловероятной. Вместе с тем следует помнить, что, находясь на гемодиализе, многие больные все еще нуждаются в иммуносупрессивной терапии [4, 9].

При прогрессирующем системном склерозе (ПСС), или системной склеродермии, поражение почек удается установить у 56% больных в среднем через 3,5 года от начала заболевания. Однако истинная частота склеродермической нефропатии очевидно выше, так как при аутопсии и нефробиопсии она выявлялась, даже если не регистрировалась клинически, тем более, что характерные клинические и морфологические ее проявления имеются далеко не всегда. В пораженных почках нет ни экссудативных реакций, ни клеточной пролиферации. В большинстве наблюдений (72,4%) склеродермическая нефропатия протекает в субклинической форме, характеризуясь незначительными изменениями в моче, в основном в виде преходящей минимальной протеинурии и нарушениями почечных функций. Последние проявляются, главным образом, патологическими радиоренограммами, а также снижением объема эффективного почечного плазмотока, иногда при отсутствии мочевого синдрома. При длительном наблюдении (до 11–12 лет) уровень артериального давления у всех больных сохраняется в пределах нормы, признаков почечной недостаточности не отмечается. Серьезного прогностического значения эта форма склеродермической нефропатии не имеет [16].

Значительно реже (17%) поражение почек при ПСС представлено нефритоподобной формой, напоминающей латентный нефрит. При этом в моче у больных обнаруживаются минимальные изменения в виде небольшой протеинурии и патологического осадка. Тем не менее при нефробиопсии выявляются значительные изменения: диффузные утолщения и склероз стромы, сосудов и капсулы клубочков, резкая дистрофия эпителия канальцев вплоть до некроза отдельных клеток. Эта форма склеродермической нефропатии имеет серьезное прогностическое значение. У части больных, в среднем через 5 лет от момента установления первых признаков поражения почек, развивается выраженная картина хронического нефрита с артериальной гипертензией и в отдельных случаях с летальным исходом от сердечно-почечной недостаточности при явлениях уремии в терминальном периоде.

У отдельных больных (6,4%) ретроспективно, по данным аутопсии, проводившейся через 1,5–3,5 года от начала ПСС, или при нефробиопсии, осуществленной через несколько (более 6) лет от начала заболевания, обнаруживается бессимптомная склеродермическая нефропатия. При этом в почках выявляются склероз артерий с сужением их просве-

та, периваскулярный и перигломерулярный склероз стромы, белковая и зернистая дистрофия эпителия канальцев.

При каждой из этих трех форм склеродермической нефропатии больные остаются под наблюдением ревматолога. Лечение проводится в соответствии с общеклинической картиной и характером течения основного заболевания [17].

Серьезная нефрологическая проблема возникает при развитии склеродермического почечного криза, ранее именовавшегося «истинной склеродермической почкой». Являясь большой редкостью, он наблюдается у 2,1% и менее детей с ПСС. В последние три десятилетия благодаря правильно ориентированной превентивной терапии он нам вообще не встречался [18]. Почечный криз при ПСС характеризуется внезапным появлением злокачественной артериальной гипертензии, ОПН с олигурией и скудным мочевым осадком, быстрым нарастанием уровня азотистых шлаков в сыворотке крови и летальным исходом уже через 2–3 нед.

В основе почечного криза при ПСС лежат вазоспастические явления, напоминающие периферический синдром Рейно, возникающие особенно легко в патологически измененных сосудах со структурными нарушениями в проксимальной части интерлобулярных артерий. Эти нарушения представлены разрастанием интимы последних с концентрическим их сужением вплоть до полной облитерации просвета, а также фибриноидными некрозами дистальной части афферентных сосудов, что и приводит, в основном бессимптомно, к развитию нефросклероза. В условиях тяжелого и длительного вазоспазма может произойти срыв компенсаторных механизмов почечной циркуляции. При этом в сосудах почек давление падает ниже критического, сопровождаясь развитием коллапса. Возникающая гипоксия почечной ткани препятствует восстановлению циркуляции. Появляются участки ишемии и некроза в корковом слое почки. обуславливающие явления ОПН. Одновременно происходит стимуляция секреции ренина и ангиотензина, что способствует вазоконстрикции и создает порочный круг патологического процесса с присущей ему артериальной гипертензией, часто злокачественной. Предсказать развитие почечного криза невозможно. Часто его предвещают нормальные анализы мочи и сохранный клиренс креатинина. Исключается в этом плане и значение эритроцитурии, которая изредка отмечается у больных ПСС, а также гиперренинемии, выявляемой иногда у пациентов с нормальным артериальным давлением [19].

Современная терапия существенно изменила течение почечного криза и его прогноз. В литературе встречаются описания благополучного исхода подобного криза у пациентов с ПСС с последующей длительностью их жизни более 10–13 лет, хотя при этом не исключается возможность повторного развития этого грозного проявления болезни [20].

Лечение склеродермического почечного криза требует быстрой ориентации врача в сущности происходящего и незамедлительной интенсивной терапии, которая и определяет судьбу больных. Все нестероидные противовоспалительные препараты, применяемые в ревматологии, при почечном кризе у больных ПСС неэффективны, кортикостероиды противопоказаны. Для предотвращения и купирования злокачественной артериальной гипертензии применяют Каптоприл, Обзидан, ориентируясь на гиперренинанию как ран-

нее показание к их применению. Используют управляемую гипотонию с помощью длительной инфузии веропамила и как крайнюю меру – нефрэктомиию с последующей трансплантацией почек. В борьбе с ОПН применяют все средства, направленные на устранение спазма почечных сосудов и улучшение почечного кровотока (внутривенное введение эуфиллина, трентала, реополиглюкина), выравнивают электролитный баланс, форсируют диурез и т.д. При необходимости прибегают к гемодиализу. По данным литературы, на сегодняшний день имеются больные с прогрессирующим системным склерозом, перенесшие ОПН и лечившиеся гемодиализом, некоторые из них продолжают жить долгие годы [21, 22].

Диагноз почечного криза затруднителен, если он является дебютом и развивается при отсутствии кожных проявлений ПСС. О его склеродермической природе следует думать, если ОПН возникает без видимых причин и сопровождается наличием антиядерных и других специфических антител в сыворотке крови [17, 23]. Он подтверждается результатами морфологического исследования почечной ткани и дальнейшим наблюдением за течением патологического процесса.

При дерматомиозите, также входящим в число ДБСТ, нет специфической, типичной для этого заболевания, нефропатии. Поражение почек вообще несвойственно дерматомиозиту. В части наблюдений на высоте активности патологического процесса в моче обнаруживаются следы белка, в осадке – единичные эритроциты и цилиндры, что может быть обусловлено лихорадкой и повышенной проницаемостью сосудов. Функциональная способность почек при этом остается сохранной.

В наблюдениях, включавших 119 детей с дерматомиозитом, у 41,5% больных в период развернутой клинической картины заболевания установлены умеренные преходящие изменения в моче (белок – 0,038–0,45 г/л, единичные в поле зрения эритроциты и цилиндры), при этом артериальное давление было в норме или имело тенденцию к снижению. Функциональная способность почек во всех наблюдениях была сохранена. При морфологическом исследовании почек у большинства обследованных больных была выявлена зернистая и гиалиново-капельная дистрофия эпителия извитых канальцев [24, 25].

В более ранних публикациях можно встретить упоминания о единичных наблюдениях больных с дерматомиозитом и с более тяжелым поражением почек. Так, сообщается о случае дерматомиозита с клинико-морфологическими признаками быстропрогрессирующего гломерулонефрита у девочки 7 лет [26]. Подобное же наблюдение, касавшееся 16-летней больной с дерматомиозитом, приводят П.Е.Розенфельд и Н.Б.Брушлинская [27]. Сообщается также о случае нефротического синдрома у 9-летнего мальчика с дерматомиозитом [28].

Очевидно, каждая из этих публикаций отражает скорее всего сочетанную патологию, когда нефропатия как самостоятельное заболевание развивается у больного дерматомиозитом, тем более что тесная патогенетическая связь этих двух патологических процессов не выявляется.

Привлекают внимание данные некоторых авторов о том, что при высокой активности дерматомиозита изменения в

моче могут быть обусловлены миоренальным синдромом, аналогичным краш-синдрому (синдром длительного раздвигания), возникающим иногда на фоне бурно протекающего дерматомиозита или миопатического криза и могущим привести к ОПН. Объясняется это тем, что в условиях ацидоза миоглобин выпадает в осадок и закупоривает почечные канальцы [24, 25]. Миоглобинурия сопровождается темно-коричневой окраской мочи и высокой активностью ферментов сыворотки крови (креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, аминотрансфераз), в десятки раз превышающей норму.

Таким образом, поражение почек, как правило, несвойственно ювенильному дерматомиозиту. Возможные минимальные находки в моче преходящего характера в активном периоде заболевания могут быть отражением общего сосудистого компонента с вовлечением в патологический процесс и сосудов почек или свидетельством очаговых дистрофических изменений в ее канальцах. Нефрологической проблемой является развитие миоглобинурии, возможной при бурнотекущем дерматомиозите. Ее воздействие на почки с развитием ОПН может создать угрозу для жизни и требует соответствующих незамедлительных мер лечебной помощи как нефролога, так и ревматолога [24, 25, 29, 30].

В заключение необходимо подчеркнуть, что при ДБСТ в основе нефропатии лежат совершенно различные патогенетические механизмы, и это определяет строго дифференцированный терапевтический подход при каждой из них.

Литература

1. Карташева В.И. Волчаночный нефрит как изолированное почечное страдание в дебюте системной красной волчанки у детей (нефритическая маска СКВ). Педиатрия 1981; 5: 44–7.
2. Карташева В.И. Волчаночный нефрит у детей. М.: Медицина, 1999.
3. Серов В.В. Гломерулонефрит: прошлое, настоящее, будущее. «Успехи нефрологии». Сборник научных трудов Под. ред. Н.А.Мухина, С.В.Грачева, Л.В.Козловской и др. М.: ММА им. И.М.Сеченова, 2001; 140–4.
4. Камерон Дж.С. Волчаночный нефрит и его ведение в 2001 г. М.: ММА им. И.М.Сеченова, 152–62.
5. Фролова Е.В., Соколовский Г.А., Карташева В.И. Значение микроциркуляторных нарушений в сосудах бульбарной конъюнктивы для оценки активности гломерулонефрита у детей. МРЖ; 1987; (9): 140–2.
6. Осминина М.К., Карташева В.И., Донов Г.И., Фоменко Т.М. Фибронектин плазмы при системной красной волчанке и дерматомиозите у детей. 1-й съезд ревматологов РФ. Тезисы докл. Оренбург, 1993.
7. Варшавский В.А., Зайратьянц О.В. Патоморфология критических состояний при диффузных болезнях соединительной ткани у детей. Критические состояния и неотложная терапия при диффузных болезнях соединительной ткани у детей. М.: Информатик, 1995; 42–64.
8. Подчерняева Н.С. Лечение волчаночного нефрита у детей. Детская ревматология. Руководство для врачей. Под ред. А.А.Баранова, Л.К.Баженовой М.: Медицина, 2002; 108–35.
9. Тареева И.Е. Волчаночный нефрит в середине XI века и в начале XXI века. Терапевтический архив 2001; (6): 5–10.
10. Gutschmidt H.Y., Fuler H.H., Albrecht J., et al. Cyclophosphamid-Stosstherapie synchronisiert mit plasmapheresen bei rapid progredienter glomerulonephritis. Dtsch Med Wschr 1986; 114(3): 1439–44.

омом,
разда-
гекаю-
могу-
товиях
ет по-
дается
остью
лак-
з пре-
свой-
мини-
ктив-
щего
эский
овых
логи-
рии,
воз-
угро-
гель-
мато-
БСТ
мато-
диф-
дой
стра-
я ма-
пехи
раче-
им.
рку-
ак-
ктив-
тей.
оя-
че-
ни-
ма-
вой
ка.
ие
ри-

11. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Кутырина И.М. и др. Протеинурическое ремоделирование интерстиция – мишень нефропротективной терапии при хронических заболеваниях почек. Терапевтический архив 2002; (6): 5–11
12. Ponticelli C., Rizzoni G., Edefoni A., et al. A randomized trial of cyclosporine in steroidresistant idiopathic nephrotic syndrome. Kind Ynt 1993; 43: 1376–84.
13. Мухин Н.А., Тареева И.Е., Краснова Т.Н. Сандиммун (циклоsporин А) в лечении хронического гломерулонефрита. Клиническая фармакология и терапия 1995. 2: 38–9.
14. Adu D., Gross Y., Yune D.R.W. Treatment of systemic lupus erythematosus with mycophenolate mofetil. Lupus 2001; 10: 203–8.
15. Ключкина Н.Л., Шекшина С.В., Насонов Е.Л. Современный взгляд на лечение системной красной волчанки. Российский медицинский журнал 2002; 10(6) 1–6.
16. Карташева В.И. Поражение почек при прогрессирующем системном склерозе у детей. Вопросы охраны материнства и детства 1983. 3: 54–9.
17. Левина С.Г. Ювенильная склеродермия. Детская ревматология. Руководство для врачей. Под ред. А.А.Баранова, Л.К.Баженовой. М. Медицина. 2002.
18. Карташева В.И. Почечный криз при прогрессирующем системном склерозе. Критические состояния и неотложная терапия при диффузных болезнях соединительной ткани у детей. М.: Информатик. 1995; 167–72.
19. Kovalchick M., Guggenheim S., Silveraia M., et al. The Kidney progressive systemic sclerosis: prospective study. Ann Intern Med 1978; 89(6): 881–7.
20. Steen V., Medsger Th., Osioi Th., et al. Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis. Am J Med 1984; 76(5): 779–86
21. Paul M., Bear R., Sugar L. Renal transplantation in scleroderma. J Rheumatol 1984; 11(3): 406–8.
22. Le Roy E., Fleischmann R. The management of renal scleroderma: experience with dialysis, nephrectomy and transplantation. Am J Med 1978; 64(6): 974–8.
23. Гусева Н.Г. Системная склеродермия – «модельная болезнь». Успехи нефрологии. Сборник научных трудов. Под ред. Н.А.Мухиной, С.В.Грачевой, Л.В.Козловской и др. М. ММА им. И.М.Сеченова. 2001: 354–60.
24. Исаева Л.А., Жвания М.А. Дерматомиозит у детей. М., Медицина, 1978.
25. Рябова Т.В. Дерматомиозит. Детская ревматология. Руководство для врачей. Под ред. А.А.Баранова, Л.К.Баженовой. М.: Медицина, 2002: 195–206.
26. Bradlay Y., Drace M., Mack H. Dermatomyositis with nephritis in a negro girl. Ann J Dis Child 1951; 81: 403–7
27. Розенфельд П.Б., Брушлинская Н.Б. О дерматомиозите. Научные труды Московской городской клинической больницы им. С.П.Боткина; 1959: сб. 5. 1 391–7.
28. Debauchen C., Bessiere M., Etienne M. Syndrome nephrotique associe a une dermatomyosite Ann Pediat 1973; 20: 153–8.
29. Шариков А.М., Асадов Д.А., Умарова З.С. Острая почечная недостаточность и ее прогноз у детей. Российский педиатрический журнал 2002. 1: 58–61.
30. Донов Г.И. Плазмаферез в комплексной терапии при дерматомиозите у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1993

ЭНТЕРОФУРИЛ

суспензия / капсулы

**Безопасен для детей
грудного возраста,
может применяться
со 2-го месяца жизни**

**Не нарушает равновесия
нормальной флоры кишечника**

**Важнейшая составляющая
терапии дисбактериозов**

**Не имеет альтернатив
в период установления
причины диареи**



**кардинальное лечение
диарей у детей и взрослых**

BOSNALJEK
Pharmaceuticals

Произв.
Сараево, ул. Юкичева, д. 53, Босния и Герцеговина
Представительство в России:
117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 16, корп. 2, оф. 32