

Синхронизация плазмафереза и пульс-терапии циклофосфамидом при волчаночном нефрите у детей

М.К.Осминина, Г.А.Лыскина, Г.М.Рабиева, Г.И.Донов, Т.М.Фоменко, М.В.Кураш

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

Сорок два ребенка с высокоактивным волчаночным нефритом получили лечение методом синхронизации плазмафереза и пульс-терапии циклофосфамидом. Длительность катамнестического наблюдения составила в среднем 120 мес. Показана большая эффективность метода по сравнению с традиционной 4-х компонентной схемой лечения люпус-нефрита. В статье представлены результаты лечения в зависимости от морфологического характера поражения почечной ткани, возможные осложнения терапии. Дана сравнительная 2-х и 5-летняя выживаемость больных.

Ключевые слова: лечение, волчаночный нефрит, дети, осложнения, отдаленные результаты

Synchronization of plasmapheresis with cyclophosphamide pulse therapy in children with lupous nephritis

M.K.Osminina, G.A.Lyskina, G.M.Rabieva, G.I.Donov, T.M.Fomenko, M.V.Kurash

I.M.Sechenov Moscow Medical Academy

Forty-two children with highly active lupous nephritis have been treated by the method of synchronization of plasmapheresis with cyclophosphamide pulse therapy. The duration of catamnestic observation was 120 months on average. High effectiveness of this method in comparison with traditional four-component scheme of the treatment of lupous nephritis was shown. The article presents the results of the treatment depending on morphological character of renal tissue injury, possible complications of the therapy. Comparative two-year and five-year survival rates have been presented.

Key words: treatment, lupous nephritis, children, complications, long-term results

Лечение волчаночного нефрита представляет собой сложную задачу, особенно в детском возрасте. Являясь относительно редким страданием, системная красная волчанка (СКВ) приводит к поражению почек в 74,4% случаев, половина из которых сопровождается нефротическим синдромом, артериальной гипертензией, почечной недостаточностью. Дебют волчаночного нефрита у подавляющего большинства детей приходится на первые 2 года болезни, определяя в дальнейшем исход заболевания в целом [1]. Возрастные особенности кровоснабжения почек, преобладание экссудативной фазы воспаления, грубые нарушения реологических свойств крови, тенденция к генерализации процесса обуславливают крайне тяжелые клинические проявления болезни у детей. Именно поэтому в педиатрической практике используются более агрессивные методы лечения, к числу которых относятся пульс-терапия глюкокортикоидами, цитостатиками, плазмаферез.

В последние годы проведен ряд работ по оценке сравнительной эффективности применения хорошо известных ци-

тостатиков. По-прежнему методом выбора для лечения тяжелого волчаночного нефрита остается интермиттирующая пульс-терапия циклофосфамидом в течение 6–12 мес наряду с оральным приемом преднизолонa [2–5].

До сих пор в литературе нет единого мнения об эффективности включения сеансов плазмафереза в комплекс лечебных мероприятий. Как самостоятельный метод лечебного воздействия плазмаферез используется в ревматологии уже более 20 лет, однако существование различных вариантов его применения определяет разную эффективность метода и невозможность сопоставления полученных результатов. В 1993 г. было предпринято международное многоцентровое исследование по оценке эффективности лечения люпус-нефрита с помощью интермиттирующей пульс-терапии циклофосфамидом и плазмафереза синхронно с пульс-терапией циклофосфамидом [6]. Достоверного различия в эффективности двух методов лечения не было получено. Следует подчеркнуть, что названное исследование проведено у взрослых пациентов. Тем не менее, до настоящего времени в литературе встречаются описания успешного лечения волчаночного нефрита с применением плазмафереза [7–9]. В этой связи нам представляется интересным изложить собственный опыт лечения детей с тяжелым волчаночным нефритом с использованием метода синхронизации плазмафереза и пульс-терапии циклофосфамидом, который мы применяем уже более 10 лет.

Для корреспонденции:

Лыскина Галина Афанасьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова

Адрес: 119435, Москва, ул. Б. Пироговская, 19

Телефон: (095) 246-7337

Статья поступила 12.04.2004 г., принята к печати 17.10.2004 г.

В нефрологической практике плазмаферез был впервые использован в 1975 г. при синдроме Гудпасчера, который характеризуется поражением легких и почек в виде быстро прогрессирующего нефрита [10, 11]. Проведение плазмафереза в сочетании с приемом иммуносупрессантов через рот позволило быстро купировать почечную недостаточность и легочный синдром, значительно улучшив ранее фатальный прогноз при этом заболевании. В этот же период J.V.Jones начал серию работ по использованию плазмафереза при СКВ, в том числе с тяжелым поражением почек [12]. В 1982 г. он обобщил опыт лечения 70 больных с помощью плазмафереза [13]. Автор отмечает эффективность метода у тяжелых больных, торпидных к лечению традиционным способом. Вместе с тем, J.V.Jones обращает внимание, что среди 11 больных, получавших плазмаферез в качестве монотерапии, положительный результат получен не у всех. Более того, в части наблюдений после проведения плазмафереза отмечено ухудшение состояния. В противоположность этому, быстрое улучшение наблюдалось у 80% больных, леченных преднизолоном (или азатиоприном), и в 100% случаев после применения комбинации плазмафереза и циклофосфамида. Эффективность плазмафереза при лечении волчаночного нефрита с быстрым падением почечной функции и нефротическим синдромом, рефрактерным к пероральной иммуносупрессивной терапии, была показана в работе W.Samtleben и подтверждена позднее в контролируемом исследовании D.Wallace [14, 15].

Кроме того, плазмаферез был с успехом применен при IgA-нефропатии протекавшей с ранним развитием почечной недостаточности, первично-хроническом гломеруло-нефрите, посткапилляротоксической нефропатии, нефрите при гранулематозе Вегенера и узелковом полиартериите [16–24]. Большинство авторов подчеркивается необходимость дополнительной иммуносупрессии в период проведения сеансов плазмафереза [21, 25–27]. Отсутствие ощутимого результата лечения, и даже ухудшение при использовании плазмафереза без иммуносупрессантов, объясняется возникновением синдрома рикошета, то есть повышением продукции антител и образованием новых иммунных комплексов с превышением их исходного уровня [28]. Этот феномен трактуется рядом исследователей как побочное действие плазмафереза и требует коррекции с помощью цитостатических препаратов [13, 26, 29]. Проведение дополнительно к плазмаферезу иммуносупрессивной терапии считается обязательным условием хорошего эффекта лечения. Вместе с тем, широкое применение в клинической практике альтернативных способов введения цитостатиков, новые экспериментальные работы по изучению влияния плазмафереза на иммунную и ретикулоэндотелиальную системы, противоречивые и порой неудовлетворительные результаты лечения по предложенным схемам побудили к созданию качественно новых режимов комбинированной терапии с использованием плазмафереза. Так, в 1986 г. немецкими нефрологами H.J.Gutschmidt и H.H.Euler была предложена методика синхронизации плазмафереза и пульс-терапии для лечения быстро прогрессирующего гломерулонефрита у взрослых [30].

Центральным принципом концепции синхронизации является необходимость нивелирования синдрома рикоше-

та. Помимо механического удаления из организма специфических антител, неспецифических медиаторов воспаления, циркулирующих иммунных комплексов, плазмаферез способен оказывать более сильное влияние на иммунную систему, а именно:

- снимать блок с ретикулоэндотелиальной системы, нормализуя клиренс циркулирующих иммунных комплексов и восстанавливая тем самым чувствительность организма к кортикостероидам и цитостатикам;
- непосредственно влиять на клеточный иммунитет, приводя к норме соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров;
- приводить к образованию новых по составу и биологическим свойствам циркулирующих иммунных комплексов, изменяя концентрацию их составных частей, находящихся в сыворотке крови в динамическом равновесии;
- вызывать усиленную пролиферацию В-клеточных клонов лимфоцитов с последующей гиперпродукцией ими специфических иммуноглобулинов, превышающих исходный уровень последних.

Именно последнее из перечисленных воздействий плазмафереза называется феноменом рикошета. В клинических наблюдениях было отмечено повышение уровня аутоантител и циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке больных, не получавших иммуносупрессии, уже через несколько часов после проведения сеанса плазмафереза, нараставшее в течение суток, нередко до превышения их уровня до лечения [13, 16, 25, 31, 32]. «Антительный рикошет» приводил к увеличению лабораторной активности болезни и клиническому ухудшению состояния пациентов [13, 32]. Подобные изменения первоначально трактовались как побочное действие метода, однако в результате дальнейших наблюдений легли в основу комбинированной терапии.

Экспериментальными работами на животных и некоторыми клиническими исследованиями было показано, что концентрация циркулирующих антител является биологическим регулятором дальнейшего синтеза аналогичных антител В-клетками [33].

Повышение уровня антител и циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке вследствие синдрома рикошета следует отграничить от феномена их обратного распределения, то есть выхода из экстравазального пространства, что имеет место сразу после сеанса плазмафереза [34]. Индукция синдрома рикошета происходит в период от нескольких часов до нескольких дней после проведенного плазмафереза и ускоряется повторной элиминацией антител [33, 35]. В моделях на животных выяснено, что этот синдром выражен тем сильнее, чем раньше после первичной иммунизации происходит удаление антител или чем активнее выражены иммунологические процессы в организме.

Клинически важным является доказательство того, что вымывание антител из циркуляторного русла приводит к повышенной пролиферации В-клеточных клонов [36]. Следует ожидать, что именно в этой фазе пролиферирующие В-лимфоциты окажутся наиболее уязвимы к действию цитотоксических препаратов, что приведет к продолжительной элиминации соответствующих клонов [37]. Используя плазмаферез в качестве стимулятора клеточной пролиферации, J.O.Shroeder предложил добиваться максимально выраженной пролиферирующей активности патогенного клона лим-

фоцитов, с последующим нанесением по ним мощного цитостатического удара в виде введения мегадоз циклофосфамида [38]. Именно этот препарат в мегадозах лучше других способен подавить синтез иммуноглобулинов G и M B-клетками, а также вызвать селективную элиминацию субпопуляций T лимфоцитов, воздействовать на неспецифические медиаторы воспаления и антигенраспознающие клетки.

Учитывая все изложенное выше, для достижения максимального эффекта синхронизации авторы метода предложили:

- по возможности, воздерживаться от иммуносупрессантов до начала синхронной терапии, чтобы не повредить иммунореактивность B-лимфоцитов;
- проводить повторные сеансы плазмафереза в больших объемах с короткими временными интервалами с целью элиминировать максимально возможное количество патогенных антител и циркулирующих иммунных комплексов и тем самым вызвать синдром рикошета;
- замещать удаленную жидкость растворами, не содержащими иммуноглобулинов, чтобы избежать неспецифического подавления B-клеточной пролиферации;
- ударную пульс-терапию циклофосфамидом в высоких дозах проводить в период максимального рикошета.

В 1986 г. синхронизация была впервые проведена J.O.Shroeder у 2 взрослых больных с СКВ, положив начало применению метода в ревматологии во многих странах [38].

В доступной литературе нам не встретилось публикаций по применению синхронной терапии у большого числа детей с волчаночным нефритом. Целью нашей работы явилось изучение эффективности лечения волчаночного нефрита с использованием метода синхронизации, выработка показаний, выявление осложнений и отдаленных результатов лечения.

Пациенты и методы

Впервые синхронная терапия (СТ) была использована в клинике детских болезней ММА им. И.М.Сеченова в 1989 г. под руководством профессора кафедры В.И.Карташевой, что явилось первым применением метода в России [1, 39]. К настоящему времени лечение этим методом получили 42 ребенка с высокоактивным волчаночным нефритом.

Синхронизацию плазмафереза и пульс-терапии осуществляли по Н.А.Гутшмидт [30]. Прерывистый плазмаферез проводили путем дробной сепарации крови в пластиковых контейнерах, центрифугируя ее при 2000 оборотов в минуту на протяжении 15–30 мин в зависимости от количества форменных элементов и объема предварительной гемодилюции. Последнюю осуществляли в случае отсутствия клинических признаков увеличения объема циркулирующей плазмы и гипергидратации тканей. В течение сеанса проводили 2- или 3-разовый забор крови из общего расчета 1–25 мл/кг массы больного, удаляя при этом около одного объема циркулирующей плазмы. Удаленную плазму возмещали электролитными растворами и 5% раствором альбумина или свежемороженой плазмой. Общий объем перфузии жидкости составлял 100–120% от удаленной плазмы.

Схема синхронной терапии (СТ) заключалась в следующем (рис. 1). Ежедневно, в 1, 2, 3 дни лечения проводилось по одному сеансу плазмафереза согласно описанной выше методике. Через 6 ч после последнего плазмафереза начинали пульс-те-

рапию циклофосфамидом (ЦФ) из расчета 10–15 мг/кг массы больного в 3, 4, 5 дни лечения. У двух больных с уровнем креатинина сыворотки более 0,528 ммоль/л дозу ЦФ уменьшали вдвое. В 2 случаях синхронную терапию проводили параллельно с сеансами гемодиализа. Наряду с этим широко использовали гепарин и антиагреганты, диуретики, гипотензивные и другие симптоматические средства, по показаниям антибиотики и иммунные глобулины.

После окончания СТ больные получали активную иммуносупрессивную терапию, включавшую преднизолон через рот 1–2 мг/кг с постепенным снижением, в сочетании с пульс-терапией циклофосфамидом в интермиттирующем режиме 1 раз в месяц в дозе 15–20 мг/кг как минимум в течение года.

Эффективность метода оценивали по динамике общепринятых лабораторных показателей активности нефрита, иммунологических маркеров СКВ, а также по скорости прогрессирования почечной недостаточности [40]. Этот показатель рассчитывали по упрощенному методу за месяц до СТ и через месяц после СТ, как $(1/Cr_2 - 1/Cr_1) / t$, где Cr_1 , Cr_2 – начальный и конечный уровень креатинина крови, t – время между начальным и конечным определением его уровня. Расчет данного показателя позволяет установить нарастание почечной недостаточности по мере увеличения длительности нефрита и оценивать влияние проводимой терапии.

Морфологическое исследование почечной ткани проведено 10 больным на кафедре патологической анатомии ММА им. И.М.Сеченова профессором В.А.Варшавским, д.м.н. Э.С.Севергиной, определение индекса активности и склероза – д.м.н. А.А.Ивановым.

Волчаночная природа нефрита была диагностирована на основании характерного поражения других органов и систем, специфических иммунологических тестов, в трех случаях типичной морфологической картины люпус-нефрита в нефробиоптате. Морфологический тип нефрита установлен у 10 детей, результаты приведены в табл. 1.

Средний возраст детей составил 13 лет (от 5 до 17), причем треть детей была мужского пола. Это, по-видимому, отражает тяжесть почечного процесса у наших пациентов, поскольку известно, что мальчики с волчаночным нефритом являются менее прогностически благоприятной группой по сравнению с девочками. Средняя длительность течения СКВ составила 18 мес, длительность нефрита колебалась от 1 до 60 мес, в среднем 13 мес. Волчаночный нефрит как моно-

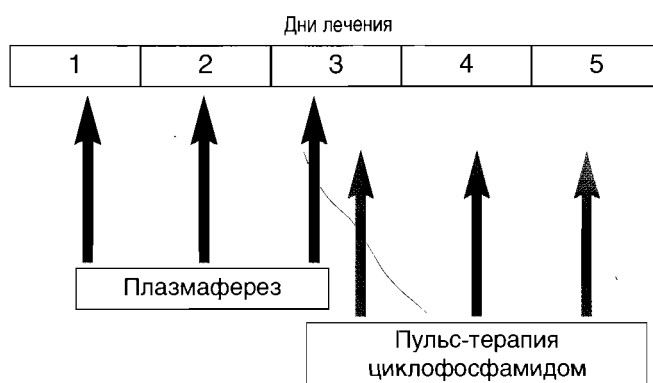


Рис. 1. Схема проведения синхронной терапии.

Таблица 1. Результаты морфологического исследования почечной ткани, $n = 10$

Больной	Морфологический вариант нефрита	Морфологический класс по ВОЗ	Индекс активности/индекс склероза	Признаки дисэмбриогенеза
1. Л-ва Н.*	Мезангиопролиферативный	IV	$1/1$	—
2. В-ва О.*	Мезангиокапиллярный	III	$9/4$	—
3. К-ая Н.*	Мезангиокапиллярный	III	$11/8$	—
4. К-кий В*.	Мезангиокапиллярный	III	$9/8$	элементы врожденной дисплазии почки
5. Д-ев С.*	Мезангиокапиллярный	III	$2/6$	—
7. П-на О.*	Мезангиокапиллярный	III	$5/3$	—
8. Д-ва А.*	Очаговый волчаночный нефрит	III	$2/4$	—
9. Б-н В.**	Диффузнопролиферативный	IV	$8/16$	—
10. П-н Е.*	Мезангиокапиллярный	III	$12/5$	—

* – биопсия, ** – аутопсия.

синдром был только у 3 детей (у 2 из них обнаружены специфические морфологические признаки в нефробиоптате), остальные пациенты имели клинические проявления полисистемной болезни. Выраженный нефрит с нефротическим синдромом отмечался у 40 детей, без нефротического синдрома – у 2, макрогематурия у $2/3$ пациентов, артериальная гипертензия – у 35 [41]. При этом средний уровень общего белка сыворотки составил $51,9 \pm 1,8$ г/л, креатинина – $0,219 \pm 0,033$ ммоль/л (двое больных находились на гемодиализе). Активность волчаночного нефрита к началу терапии трактовалась как волчаночный аутоиммунный почечный криз у 17, как 3 степень активности – у 26 детей.

Результаты исследования и их обсуждение

Непосредственные результаты синхронной терапии.

Положительный эффект СТ мы констатировали уже через 10 дней от начала лечения у 70% детей (29 пациентов). Эффект терапии проявлялся уменьшением отеков и ликвидацией анасарки у детей, имевших ее, увеличением диуреза, снижением степени выраженности макрогематурии, а в 5 случаях исчезновением последней. У большинства пациентов значительно уменьшалась гиперазотемия, увеличивался диурез. Удалось также полностью купировать такие экстраренальные проявления СКВ как лихорадку, кожный, суставной синдромы, снизить активность висцеритов. Важно отметить, что в указанный временной период удалось ликвидировать волчаночный почечный криз у 11 из 17 детей. При анализе динамики лабораторных показателей активности нефрита нами получен статистически значимый рост общего белка сыворотки и снижения креатинина (рис. 2).

Ближайшие результаты синхронной терапии оценивались через 4 нед после начала лечения. Динамика основных лабораторных показателей в течение месяца после СТ представлена в табл. 2. В целом, у 22 детей удалось купировать нефротический синдром, макрогематурию ликвидировать у 22 из 24 больных, снизить до нормы уровень азотистых шлаков у 29 пациентов. На этом основании в 22 наблюдениях (56%) эффект СТ за первый месяц расценен нами как хороший. В остальных случаях, несмотря на значительную положительную динамику уровня сывороточного креатинина и общего белка, а также гематурии, эффект признан удовлетворительным, так как нефротический синдром сохранялся.

Для сравнения терапевтической эффективности традиционного лечения иммуносупрессантами, которое имело место до СТ у 38 больных, была рассчитана скорость прогрессирования почечной недостаточности у каждого из них.

Показатель рассчитывали в течение месяца до начала и после СТ. Средняя скорость прогрессирования почечной недостаточности на традиционной терапии составила – $4,0 \pm 1,0$ за месяц, после СТ – $2,7 \pm 0,5$ (различие двух величин статистически значимо [$p < 0,05$]). Таким образом, в результате курса СТ тенденция к падению почечной функции сменилась тенденцией к ее нарастанию, что доказывает большие возможности метода в приостановке прогрессирования почечной недостаточности перед традиционным способом лечения.

Отдаленные результаты лечения. Период последующего наблюдения за больными колебался от 7 мес до 12 лет, составляя в среднем 34 мес. В сроки от 2 до 6 мес после начала СТ ремиссии нефрита (нормальная функция почек, суточная потеря белка не более 0,5 г, в осадке менее 10 эритроцитов в препарате) удалось достигнуть еще у 2 пациентов, которые перенесли волчаночный почечный криз, и к началу лечения находились на гемодиализе. У одного из них морфологически выявлен диффузный пролиферативный волчаночный нефрит с индексом склероза равным 16. Однако позже эти пациенты умерли от тяжелых инфекционных осложнений (вирусный менингит, сепсис) при явлениях прогрессирующей почечной недостаточности.

Еще у одного больного развилось обострение хронического пиелонефрита через 4 мес после СТ, в связи с чем констатировать начало ремиссии волчаночного нефрита мы смогли только на 8 мес от начала лечения, купировав мочевую инфекцию.

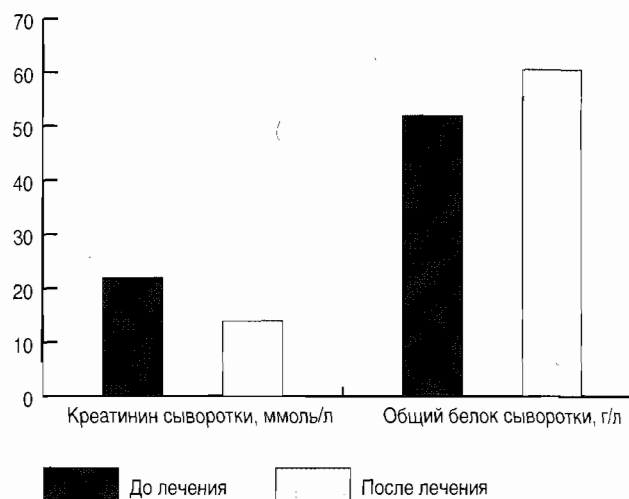


Рис. 2. Непосредственные результаты синхронной терапии.

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей в первый месяц после лечения

Показатель	Исходный уровень	Уровень через месяц после начала СТ	Динамика в % к исходному уровню
Креатинин, ммоль/л	0,219 ± 0,033	0,111 ± 0,09	-24,3 ± 5,3*
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	54,7 ± 4,9	73,2 ± 3,9	64,9 ± 21,2*
Общий белок, г/л	51,9 ± 1,1	62,4 ± 1,8	23,7 ± 3,5
Гематурия, баллы	1,8 ± 0,2	0,9 ± 0,1	-24,2 ± 4,5*
СОЭ, мм/час	56,4 ± 2,6	30,1 ± 3,3	-46,3 ± 5,0*
Циркулирующие иммунные комплексы	122,1 ± 5,8	72,8 ± 4,1	38,1 ± 3,5*

* – динамика статистически значима ($p < 0,05$).

Анализ результатов лечения в зависимости от степени обратимости повреждений гломерул по индексу активности и склероза в биоптате показал нецелесообразность применения СТ при индексе склероза более 11 [8, 42, 43]. Полученные результаты согласуются с данными зарубежных авторов о малой эффективности лечения взрослых больных с высоким индексом склероза почечной ткани [44].

Оценивая последовательность регресса различных клинических проявлений нефрита следует отметить, что под влиянием СТ в первую очередь нормализуются азотистые шлаки, несколько позже купируются нефротический синдром и артериальная гипертензия. Самым упорным клиническим проявлением болезни является гематурия. Почти у 1/4 больных она сохраняется до 4–6 мес после СТ, в пределах 15–80 эритроцитов в препарате при общем анализе мочи. У трех пациентов в нашем исследовании стойкая гематурия сохранялась до года после СТ.

Наш опыт свидетельствует о том, что персистирующая гематурия не должна восприниматься врачом как неудача лечения и заставлять его менять лечебную тактику. По-видимому, у детей восстановление микроциркуляции в поврежденной почке идет долго, что обуславливает длительную гематурию. В большинстве случаев, этот синдром требует коррекции антиагрегантной терапией под контролем соответствующих показателей гемостаза и маркеров антифосфолипидного синдрома [7]. Большинство наших больных получали непрямые антикоагулянты, антиагреганты и ацетилсалициловую кислоту на протяжении 12–18 мес. Вместе с тем, нельзя забывать о возможности развития геморрагического цистита у больных, длительно получающих болюс-дозы циклофосфамида внутривенно. Диагностическая цистоскопия помогла выявить это осложнение у 2 больных. В одном наблюдении стойкая гематурия была следствием дисэмбриогенеза почки в виде болезни тонких мембран клубочка, что было выявлено при электрономикроскопическом исследовании биоптата (больной К-кий) [42, 45].

Рецидивы нефрита имели место у 5 детей, во всех случаях после года от начала СТ при неадекватном лечении или его полной отмене. Двое наших пациентов развернули обострение болезни в возрасте 21 и 24 года. Очевидно, что в этих наблюдениях оценивать влияние метода не имеет смысла.

Анализ дальнейшего течения болезни в зависимости от интенсивности иммуносупрессии в период после СТ свидетельствует о возможности развития ремиссии при минимальной активности последующего лечения (рис. 2). По-видимому, СТ обладает эффектом «последствия», обеспечивающим развитие и поддержание ремиссии вплоть до 6 мес после ее окончания. Поэтому практически важным для врача является выбор интенсивности поддерживающей

иммуносупрессивной терапии. Очень заманчивым в случае стойкой ремиссии является уменьшение дозы преднизолона до поддерживающей и отмена цитостатика вообще. В наших наблюдениях все больные получали интермиттирующую пульс-терапию ЦФ в течении года непрерывно, далее переходили на введение препарата 1 раз в 2, затем 3 мес, один раз в полгода. Полная отмена циклофосфамида проведена 5 больным, оставшимся под наблюдением, в среднем через 2 года после СТ.

Отдаленные результаты лечения представлены в табл. 3.

Как видно из таблицы, половина летальных исходов в изучаемой группе пришлось на первый год наблюдения. По-видимому, это отражает исходную тяжесть нефрита, что согласуется с имеющимися в литературе сведениями о высокой летальности детей с волчаночным нефритом [1].

Летальные исходы в первые 12 мес после СТ во всех 4 случаях наступили от инфекционных осложнений, на фоне прогрессирующей почечной недостаточности. Вместе с тем, в первые 6 месяцев после СТ у двух детей эффект оценивался как хороший (купированы нефротический синдром, макрогематурия, почечная недостаточность острого периода). У этих пациентов диагностирован быстропрогрессирующий волчаночный нефрит, в связи с чем в первый месяц после СТ они получили дополнительно от 3 до 6 сеансов плазмафереза с пульс-терапией циклофосфамидом. Возможно, именно мощная иммуносупрессия в сочетании с активностью основного процесса сыграли фатальную роль. Учитывая этот опыт, мы в дальнейшем отказались от столь интенсивного лечения в первые 4 недели, считая необходимым дать больному время «ответить» на стандартную схему лечения (рис. 1).

Поздние летальные исходы наступили в 4 случаях (в возрасте пациентов – 15, 17, 21 и 24 года), причем у последних трех – спустя годы после окончания наблюдения в нашей клинике. Причиной смерти в трех случаях явилась терминальная ХПН, в одном – катастрофический АФС на фоне рецидива СКВ [39]. У одной пациентки рецидив СКВ развился в 24 года как следствие полной отмены лечения, в том числе глюкокортикостероидами. К сожалению, сведения о дальнейшей судьбе многих пациентов получить не удалось. Очевидно, что расценивать эти наблюдения как неудачи метода

Таблица 3. Отдаленные результаты применения синхронной терапии

Длительность наблюдения после СТ	Число наблюдений	Ремиссии: абсолютное число	Рецидивы	Число летальных исходов
6 мес	42	40	–	2
12 мес	40	37	2	2
24 мес	25	23	2	–
60 мес	15	15	–	–
Более 120	10	6	3	4

неправомерно в связи с давностью проведения лечения. Вместе с тем, именно СТ привела к развитию ремиссии у этих детей в первые годы болезни, существенно увеличив длительность их жизни. Среди пациентов, находящихся под наблюдением более 5 лет в состоянии полной ремиссии, трое имеют здоровых детей.

Таким образом, почечные причины смерти имели место у половины погибших больных, вместе с тем у трех из этих пациентов уремия наступила через 7 и более лет от начала нефрита, что свидетельствует о значительном увеличении продолжительности их жизни.

Осложнения синхронной терапии. Осложнения собственно процедуры плазмафереза в виде кратковременного снижения артериального давления мы наблюдали у 5 больных, аллергические реакции на плазмозамещающие жидкости – у 8. Однако, ни одно из них не угрожало их жизни. Гораздо чаще (12 детей) мы наблюдали плохую переносимость циклофосфамида в виде тошноты и рвоты.

Инфекционные заболевания, имевшие место у наших детей в первые 2 месяца после СТ, мы также расценивали как осложнение лечения. Наиболее часто отмечались бактериальные и грибковые поражения кожи и ее дериватов (21 больной), инфекция мочевыводящих путей (4 человека), пневмония у 1 пациента. В трех наблюдениях сепсис и вирусный менингит явились непосредственной причиной смерти больных. У 2 детей на втором году после СТ развился геморрагический цистит, как осложнение длительной интермиттирующей пульс-терапии циклофосфамидом. У 10 больных отмечалась транзиторная лейкопения в первые 7 дней после окончания пульс-терапии.

Рождение здоровых детей тремя пациентками и беременность, закончившаяся аборт по желанию женщины, еще у одной больной, получивших СТ и затем пульс-терапию циклофосфамидом в течение 2 лет, свидетельствует о безопасности проведения массивной иммуносупрессии в детском возрасте. Все наблюдаемые нами в пубертатном периоде девочки имеют нормальную менструальную функцию. Мы считаем, что возможная угроза нарушения репродуктивной функции у детей не должна ограничивать врача в выборе адекватной цитостатической терапии в случае тяжелого волчаночного нефрита.

Как известно, именно волчаночный нефрит определяет у детей прогноз СКВ в целом. Так, по данным В.И.Карташевой, 5-летняя выживаемость детей с волчаночным нефритом составляет 66,5%, в то время как без него – 92,2% [1]. Поэтому поиск новых методов лечения высокоактивного люпус-нефрита представляется актуальной проблемой детской ревматологии.

10-летний опыт применения метода синхронной терапии в клинике детских болезней ММА им. Сеченова, впервые примененный в отечественной ревматологии под руководством профессора В.И.Карташевой, показал его значительные преимущества перед традиционной 4-х компонентной схемой лечения волчаночного нефрита [46]. По нашим данным, синхронная терапия оказалась эффективной у 80% детей из 42 наиболее тяжелых пациентов с волчаночным нефритом.

Очевидные преимущества метода перед традиционным лечением не позволили провести рандомизированное ис-

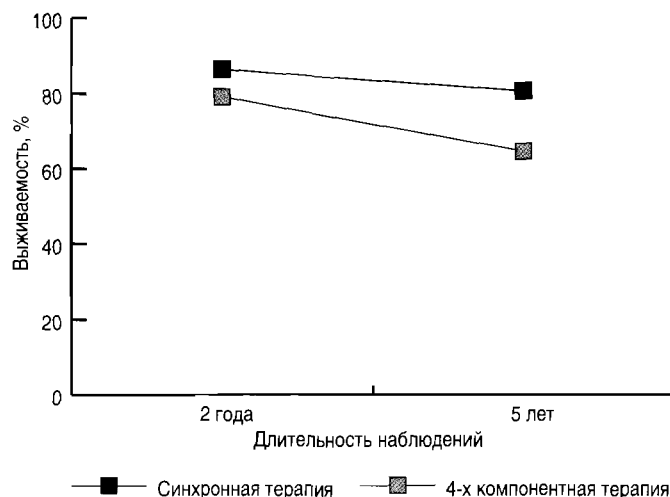


Рис. 3. Выживаемость больных, получавших и не получавших синхронную терапию.

следование, поступаясь жизнью детей в целях получения достоверных научных результатов. Самые тяжелые больные сразу получали лечение методом СТ. В связи с этим для оценки непосредственных и ближайших результатов лечения мы пользовались расчетами скорости прогрессирования почечной недостаточности, при анализе отдаленных результатов – данными о выживаемости больных на традиционной терапии. Нами проведен сравнительный анализ выживаемости больных с волчаночным нефритом нефротической формы, получавших 4-х компонентную схему терапии в нашей клинике в период до внедрения в практику СТ и детей, получивших СТ (рис. 3). Как видно из графика, двухлетняя выживаемость больных на СТ выше на 6%, 5-летняя – на 12%. Следовательно, применение синхронной терапии позволило достичь 78% 5-летней выживаемости в самой тяжелой группе больных волчаночным нефритом, тогда как без СТ она составляла 64,5%.

Таким образом, несмотря на очевидные преимущества синхронизации плазмафереза и пульс-терапии циклофосфамидом перед традиционными способами лечения, использование метода может быть рекомендовано только в условиях специализированного ревматологического стационара. Люпус-нефрит, являясь редким страданием в педиатрической практике, затрудняет накопление врачебного опыта по оценке тяжести поражения почек, определению показаний и индивидуальной тактики ведения больного в рамках столь агрессивного и высокотехнологичного метода лечения.

Литература

1. Карташева В.И. Волчаночный нефрит у детей. М.: Медицина, 1999.
2. Dinant H.D., Decker J.L., Klippel J.H., et al. Alternative modes of cyclophosphamide and azathioprine therapy for lupus nephritis. *Ann Int Med* 1982; 96: 728–36.
3. Краснова Т.Н. Лечение хронического гломерулонефрита цитостатиками: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1991; 129.
4. Lehman T.J.A., Sherry D.D., Wagner-Weiner L., et al. Intermittent intravenous cyclophosphamide therapy for lupus nephritis. *J Pediatr* 1989; 114: 1055–61.
5. Краснова Т.Н., Шилов Е.М., Иванов А.А. и др. Лечение хронического гломерулонефрита сверхвысокими дозами циклофосфана. *Терапевтический архив* 1991; 63(6): 115–8.

6. Wallace D.J., Goldfinger D., Pepkowitz S.H., et al. Randomized Controlled Trial of Pulse/Synchronization Cyclophosphamide/Apheresis for Proliferative Lupus Nephritis. *J Clin Aph* 1998; (13): 163–6.
7. Подчерняева Н.С. Системная красная волчанка у детей: клинические варианты, особенности эндокринного статуса, лечение и прогноз. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1999.
8. Осминина М.К. Синхронизация плазмафереза и пульс-терапии циклофосфамидом при первичном хроническом и волчаночном нефрите у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1993.
9. Донов Г.И., Осминина М.К., Фоменко Т.М. и др. Сравнительная эффективность интермиттирующей пульс-терапии циклофосфамидом и синхронной терапии плазмаферезом и циклофосфамидом при волчаночном нефрите у детей. В сб.: Тезисы докладов юбилейной конференции, посвященной 70-летию института Ревматологии РАМН. М., 1998; 51.
10. Lockwood C.M., Boulton-Jones J.M., Lowenthal R.M., et al. Recovery from Goodpasture's syndrome after immunosuppressive treatment and plasmapheresis. *Brit Med J* 1975; 2: 252–60.
11. Depner T.A., Chaffin M.E., Wilson C.B., et al. Plasmapheresis for severe Goodpasture's syndrome. *Kidney Int* 1975; 8(abstr 409).
12. Jones J.V., Cumming R.H., Bucknel R.C., et al. Plasmapheresis in the management of acute systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1976; 1: 709–11.
13. Jones J.V. Plasmapheresis in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheum Dis* 1982; 8: 243–60.
14. Samtleben W. Plasma exchange in lupus nephritis: rational and clinical experiences. *Dial Transpl* 1985; 14: h.213–7.
15. Wallace D.J., Goldfinger D., Savage G., et al. Predictive value of clinical, laboratory, pathologic and treatment variables in steroid resistant lupus nephritis. *J Clin Apheresis* 1988; 4: 30–6.
16. Coppo R., Basolo B., Giachino O., et al. Plasmapheresis in a patient with rapidly progressive idiopathic IgA nephropathy: removal of IgA-containing circulating immune complexes and clinical recovery. *Nephron* 1985; 40: 488–90.
17. Ginley E.Mc., Watkins R., Ley A.Mc., et al. Plasma exchange in the treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis. *Nephron* 1985; 40: 385–90.
18. Дорофеев С.Б., Тов Н.Л., Мовчав Е.А. и др. Ближайшие результаты применения плазмафереза у больных хроническим гломерулонефритом. *Терапевтический архив*, 1991, № 10, стр. 119–203.
19. Kiproff D.D. An overview of therapeutic apheresis. *Dial Transpl* 1985; 14: 195–202.
20. Kauffmann R.H., Houvert D.A. Plasmapheresis in rapidly progressive Henoch-Schoenlein glomerulonephritis and the effect of circulating IgA immune complexes. *Clin Nephron* 1981; 16: 155–60.
21. Nenov D., Metodiev K. Combined treatment of immune nephropathies with plasmapheresis and immunosuppression. *Biomater, Artif Cells Artif Organs*. 1988–89; 16(5): 991–7.
22. Gross W.L., Ludemann G., Kiefir C., Lehmann H. Anticytoplasmic antibodies in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1986; 1: 806–8.
23. Frasca J.M., Stadni B., Raimondi G., et al. The role of plasma exchange in systemic vasculitis with acute renal failure. *Nephron Dial Transpl* 1988; 3: 5349(abstr).
24. Fuiano G., Cameron J.S., Raftery Y., et al. Improved prognosis of renal microscopic polyarteritis in recent years. *Nephron Dial Transpl* 1988; 3: 383–6.
25. Jones J.V., Robinson M.F., Parcianny R.K., et al. Therapeutic plasmapheresis in systemic lupus erythematosus: immune complexes and antibodies to DNA. *Arth Rheum* 1981; 24: 1113–20.
26. Lockwood C.M., Rees A.J., Bakes D., et al. Immunosuppression and plasma-exchange in the treatment of Goodpasture's syndrome. *Lancet* 1976; 1: 711–6.
27. Jones J.V., Cumming R.H., Bascon P.A. Evidence for a therapeutic effect of plasmapheresis in patients with SLE. *Q J Med* 1979; 48: 555–76.
28. Derksen R.H. W., Schuurman H.J., Gmeling-Meyling F.H.J. A. Struyvenberg. Rebound and overshoot after plasma exchange in humans. *J Lab Clin Med* 1984; 104: 35–8.
29. Clark W.F., Balfe J.W., Cattran D.C., et al. Long-term plasma exchange in patients with systemic lupus erythematosus and diffuse proliferative glomerulonephritis. *Plasma Ther Transfus Tecnol* 1984; 5: 353–8.
30. Gutschmidt H.J., Euler H.H., Albrecht J., et al. Cyclophosphamide stoss-therapy synchronized with plasmapheresis in rapidly progressive glomerulonephritis. *Dtsch. med. wscrh.* 1986; 114(38): 1439–44.
31. Lockwood C.M., Jones S., Bakes D., et al. Antibodies to neutrophil cytoplasmic antigens in systemic vasculitis. *Nephron Dial Transpl* 1986; 1: 77–9.
32. Schlansky R., Horatins R.S., Pincus T., et al. Plasmapheresis in systemic lupus erythematosus. A cautionary note. *Arth Rheum* 1981; 24: 49–52.
33. Euler H.H., Krey U., Schroder O., et al. Membrane plasmapheresis technique in rats. Confirmation of antibody rebound. *J Immunol Meth* 1985; 84: 313–5.
34. Waidman T.A., Strber W. Metabolism of immunoglobulins. *Progr Allergy* 1963; 13: 1–6.
35. Terman D.S., Garsia-Rinaldi R., Dannemann B., et al. Specific suppression of antibody rebound after extra corporeal immunoadsorption. *Clin Exp Immunol* 1978; 34: 32–41.
36. Sturgill B., Worzniak M. Stimulation of proliferation of 19S antibody-forming cells in the spleens of immunized guinea pigs after exchange transfusion. *Nature*; 1970; 228: 1304–6.
37. Euler H.H., Teske E., Harten P., et al. Plasmapheresis and subsequent pulse cytotoxic therapy in severe systemic lupus erythematosus. In: *Book of abstracts of the Third International Conference on Systemic Lupus Erythematosus* Ed. G.R.V.Huges, v. 1, sup. 1, april 1992.
38. Schroeder J., Euler H., Loffler H. Synchronization of plasmapheresis and pulse cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1987; 107(3): 344–6.
39. Подчерняева Н.С. Системная красная волчанка. *Детская ревматология: Руководство для врачей*. Под ред. А.А.Баранова, Л.К.Баженовой. М.: Медицина, 2002; 64–138.
40. Mitch W., Walser M. A simple method estimating progression of chronic renal failure. *Lancet* 1976; 2: 1326–8.
41. Карташева В.И. Клинические варианты и лечение поражения почек при системной красной волчанке и прогрессирующем системном склерозе у детей (опыт 20-летнего наблюдения). – Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1982; 407.
42. Серов В.В., Варшавский В.А., Иванов А.А. Морфология гломерулонефрита. *Нефрология: Руководство для врачей*. Под ред. И.Е.Тареевой. М.: Медицина, 2000; 211–24.
43. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Врожденные и наследственные заболевания органов мочевой системы. *Клиническая нефрология детского возраста: Руководство для врачей*. СПб.: Сотис, 1997; 145–266.
44. Austin H., Muenz L., Joyce K. Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. *Am J Med* 1983; 75: 382–91.
45. Cameron J.S. Lupus nephritis in childhood and adolescence. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 230–49.
46. Kincaid-Smith P. Lupus nephritis: clinical course in relation to treatment. *Glomerulonephritis*. P.Kincaid-Smith, J.Matew, S.Backer. NY, 1973; 1193–210.