

Волчаночный нефрит в педиатрической практике: 20-летний опыт наблюдений

Г.А. Маковецкая¹, Л.И. Мазур¹, О.В. Борисова¹, В.Н. Баринов², О.А. Седашкина²,
Е.А. Баранникова²

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия;

²ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара, Россия

Lupus Nephritis in Pediatric Practice: 20-Year Experience in Care

G.A. Makovetskaya¹, L.I. Mazur¹, O.V. Borisova¹, V.N. Barinov², O.A. Sedashkina²,
E.A. Barannikova²

¹Samara State Medical University, Samara, Russia;

²Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, Samara, Russia

Цель исследования: оценка течения и исходов волчаночного нефрита у детей; определение эффективности использования ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при волчаночном нефрите.

Характеристика детей и методы. За 20-летний период проанализированы данные о 36 детях с системной красной волчанкой и волчаночным нефритом в возрасте от 5 до 17 лет.

Результаты. В 72,2% случаев наблюдалось поражение почек в дебюте заболевания, отмечено тяжелое, рецидивирующее течение волчаночного нефрита. Нефротический синдром развился в 47,2% случаев. Все пациенты получали комплексную терапию: кортикостероиды, циклофосфан, азатиоприн, селективные иммуносупрессоры. У 23 детей проведено исследование по определению эффективности терапии эналаприлом, назначаемой с целью нефропротекции. Выявлено, что данный препарат улучшает отдаленные результаты. Наблюдалось снижение частоты рецидивов заболевания в 2 раза, уменьшение уровня суточной протеинурии в 5 раз. Пятилетняя выживаемость отмечена у 100% пациентов, 10-летняя – у 91,6%, терминальная стадия почечной недостаточности диагностирована у 8,4% детей. Во взрослом возрасте умерли 5 пациентов (летальность 13,9%).

Заключение. Дети с волчаночным нефритом нуждаются в длительной поддерживающей терапии. Использование селективных иммуносупрессоров и нефропротекторов способствовали выживаемости почек.

Ключевые слова: дети, системная красная волчанка, волчаночный нефрит, хроническая болезнь почек, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, общая выживаемость, выживаемость почек.

Для цитирования: Маковецкая Г.А., Мазур Л.И., Борисова О.В., Баринов В.Н., Седашкина О.А., Баранникова Е.А. Волчаночный нефрит в педиатрической практике: 20-летний опыт наблюдений. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(6): 108–115. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-108-115

Purpose of the Study: assessment of the course and outcomes of the lupus nephritis in children; determination of the efficiency of use of the angiotensin-converting enzyme inhibitors for the lupus nephritis.

Children Characteristics and Study Methods. Over a 20-year period, we analyzed the data of 36 children with the systemic lupus erythematosus and lupus nephritis at the ages from 5 to 17 years.

Results. In 72.2% of the cases, the kidney damage was noted at the disease onset, and the severe, recurrent course of the lupus nephritis was registered. The nephrotic syndrome has developed in 47.2% of cases. All patients received the comprehensive treatment: corticosteroids, cyclophosphamide, azathioprine, selective immunosuppressants. A study was conducted for 23 children to determine the efficiency of the enalapril treatment prescribed for the purpose of the nephroprotection. It was revealed that this drug improves the long-term results. There was registered the twofold decrease in the disease recurrence rate, fivefold decrease in the level of daily proteinuria. Five-year survival rate was observed in 100% of the patients, 10-year – in 91.6%, end-stage renal failure was diagnosed in 8.4% of the children. 5 patients died in adult life (mortality rate is 13.9%).

Conclusion. The children with the lupus nephritis require the continuation maintenance therapy. The use of the selective immunosuppressants and nephroprotectors has contributed to the renal survival.

Key words: children, systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, chronic renal disease, angiotensin-converting enzyme inhibitors, overall survival, renal survival.

For citation: Makovetskaya G.A., Mazur L.I., Borisova O.V., Barinov V.N., Sedashkina O.A., Barannikova E.A. Lupus Nephritis in Pediatric Practice: 20-Year Experience in Care. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(6): 108–115 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-108-115

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Маковецкая Галина Андреевна – д.м.н., проф., засл. деят. науки РФ, проф. кафедры госпитальной педиатрии Самарского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-3934-8699
Мазур Лилия Ильинична – д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Самарского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-4373-0703
443079 Самара, пр. Карла Маркса, д. 165 А
Борисова Ольга Вячеславовна – д.м.н., проф. кафедры детских инфекций Самарского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-1430-6708
e-mail: olgaborisova74@mail.ru

443099 Самара, ул. Чапаевская, д. 89
Баринов Виктор Николаевич – к.м.н., зав. нефрологическим отделением Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина, ORCID: 0000-0003-4994-2608
Седашкина Ольга Александровна – к.м.н., врач нефрологического отделения Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина, ORCID: 0000-0003-2864-6885
Баранникова Елена Александровна – врач нефрологического отделения Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина, ORCID: 0000-0001-6778-8507
443095 Самара, ул. Ташкентская, д. 159

Системная красная волчанка — хроническое аутоиммунное заболевание, имеющее тяжелое течение и серьезный прогноз. У 44–70% пациентов с данной болезнью, начинающейся в детстве, развивается волчаночный нефрит — тяжелое осложнение, влияющее на выживание и качество жизни больных [1–4].

Медицинская география заболевания велика. Региональные и этнические особенности течения и исходов волчаночного нефрита у детей активно обсуждаются в зарубежной литературе. Многие исследователи из разных стран представляют результаты ретро- и проспективных наблюдений на протяжении 5 лет и более [5–9]. D. Vatinic и соавт. (2015) [5] приводят данные о 37 хорватских детях с поражением почек при системной красной волчанке. Период наблюдения пациентов составил от 1,1 до 21 года. Выживаемость оказалась наиболее низкой у больных с волчаночным нефритом IV класса [5]. S.M. Al-Maouf и соавт. (2017) [7] пишут об исходах поражения почек у 84 саудовских детей, обследованных за период с 2000 по 2015 г. [7]. Средняя продолжительность наблюдения составила 9,3 года. Общая выживаемость пациентов: до 5 лет — 94% и до 10 лет — 87%. A. Elmougy и соавт. (2015) [3] представили 16-летний опыт наблюдения египетских детей с волчаночным нефритом с оценкой клинических особенностей, гистопатологических паттернов, методов лечения и исходов. Всего изучено 136 пациентов, преобладали лица женского пола. Средняя продолжительность наблюдения составила 4,1 года. В 1% случаев пациенты имели терминальную стадию хронической почечной недостаточности, 11% умерли.

H. Jebali и соавт. (2017) сообщают о 43 тунисских детях с волчаночным нефритом [6]. Средний срок наблюдения составил 77 мес. Общая 5-летняя выживаемость была у 86% больных, 10–15 лет — у 74%. Риск формирования терминальной стадии хронической почечной недостаточности увеличивался при возникновении острого повреждения почек в дебюте заболевания и развитии тубулоинтерстициального фиброза.

J. George и соавт. (2018) изучили особенности течения и рефрактерность к терапии волчаночного нефрита у индийских детей [9]. Ретроспективно рассмотрены истории болезни 34 детей с поражением почек. Пациентов наблюдали как минимум 5 лет, при этом пятилетняя выживаемость составила 79%. На прогноз влияли частые рецидивы болезни и рефрактерность к терапии.

Таким образом, по данным зарубежных исследователей, выживаемость детей до 5 лет колеблется от 79% (у индийских детей) до 94% (у саудовских пациентов), 10 лет и больше — от 74 и до 87%.

Иммуносупрессивная терапия волчаночного нефрита в последние десятилетия привела к значительному изменению результатов лечения. Так, по мнению D.Y. Yар и соавт. (2018) [10], кортикостероиды

в сочетании с микофеноловой кислотой или циклофосфамидом повышают эффективность лечения у большинства пациентов, но степень улучшения клинических результатов имеет значительные индивидуальные вариации [10].

В исследовании H. Tanaka и соавт. (2017) подчеркиваются трудности подбора препаратов для лечения детей и особенно подростков с волчаночным нефритом [11]. В настоящее время продолжают исследования по применению лекарственных средств для контроля воспалительных процессов при системной красной волчанке, используются следующие лекарственные средства: ритуксимаб, белимумаб, бортезомиб, экулизумаб [12].

В последние годы проведено много рандомизированных исследований, сравнивающих стратегии терапии волчаночного нефрита [13]. В 2012 г. эти данные были включены в 6 различных руководств по лечению поражения почек при системной красной волчанке, в том числе у детей. В них представлены основные принципы лечения — международные, европейские, американские.

N. Groot и соавт. (2017) [14] приводят научно обоснованные современные международные рекомендации по диагностике и лечению системной красной волчанки с ювенильным дебютом для обеспечения детей единой и качественной помощью. Рекомендации подготовлены по инициативе SHARE — Единого центра и точки доступа для педиатрической ревматологии в Европе. Представлены различные варианты лечения с учетом морфологического класса. D. Tunnicliffe и соавт. (2015) [15] считают, что на практике в лечении при системной красной волчанке существуют различия. Так, отмечено, что имеется значительный разброс в рекомендациях по лечению при различных классах волчаночного нефрита. Обсуждается современная роль ритуксимаба в терапии данной патологии [16]. Сохраняющийся американский стандарт лечения состоит из начальной (индукционной) и расширенной (поддерживающей) фаз, в которых стероиды используются в комбинации с циклофосфамидом или другим иммуносупрессивным препаратом (микофенолата мофетил, азатиоприн) [17].

В настоящее время внимание исследователей сосредоточено на своевременном определении класса волчаночного нефрита, а также поиске лекарственных препаратов, обладающих минимальной токсичностью и улучшающих отдаленный исход заболевания. Биопсия почек — «золотой стандарт» диагностики [18]. Однако она инвазивна и нередко вызывает осложнения. Обсуждается роль различных биомаркеров в крови и моче для диагностики волчаночного нефрита [19].

Таким образом, вопросы диагностики, лечения и мониторинга течения болезни у детей с волчаночным нефритом остаются актуальной проблемой

в педиатрии. В связи с этим мы предприняли настоящее исследование.

Цель исследования: оценка течения и исходы волчаночного нефрита у детей в Самарском регионе; определение эффективности использования ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) при данном заболевании.

Характеристика детей и методы исследования

В исследование включены 36 детей с диагнозом системная красная волчанка, волчаночный нефрит в возрасте от 5 до 17 лет (средний возраст составил $12,5 \pm 4,7$ года), которые наблюдались в детском региональном нефрологическом центре на базе Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина в 20-летний период с 2000 и по 2019 г. Возраст детей на момент дебюта заболевания составил от 11 мес и до 3 лет включительно – 5 пациентов (13,9%); 4–6 лет – 8 (22,2%); 7–14 – 15 (41,7%); 15–17 лет – 8 (22,2%). Преобладали дети школьного возраста. Девочек было несколько больше – 24 (66,7%), мальчиков – 12 (33,3%). Длительность заболевания к началу нашего исследования составила: минимальная до 1 мес, максимальная – до 14,5 года (в среднем $6,8 \pm 5,5$ года).

Для оценки нефропротективного эффекта эналаприла мы выделили две группы детей с волчаночным нефритом. В 1-ю группу вошли 12 пациентов, получающих препарат в течение 2 лет, во 2-ю группу – 11 детей без терапии ингибиторами АПФ. Данные пациенты были сопоставимы по возрасту, полу и получаемому основному лечению (глюкокортикоستيероидные, иммуносупрессивные препараты). В остром периоде у 23 обследованных детей артериальной гипертензии не отмечено. При повышении артериального давления, возникающем как осложнение основной терапии волчаночного нефрита, для лечения артериальной гипертензии использовали блокаторы кальциевых каналов, β -блокаторы.

Дети, рожденные в середине 90-х годов XX века – в начале 2000-х годов, при достижении 18-летнего возраста передавались во взрослую сеть первичного звена здравоохранения. Мы проследили судьбу пациентов, работая с архивом нефрологического и диализного отделений, а также путем прямого контакта с нефрологами взрослой поликлиники.

Для диагностики заболевания использовали федеральные клинические протоколы [20] и рекомендации Группы международных сотрудничающих клиник системной волчанки (SLISS, 2012) при наличии 4 критериев, в том числе иммунологического, а также Американской коллегии ревматологов (ACR, 1997), если пациент имел 4 критерия из 11 [21]. Дети получали комплекс клинико-лабораторных, иммунологических, инструментальных и морфологических исследований. Скорость клубочковой фильтрации оценивали по формуле Шварца.

Результаты и обсуждение

В числе пациентов регионального нефрологического центра с волчаночным нефритом были как поступавшие в остром периоде с первым эпизодом болезни или с рецидивом, так и больные в состоянии ремиссии, госпитализированные для планового обследования. В среднем каждый ребенок с впервые выявленным заболеванием в течение года поступал в отделение детской нефрологии 3 раза (минимум 1–2, максимум до 6 раз). В большинстве случаев поражение почек отмечено в дебюте системной красной волчанки – у 26 (72,2%) детей; 10 (27,8%) пациенты с волчаночным нефритом были переведены из кардиоревматологического отделения, где они лечились по поводу системной красной волчанки и миокардита.

Волчаночный нефрит характеризовался следующими проявлениями. В 100% случаев определена протеинурия ($>0,5$ г/сут); у 17 (47,2%) пациентов – нефротический синдром, у 2 из них сначала был диагностирован первичный нефротический синдром и лишь при повторном поступлении была диагностирована системная красная волчанка. У 8 детей нефротический синдром был неполным – без отеков и/или гиперлипидемии. Выраженные отеки, снижение суточного диуреза отмечено у 9 пациентов. Гиперхолестеринемия выявлена у 7 (19,4%) детей с колебаниями уровня холестерина от 8,5 до 18,4 ммоль/л. Гипопротеинемия имела в 13 (36,1%) случаях. Микрогематурия наблюдалась у 55,6% пациентов (6–40 эритроцитов в поле зрения). Почечная недостаточность острого периода была выявлена у 8 (22,2%) детей, нередко сопровождалась макрогематурией, артериальной гипертензией, выраженным отечным синдромом, длительной олигурией, азотемией. При этом уровень креатинина в сыворотке крови достигал 136–384 мкмоль/л; мочевины – 9,8–30,5 ммоль/л. Данным пациентам был проведен перитонеальный диализ.

Артериальная гипертензия отмечена у 10 (27,8%) детей. Декомпенсация функций почек в дебюте болезни, выраженная макрогематурия, артериальная гипертензия служат неблагоприятными прогностическими признаками, по мнению ряда авторов [22, 23] и по нашему мнению. Из 6 пациентов с таким дебютом заболевания 4 умерли.

При биопсии почек у 10 детей выявлен мезангио-пролиферативный гломерулонефрит (частота признака 70%), в том числе у 2 пациентов с выраженным тубулоинтерстициальным и сосудистым компонентами; минимальные изменения, болезнь тонких мембран (20%), мезангио-пролиферативный гломерулонефрит с сегментарным гломерулосклерозом (10%). По данным биопсии, преобладали пролиферативные классы волчаночного нефрита (III – очаговый или сегментарный волчаночный нефрит, IV – диф-

фузный пролиферативный). У 4 детей определен III тип поражения почек (очаговый пролиферативный гломерулонефрит, активный, с сегментарными (тотальными – у одного ребенка) повреждениями мезангия). В 6 случаях выявлен диффузный пролиферативный экстракапиллярный гломерулонефрит. Клинически у данных пациентов заболевание сопровождалось почечной недостаточностью, у 5 детей – выраженной артериальной гипертензией. Ограничения в проведении биопсии были связаны с разными причинами (технические причины, отказ родителей).

Кроме поражения почек, определяли экстра-ренальные проявления системной красной волчанки (табл. 1). Нередко у детей выявляли полисистемные поражения. У ребенка Г., 7 лет, дебют заболевания с нефротическим синдромом и почечной недостаточностью сочетался с миокардитом, артериальной гипертензией и поражением ЦНС. У пациента развилось преходящее нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне среднемозговой и затылочной артерий. В последующем тяжелые осложнения были купированы.

У 38,9% детей в дебюте заболевания наблюдалось повышение температуры тела до фебрильной. Начало болезни чаще было связано с перенесенными инфекционными заболеваниями: ОРВИ, гриппом, ангиной, лимфаденитом, фурункулезом. У двух девочек-подростков дебют был связан с наступлением менархе. Отягощенная наследственность выявлена у 5 (13,9%) пациентов: матери 2 детей имели системную красную волчанку, мезангио-пролиферативный гломерулонефрит отмечен у ближайших родственников 2 пациентов, хроническая почечная недостаточность – у отца одного ребенка.

По частоте выявления среди гематологических изменений на первом месте была анемия: у большинства пациентов – негемолитическая, нормо- или гипохромная, не сопровождалась ретикулоцитозом (75,0%); в 14,9% случаев – тяжелая гемолитическая анемия, кумбс-позитивная. Повышение СОЭ отмечено у 91,7% больных, лейкопения – у 1/3 пациентов.

Повышение титра антител к двуспиральной ДНК (дсДНК) имелось у 28 (77,8%) детей. Выявлены и другие иммунологические и серологические изменения: повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов у 19 (52,8%) детей, антинуклеарный фактор определен у 34 (94,4%) детей, положительный волчаночный антикоагулянт – у 7 (19,4%).

Основу терапии волчаночного нефрита составляли глюкокортикостероиды и иммунодепрессанты, которые мы применяли в различных комбинациях. В период индукции ремиссии все дети получали преднизолон, его дозировка зависела от степени активности процесса (начальная доза 0,25–1,0 мг/кг сут при низкой и умеренной активности в течение 4–6 нед). В остром периоде у 11 пациентов назначение

Таблица 1. Экстраренальные, лабораторные и иммунные проявления в дебюте системной красной волчанки у 36 детей

Table 1. Emergency, laboratory and immunological manifestations in the debut of systemic lupus erythematosus in children

Проявления системной красной волчанки	Число больных, абс. (%)
Экстраренальные проявления	
Острое, активное поражение кожи:	
– сыпь на скулах (эритема),	8 (22,2)
– сыпь пятнисто-папулезная,	3 (8,3)
– фотосенсибилизация,	5 (13,8)
– капилляриты	11 (30,6)
Поражение слизистых оболочек (гингивит, стоматит, хейлит)	15 (41,7)
Артрит (2 периферических сустава и более)	6 (16,7)
Серозит:	
– плеврит,	4 (11,1)
– перикардит	2 (5,6)
Поражение ЦНС	
– эпилептический приступ,	2 (5,6)
– психоз,	3 (8,3)
– нарушения поведения (эмоциональная лабильность, негативизм и др.)	18 (50,0)
Поражение сердечно-сосудистой системы	
– миокардит	10 (27,8)
Гематологические проявления	
Гемолитическая анемия (гемоглобин 40–63 г/л) с ретикулоцитозом, Кумбс-позитивная	5 (14,9)
Негемолитическая анемия (гемоглобин 52–105 г/л), Кумбс-негативная	27 (75,0)
Лейкопения (1,2–3,8)·10 ⁹ /л	12 (33,3)
Тромбоцитопения (30–75)·10 ⁹ /л	7 (19,4)
СОЭ 22–58 мм/ч	33 (91,7)
Иммунные нарушения	
а-ДНК	28 (77,8)
антинуклеарный фактор	34 (94,4)
положительный тест на волчаночный антикоагулянт	7 (19,4)
положительная реакция Кумбса	7 (19,4)

преднизолона сочетали с пульс-терапией метилпреднизолоном. Мы использовали внутривенное введение препарата в дозе 20–30 мг/кг на одно введение (не более 1000 мг) 3 дня последовательно, затем переходили на пероральное применение преднизолона (2 мг/кг) в течение 6–8 нед, постепенно снижая дозу до 0,3–0,5 мг/кг/сут в течение 3 мес.

При неблагоприятном клиническом течении, высокой активности процесса, а также, учитывая,

что у наших пациентов преобладали пролиферативные классы волчаночного нефрита, вместе с кортикостероидами проводили циклы пульс-терапии циклофосфамидом (внутривенное введение в дозе 500–1000 мг/м² 1 раз в месяц в течение 6 мес). Пациентам с почечной недостаточностью, азотемией проводили плазмаферез (от 5 до 10 сеансов ежедневно). При рецидивирующем характере заболевания, сохранении активности процесса и рефрактерности к терапии, а также при наличии признаков гормонозависимости и гормонотоксичности корригировали терапию – отменяли глюкокортикостероиды, применяли блокатор кальциневрина (циклоспорин А) – у 11 пациентов (150–200 мг/м², при достижении ремиссии постепенно снижали дозу до 0,5–1,0 мг/кг/сут) и/или микофеноловую кислоту – у 14 детей (600 мг/м² 2 раза в сутки).

Применение селективных иммуносупрессоров (циклоспорин А, микофеноловая кислота) повышало эффективность лечения. Ремиссия (чаще неполная) без рецидивов длилась от 12 мес до 5 лет у 88,9% детей.

Нами отмечены реакции на введение циклофосфамида в виде кашля, першения, рвоты у единичных больных. С применением циклоспорина А связаны такие нежелательные эффекты, как гипертрихоз, гиперплазия десен, транзиторное ухудшение функций почек (у 4 больных). Длительность приема препарата составила от 6 мес до 5 лет под контролем содержания его в крови. На фоне применения циклоспорина проведены снижение дозы или отмена преднизолона у ряда пациентов.

Клинический пример. Мальчик Ю., 14 лет. Болен в течение 5 лет. Заболевание началось с острого повреждения почек и проявлений смешанной формы гломерулонефрита. После индукции ремиссии и купирования почечной недостаточности через год снова наступило обострение заболевания. Был уточнен диагноз: системная красная волчанка, волчаночный нефрит. До этого лечился кортикостероидами и циклофосфаном. После коррекции диагноза в связи с обострением был назначен циклоспорин А, который ребенок получал в течение 3 лет. Через 2 года от начала лечения этим препаратом преднизолон был отменен. Отмечена полная клинико-лабораторная ремиссия, которая продолжается в течение 3 лет. Скорость клубочковой фильтрации составляет 120 мл/мин (хроническая болезнь почек I стадии). Начато снижение дозы циклоспорина с последующей отменой.

Продолжительность применения микофеноловой кислоты в качестве поддерживающей терапии при волчаночном нефрите по рекомендации Объединенной европейской лиги против ревматизма и Европейской почечной ассоциации диализа и трансплантации составляет не менее 3 лет. Мы имеем 7-летний опыт назначения препарата. Использование микофеноловой кислоты столь длительное время не вызвало побочных реакций.

В связи с неснижающейся иммунологической активностью 3 пациента с полисистемными поражениями были переведены на программы с применением биологических методов лечения. Вследствие неэффективности преднизолона в сочетании с циклофосфамидом пульс-терапию применяли в сочетании с использованием генно-инженерного препарата ритуксимаба (375 мг/м² один раз в неделю на протяжении 4 нед).

Существует точка зрения, что, несмотря на достижение раннего клинического ответа, почка при волчаночном нефрите подвергается долговременному повреждению [11, 18]. При этом имеются сосудистые поражения, обусловленные основным процессом и сопутствующим антифосфолипидным синдромом [18]. В период стихания острого процесса и выхода в ремиссию в схему лечения нами были добавлены ингибиторы АПФ (эналаприл); у пациентов с артериальной гипертензией после острого периода использование данного препарата было продолжено. Эналаприл в субгипотензивной дозе (0,3–0,5 мг/кг/сут) назначали вместе с иммуносупрессивным препаратом для нормализации параметров кровотока в иммуновоспаленном органе. С нашей точки зрения, необходимо включать ингибиторы АПФ для улучшения долгосрочной функции и выживаемости почек в период стихания острого процесса и выхода в ремиссию. Данные препараты действуют на факторы прогрессии хронической болезни почек и сердца, блокируют потенциально негативные эффекты ангиотензина II и препятствуют развитию нефросклероза [24].

Ингибиторы АПФ можно применять длительное время в отсутствие побочных явлений. Нами получен патент на изобретение «Способ лечения детей с нефротическим синдромом в период ремиссии и оценка его эффективности» (RU 2733170 С1 от 29.09.2020 г.). В клинических рекомендациях «Нефротический синдром у детей» для проведения гипотензивной и нефропротекторной терапии есть рекомендации блокировать ренин-ангиотензин-альдостероновую систему ингибиторами АПФ при артериальной гипертензии или снижении скорости клубочковой фильтрации [25]. Однако в настоящее время нет рекомендаций по раннему (при сохранной функции почек и нормальном уровне артериального давления) длительному использованию субгипотензивных доз ингибиторов АПФ для реализации их антипротеинурического и антисклеротического эффектов. Сущность предложенного способа лечения нефротического синдрома у детей в период достижения ремиссии и начала поддерживающей терапии заключается в том, что мы модифицируем схему стандартного лечения с обязательным включением в нее ингибиторов АПФ, независимо от наличия или отсутствия артериальной гипертензии, в субгипотензивной дозе.

Эффективность применения эналаприла представлена в табл. 2. Согласно результатам нашего

исследования эффективность использования ингибиторов АПФ у детей с волчаночным нефритом подтверждена изменением основных клинических и лабораторных показателей: частота рецидивов в год (отношение шансов – ОШ 0,280; 95% доверительный интервал – ДИ 0,095–0,624); средний уровень систолического артериального давления (ОШ 0,533; 95% ДИ 0,283–1,845); альбумин сыворотки крови (ОШ 0,146; 95% ДИ 0,052–0,510); креатинин сыворотки крови (ОШ 0,112; 95% ДИ 0,029–0,443); мочевины сыворотки крови (ОШ 1,431; 95% ДИ 0,848–3,256); суточная протеинурия (ОШ 0,032; 95% ДИ 0,017–0,282); скорость клубочковой фильтрации (ОШ 0,079; 95% ДИ 0,021–0,340).

Результаты лечения больных с волчаночным нефритом в виде раннего ответа представлены на рис. 1 (приведены данные после первого эпизода заболевания). Выход в ремиссию отмечен у 32 (88,9%) пациентов.

Мы изучали наблюдаемых пациентов в динамике, при этом у 83,3% детей преобладало медленно прогрессирующее течение заболевания. Рецидивы нефрита возникли в 100% случаев. По нашим данным, чем младше возраст детей к началу заболевания (от 11 мес и до 4 лет), тем чаще возникали рецидивы волчаночного нефрита, рефрактерность к лечению, клиническая манифестация с ярко выраженным нефротическим синдромом. Рано появлялись такие осложнения терапии, как остеопороз, медикаментозный гиперкортицизм, задержка физического развития, низкий иммунитет, присоединение инфекций (кандидозной, герпетической), симптоматическая артериальная гипертензия. У детей школьного возраста встречались те же осложнения, в том числе инфекционные (цитомегаловирусная инфекция), но отмечено больше сопутствующей патологии в виде оксалурии, ожирения, хронического тонзиллита, хронического

гастрита, гастроуденита, а также прогрессирование хронической болезни почек.

Дебют волчаночного нефрита у подростков, по нашим наблюдениям, прогностически более неблагоприятный. Мы наблюдали пациента, заболевшего в возрасте 15,5 года. Морфологический диагноз – мезангиопролиферативный нефрит с тубулоинтерстициальным и сосудистым компонентом, очаговым гломерулосклерозом (IV класс волчаночного нефрита). Несмотря на комплексную иммуносупрессивную терапию, заболевание прогрессировало, развилась терминальная стадия хронической почечной недостаточности, пациента перевели на диализную терапию. Летальный исход наступил в возрасте 23 лет от присоединения тяжелой бактериальной инфекции.



Рис. 1. Ближайшие клинические ответы на терапию у пациентов с волчаночным нефритом.

Fig. 1. Immediate clinical responses to therapy in patients with lupus nephritis.

Таблица 2. Эффективность использования эналаприла у детей с волчаночным нефритом

Table 2. Effectiveness of using enalapril in children with lupus nephritis

Клинические и лабораторные показатели	Пациенты с волчаночным нефритом (n=23)		Уэлм
	I (n=12)	II (n=11)	
Клинические показатели:			
частота рецидивов в год	0,2 [0,05; 0,5]	0,4 [0,1; 0,8]	56*
средний уровень САД	115,0 [110,5; 122,0]	123,0 [117,0; 132,0]	78*
Лабораторные показатели сыворотки крови:			
альбумин, %	47,5 [42,2; 54,6]	42,2 [34,5; 49,8]	44*
креатинин, мкмоль/л	96,5 [78,5; 125,8]	114,5 [92,5; 133,2]	85*
мочевина, ммоль/л	5,8 [3,0; 7,7]	6,3 [4,2; 9,1]	23
Лабораторные показатели мочи:			
протеинурия, г/л/сут	0,09 [0,05; 0,25]	0,5 [0,2; 1,1]	325*
Расчетные показатели:			
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	98,0 [82,0; 112,0]	76,5 [67,0; 93,0]	204*

Примечание. U – критерий Манна–Уитни, U_{кр}=38 при p=0,05, * – статистически значимые критерии. СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Мы проанализировали отдаленные результаты лечения: 5-летняя выживаемость пациентов составила 100% (36 детей); 10-летняя – 91,6% (33 пациента).

В настоящее время мы имеем следующие данные о больных: 10 из них по возрасту остаются под наблюдением педиатра. Все дети живы с выживаемостью почек 100%. Под «выживаемостью» почек мы понимаем нахождение ребенка на момент экспертизы на этапе консервативного лечения хронической болезни почек (до перехода в диализную стадию, терминальную стадию хронической почечной недостаточности).

По данным катамнеза, мы получили сведения о судьбе 26 бывших наших пациентов (возраст на данный момент от 20 до 30 лет), переведенных под наблюдение терапевта, нефролога (рис. 2). Состояние ремиссии отмечено у 15 (57,7%), у 6 (23,1%) процесс продолжает рецидивировать, и больные получают разные варианты иммуносупрессии. На диализ были взяты 5 (19,2%) человек, которые позже умерли. У данных пациентов отмечено сохранение иммунной активности, непрерывно-рецидивирующее течение заболевания с полисистемными поражениями. Летальный исход у всех больных связан с внепочечными причинами (пневмония, вызванная цитомегаловирусной и сочетанной бактериальной инфекцией у 1 пациента; развившимися на фоне диализной терапии сердечно-сосудистыми осложнениями – у 3; присоединение тяжелой бактериальной инфекции с развитием сепсиса – у 1).

Все взрослые пациенты наблюдаются нефрологом в условиях поликлиники, периодически госпитализируются в ревматологическое или нефрологическое отделения. При этом имелись постоянный риск развития инфекционных заболеваний, а также остеопороз, поражения сердечно-сосудистой системы, артериальная гипертензия, катаракта.

Заключение

Волчаночный нефрит у детей имеет тяжелое рецидивирующее течение, особенно если начинается в раннем и подростковом возрасте, нередко осложняется острым повреждением почек в дебюте заболевания с дальнейшим прогрессированием хронической болезни почек и возможным развитием полисистемных поражений. Дети с волчаночным нефритом нуждаются в многолетней (не менее 3 лет) лекарственной терапии. К каждому ребенку нужен индивидуальный подход с назначением поддерживающего

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Костик М.М., Кучинская Е.М., Абдурагимова Ф.Н., Гуркина О.П., Калашникова О.В., Часнык В.Г. Опыт применения ритуксимаба у детей с системной красной волчанкой: ретроспективное исследование серии случаев. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (3): 295–300.



Рис. 2. Отдаленные исходы волчаночного нефрита у взрослых пациентов.

Fig. 2. Long-term outcomes of lupus nephritis in adult patients.

лечения, включающего в том числе нефропротекцию, что улучшает отдаленные результаты: снижение частоты рецидивов заболевания в 2 раза (ОШ 0,280; 95% ДИ 0,095–0,624); уменьшение уровня протеинурии в 5 раз (ОШ 0,032; 95% ДИ 0,017–0,282).

Длительная кортикостероидная терапия нередко приводит к остеопорозу, который обуславливает необходимость специального лечения с назначением витамина D, препаратов кальция. При использовании современных подходов к лечению волчаночного нефрита пациенты в большинстве случаев находятся в длительной ремиссии заболевания. Общая выживаемость и выживаемость почек в наших наблюдениях находятся на уровне международных показателей.

Возможные осложнения заболевания и его лечения в первую очередь требуют внимания врачей первичного звена здравоохранения. Больным с системной красной волчанкой, поражением почек необходим междисциплинарный подход с наблюдением многими специалистами, а также активное участие в лечении членов семьи пациента. Больные волчаночным нефритом нуждаются в системной помощи, включающей не только оптимальный уход и лечение, но и организационные решения для бесплатного обеспечения лекарственными препаратами за счет создания областного регистра и включения его в федеральные и региональные программы льготного обеспечения.

- [Kostik M.M., Kuchinskaya E.M., Abduragimova F.N., Gurina O.P., Kalashnikova O.V., Chasnyk V.G. Experience using rituximab in children with systemic lupus red: retrospective study of a series of cases. *Voprosy sovremennoi pediatrii* 2016; 15(3): 295–300. (in Russ.)]

2. *Houssiau F.A., Lauwerys B.R.* Current management of lupus nephritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013; 27(3): 319–328. DOI: 10.1016/j.berh.2013.07.004
3. *Elmougy A., Sarhan A., Hammad A., El-Refaey A., Zedan M., Eid R. et al.* Lupus nephritis in Egyptian children: a 16-year experience. *J Nephrol* 2015; 28(5): 557–562. DOI: 10.1007/s40620-014-0157-x
4. *Almaani S., Meara A., Rovin B.H.* Update on Lupus Nephritis. *CJASN* 2017; 12(5): 825–835. DOI: 10.2215/CJN.05780616.
5. *Batinić D., Milošević D., Čorić M., Topalović-Grković M., Jelušić M., Turudić D.* Lupus nephritis in Croatian children: clinicopathologic findings and outcome. *Lupus* 2015; 24(3): 307–314. DOI: 10.1177/0961203314563133
6. *Jebali H., Hajji M., Rais L., Hamida F.B., Beji S., Zouaghi M.K.* Clinicopathological findings and outcome of lupus nephritis in Tunisian children: a review of 43 patients. *Pan African Med J* 2017; 27: 153. DOI: 10.11604/pamj.30/06/2017
7. *Al-Mayouf S.M., AL Ameer A., Alfattani A., Isonbul A.* Outcome of childhood lupus nephritis in Saudi children. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2017; 28(5): 1015–1020. DOI:10.4103/1319-2442.215142
8. *Wenderfer S.E., Ruth N.M., Brunner H.I.* Advances in the care of children with lupus nephritis. *Pediatr Res* 2017; 81(3): 406–414. DOI: 10.1038/pr.2016.247
9. *George J., Sankaramangalam K.P., Sinha A., Hari P., Dinda A.K., Bagga A.* Lupus Nephritis in Indian Children: Flares and Refractory Illness. *Indian Pediatr* 2018; 55(6): 478–481. DOI: 10.1007/s13312-018-1337-x
10. *Yap D.Y., Cusen Y., Tac Mao Chan.* Lupus nephritis: An update on treatments and pathogenesis. *Nephrol (Carlton)* 2018; 23(Suppl 4): 80–83. DOI: 10.1111/nep.13469
11. *Tanaka H., Joh K., Imaizumi T.* Treatment of pediatric-onset lupus nephritis: a proposal of optimal therapy. *Clin Exp Nephrol* 2017; 21(5): 755–763. DOI: 10.1007/s10157-017-1381-1
12. *Quintana L.F., Jayne D.* Sustained remission in lupus nephritis: still a hard road ahead. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31(12): 2011–2018. DOI: 10/1093/ndt/gfv381
13. *Wilhelmus S., Bajema I.M., Bertsias G.K., Boumpas D.T., Gordon C., Lightstone L. et al.* Lupus nephritis management guidelines compared. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31(6): 904–913. DOI: 10/1093/ndt/gfv102
14. *Groot N., de Graeff N., Marks S.D., Brogan P., Avcin T., Badier-Meunier B. et al.* European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(12): 1965–1973. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211898
15. *Tunnicliffe D.J., Singh-Greval D., Kim S., Criag J.C., Tong A.* Diagnosis, Monitoring and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67(10): 1440–52. DOI: 10.1002/acr.22591
16. *Mok C.C.* Current role of rituximab in systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis* 2015; 18(2): 154–163. DOI: 10.1111/1756-185X.12463
17. *Dall Era M.* Treatment of lupus nephritis: current paradigms and emerging strategies. *Curropin Rheumatol* 2017; 29(3):241–247. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000381
18. *Захарова Е.В.* Роль циклоспорина в лечении волчаночного нефрита (обзор литературы и два наблюдения). *Нефрология и диализ* 2007; 9(2): 192–197. [*Zaharova E.V.* The role of cyclosporine in the treatment of lupus nephritis. (literature review and two observations). *Nefrologiya i dializ*. 2007; 9(2): 192–197. (in Russ.)]
19. *Smith E.M.D., Beresford M.W.* Urinary biomarkers in childhood lupus nephritis. *Clin Immunol* 2017; 185: 21–31. DOI: 10.1016/j.clim.2016.06.010
20. *Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Никушина И.П., Денисова Р.В., Подчерняева Н.С.* Системная красная волчанка: клинические рекомендации. Часть 1. Вопросы современной педиатрии 2018; 17(1): 19–37. [*Alekseeva E.I., Dvoryakovskaya T.M., Nikishina I.P., Denisova R.V., Podchernyaeva N.S.* Systemic lupus erythematosus: clinical recommendations. Part 1. *Voprosy sovremennoi pediatrii* 2018; 17(1): 19–37. DOI: 10.15690/vsp.v17i1.1853. (in Russ.)]
21. *Соболева М.К., Симантовская Т.П., Соболев Н.М., Кольцова Е.В., Абдина Н.М., Тимохина В.П. и др.* Поражение почек при системной красной волчанке у детей и подростков: особенности течения и исходы. *Педиатрия* 2012; 91(6): 22–28. [*Soboleva M.K., Simantovskaya T.P., Sobol N.M., Koltsova E.V., Abdina N.M., Timochina V.P. et al.* Kidney damage in systemic lupus erythematosus in children and adolescents: features of the course and outcomes. *Pediatriya* 2012; 91(6): 22–28. (in Russ.)]
22. *Hochberg M.C.* Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40(9): 1725–1732.
23. *Wenderfer S.E., Eldin K.W.* Lupus Nephritis. *Pediatr Clin North Am* 2019; 66(1): 87–99. DOI: 10.1016/j.pci.2018/08/007
24. *Конради А.О.* Рациональный выбор ингибитора АПФ с позиции нефропротекции. *Артериальная гипертензия* 2004; 10(4): 177–180. [*Konradi A.O.* The rational choice of an ACE inhibitor from a position of nephroprotection. *Arterial'naya gipertenziya* 2004; 10(4): 177–180. DOI: 10.18705/1607-419X-2004-10-4-177-180 (in Russ.)]
25. *Нефротический синдром у детей. Клинические рекомендации РФ, Союз педиатров России. М., 2014; 15.* [*Nephrotic syndrome in children. Clinical guidelines of the Russian Federation, Union of Pediatricians of Russia. Moscow, 2014; 15. (in Russ.)]*

Поступила: 12.04.20

Received on: 2020.04.12

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.