

Системная красная волчанка: волчаночный нефрит

Роберт Аткинс

Lupus Erythematosus: Lupus Nephritis

Robert Atkins

Ключевые слова: волчаночный нефрит, классификация, терапия.

Волчаночный нефрит представляет собой иммунокомплексное гломерулярное заболевание с очень сложным патогенезом. В его основе лежит зависимый от Т-клеточного иммунитета аутоиммунный ответ на аутоантигены. При этом в качестве аутоантигенов выступают ДНК или нуклеосомы. Стимулируемое последними образование индивидуальных аутоантител с разной реактивностью по отношению к гломерулярным антигенам ведет к различным повреждениям, что и определяет отдельные разновидности болезни. Аутоантитела, образуемые В-клетками, вызывают активацию аутореактивных Т-клеток, которые инфильтрируют почки и вызывают васкулит и интерстициальный нефрит.

В соответствии с классификацией ВОЗ волчаночный нефрит разделяют по фазам развития. При этом выделяются 6 классов, соответствующих определенным фазам заболевания: класс I, когда морфологическая картина почки по данным биопсии нормальная; класс II – если наблюдается пролиферация мезангиальных клеток, класс III – при выявлении очаговой пролиферации или очагового некроза; класс IV – в случаях диффузной пролиферации с (или без) очаговым некрозом; класс V – мембранозный вариант и класс VI – терминальная стадия.

Выявление той или иной морфологической фазы болезни (рис. 1–3 на цветной вклейке) зависит от того, проводилось ли лечение заболевания и каким это лечение было.

Какова необходимость биопсии почки при волчаночном нефрите?

По современным представлениям биопсия почки имеет важное значение для верификации класса болезни на ее начальных стадиях, когда в связи с решением вопроса о терапии необходимо уточнить диагноз и оценить тяжесть поражения.

Кроме того, биопсия почки позволяет подтвердить «вспышку» нефрита либо верифицировать отсутствие его активности.

На протяжении последних 3 лет в Медицинском центре Monash биопсии почки были выполнены у 43 пациентов с СКВ-нефритом, что составило 7% от общего числа нефробиопсий. В табл. 1 представлено распределение этих случаев по морфологическим классам.

Современные подходы к лечению волчаночного нефрита базируются на представлениях о том, что системная красная волчанка (СКВ) представляет собой комплексное, гетерогенное заболевание, и в настоящее время существует много возможностей полного подавления иммунного и воспалительного ответов. Поэтому признано, что до уточнения патогенетического механизма в конкретном случае специфическое лечение начинать не следует, и лечение должно быть направлено как на гуморальный (В-клетки), так и на клеточный (Т-клетки) иммунный ответ.

В настоящее время однозначное мнение по поводу

Таблица 1

Распределение по морфологическим классам СКВ-нефрита 43 больных, наблюдавшихся в Медицинском центре Monash (Австралия)

Класс СКВ-нефрита по ВОЗ	Число пациентов	Доля в %
I	0	0
II	8	18
III	3	7
IV	18	41
V	6	14
VI	8	18

* Перевод И.В. Островской

лечения СКВ и волчаночного нефрита отсутствует, тем более, что эффективность терапии оценить трудно в связи с непредсказуемостью течения заболевания и отсутствием строгих критериев оценки его активности.

Основной целью терапии является ослабление проявлений болезни и замедление ее прогрессирования. При этом, принимая во внимание возможность тяжелых побочных эффектов современного лечения, при его выборе следует учитывать, с одной стороны, вероятность успеха, а с другой стороны, степень риска. К сожалению, к настоящему времени известно лишь немного исследований, учитывающих этот баланс. Одним из них является исследование Национального Института Здоровья США (1996).

5 летняя выживаемость больных при СКВ за последние 40 лет существенно повысилась (табл. 2). Как видно из табл. 2, если в 50-х годах 5-летняя выживаемость больных составляла примерно около 50%, то в 90-х – она возросла почти до 90%. При этом важно, что она особенно повысилась при тяжелых формах СКВ-нефрита, так что в случаях IV класса заболевания она равна в настоящее время примерно 80%.

В табл. 3. представлена динамика эффективности лечения наиболее тяжелого, IV класса СКВ-нефрита, по мере эволюции терапевтических подходов на протяжении второй половины XX столетия. Как видно из этой таблицы, в процессе совершенствования методов лечения прогноз СКВ-нефрита существенно улучшался. Однако при этом нельзя не учитывать и новые побочные эффекты, связанные с применением новых классов препаратов. Именно поэтому решение о показаниях к лечению должно приниматься с учетом стадии болезни. В случаях тяжелого течения, при высокой активности заболевания или его обострении необходимость терапии очевидна. В то же время, вне обострения должно проводиться поддерживающее лечение, направленное на профилактику рецидивов болезни. На этом этапе важно свести к минимуму побочные действия и убедить пациента в необходимости поддерживающей терапии, что часто бывает нелегко, принимая во внимание, что

большинство больных – молодые женщины детородного возраста.

Современное лечение СКВ-нефрита

При назначении лечения СКВ-нефрита необходимо иметь в виду следующие соображения:

- большинство случаев нелеченного пролиферативного СКВ-гломерулонефрита III или IV классов (по номенклатуре ВОЗ) ведет к почечной недостаточности, а эффективность терапии этих форм была доказана контролируемыми исследованиями;

- для лечения СКВ-нефрита следует использовать комбинированную иммуносупрессию;

- классы II (мезангиальный) и V (мембранозный) СКВ-нефрита (номенклатура ВОЗ) отличаются разной скоростью прогрессирования. Эффективность их лечения в контролируемых исследованиях не изучена, и терапия в таких случаях терапия проводится эмпирически;

- при СКВ-нефрите VI класса (номенклатура ВОЗ), то есть в далеко зашедшей стадии заболевания наибольший эффект достигается диализом и трансплантацией почки, поэтому в этой стадии иммуносупрессивная терапия не показана.

Современное лечение тяжелых форм СКВ-нефрита должно быть продолжительным. Национальный Институт Здоровья (США) рекомендует *внутривенное введение циклофосфида ежемесячно в течение 6 месяцев, а затем в течение 2 лет – каждые три месяца. Это лечение комбинируется с внутривенным введением метипреда ежедневно в течение 3 дней, после чего назначается преднизолон per os в дозе 20–60 мг/сут ежедневно в течение 3–6 месяцев с последующим медленным снижением.*

Эффективность такого лечения СКВ-нефрита была изучена у 111 пациентов (Национальный Институт Здоровья США, 1996): выяснилось, что в течение 10 лет наблюдения 20% леченных больных умерло, еще у 25% – развилась терминальная хроническая почечная недостаточность, а у 40% больных за время наблюдения было констатировано повышение в 2 раза уровня

Таблица 2

Динамика 5-летней выживаемости больных при различных вариантах системной красной волчанки в течение 1953–1995 гг.

Годы	Все случаи СКВ	СКВ-нефрит	Класс IV СКВ-нефрита
1953–1969	49%	44%	17%
1970–1979	82%	67%	55%
1980–1989	86%	82%	80%
1990–1995	92%	82%	82%

Таблица 3

Динамика 5-летней выживаемости больных, страдающих волчаночным нефритом IV класса, в течение 1953–1995 гг.

Класс IV СКВ-нефрита	5-летняя выживаемость	Виды терапии	Выраженность побочных эффектов
1953–1969	17%	Кортикостероиды per os	++++
1970–1979	55%	Кортикостероиды per os + внутривенно	+++
1980–1989	80%	цитостатики per os	+++
1990–1995	82%	цитостатики per os + внутривенно	++

креатинина плазмы крови.

В качестве других видов лечения тяжелых форм СКВ-нефрита были предложены плазмаферез, внутривенное введение гамма-глобулина, тотальное облучение лимфатических узлов, антикоагулянтно-антиагрегантная терапия.

Плазмаферез: в 1992 г. Lewis и соавт. опубликовали данные классического контролируемого исследования эффективности плазмафереза при тяжелых формах СКВ-нефрита. Всего под наблюдением было 111 пациентов с СКВ-нефритом IV и V классов. Уровень креатинина плазмы крови к началу лечения составлял в среднем 180 мкмоль/л. 48 из 111 пациентов получали стандартную терапию, включавшую преднизолон в начальной дозе 60 мг/сут с дальнейшим ее снижением до 20 мг/сут и циклофосфамид в течение 8 недель. Другую группу составили 40 пациентов, у которых такая же терапия сочеталась с сеансами плазмафереза. При этом удалялось 3–4 л плазмы трижды в неделю в течение 4 недель. Длительность наблюдений составляла не менее 3 лет. При сочетании стандартной терапии с плазмаферезом улучшения выживаемости, замедления скорости прогрессирования почечной недостаточности и уменьшения протеинурии на протяжении 200 недель (то есть примерно 4 лет) наблюдения отметить не удалось, и в связи с отсутствием положительного влияния плазмафереза его использование в дальнейшем было прекращено. Таким образом, эффективность плазмафереза для лечения СКВ-нефрита не доказана.

Внутривенное введение гамма-глобулина при СКВ-нефрите оказалось неэффективным.

Не доказана также и эффективность антикоагулянтно-антиагрегантной терапии. Что касается тотального облучения лимфатических узлов, то оно до настоящего времени мало использовалось.

Следующий вопрос: **приносит ли дополнительный положительный эффект подключение цитостатиков к терапии кортикостероидами?**

Bannal и соавт. опубликовали в 1997 г. (Am. J. Kid. Dis.) данные мета-анализа 19 проспективных контролируемых исследований, которые убедительно демонстрируют более высокую эффективность комбинации преднизолона с циклофосфамидом или азатиоприном в сравнении с изолированным применением кортикостероидов. Преимущества комбинированной терапии проявились как снижением смертности, так и замедлением прогрессирования заболевания в направлении терминальной ХПН. Поэтому мы рекомендуем применять обе группы препаратов.

Следующий вопрос: **является ли внутривенное введение циклофосфамида при лечении СКВ-нефрита более предпочтительным по сравнению с пероральным?**

Как показывает опыт, преимуществами лечения внутривенным циклофосфамидом являются: более высокая эффективность и надежность, а также снижение частоты злокачественных осложнений. С другой стороны, такой метод лечения менее удобен, и, кроме того, он повышает вероятность токсического воздействия

на яички, мочевой пузырь, сопровождается возрастанием частоты возникновения инфекций и алопеции. Поэтому способ введения циклофосфамида выбирается каждый раз на усмотрение врача.

Поддерживающая терапия СКВ-нефрита: что предпочтительнее – внутривенное введение циклофосфамида или азатиоприн перорально?

Контролируемые исследования, которые могли бы ответить на этот вопрос, до настоящего времени отсутствуют. Вместе с тем установлено, что отдаленная выживаемость при обоих видах поддерживающей терапии примерно одинакова.

Поддерживающая терапия и «вспышки» СКВ-нефрита

В случаях, когда на фоне поддерживающего лечения возникают обострения СКВ-нефрита, показана агрессивная терапия пульсами кортикостероидов в сочетании с пероральным введением циклофосфамида. Это уменьшает частоту последующих обострений и замедляет прогрессирование заболевания.

10-летняя «выживаемость почек» в условиях поддерживающей терапии низкими дозами кортикостероидов составляет 93%, а 20-летняя – 67% (Ponticelli, 1997).

Можно ли прекратить поддерживающую терапию стероидами?

В общем, ответ на этот вопрос может быть положительным. При этом следует иметь в виду, что целью поддерживающей терапии является подавление болезни при минимальных побочных эффектах терапии. Это достигается применением низких доз кортикостероидов стероидов, которые назначаются изолированно или в комбинации с азатиоприном. Длительность поддерживающей терапии составляет обычно 3–5 лет. При полном отсутствии активности заболевания она должна продолжаться еще в течение года.

Эффективны ли диализ и трансплантация почки в конечной стадии СКВ-нефрита?

У 20% больных СКВ-нефрит в течение 5 лет приводит к терминальной почечной недостаточности. Установлено, что СКВ не влияет отрицательно на выживаемость больных, получающих лечение диализом, или реципиентов аллогенной почки. Вероятность рецидива СКВ-нефрита после трансплантации почки минимальна. Таким образом, ответ на поставленный вопрос является бесспорно положительным.

Это может быть проиллюстрировано данными Австралийского регистра (ANZDATA Registry, Австралия 1985–1996). В течение 1985–1996 гг. в Австралии было зарегистрировано 147 пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН),

обусловленной СКВ-нефритом. Это составило 1,2% от общей популяции больных, страдавших терминальной ХПН (12 121 человек) и соответствовало 1 человеку на 1 млн населения в год. Общая выживаемость больных, страдавших СКВ-нефритом и получавших заместительную почечную терапию, оказалась равной 71%. В то же время, в общей популяции больных с ТХПН она составляла 58%.

После трансплантации почки выживаемость трансплантата в случаях СКВ-нефрита (66 пациентов) была равна 77%, выживаемость реципиентов – 87%. В общей популяции реципиентов эти показатели составляли соответственно 70% и 82%.

Новые терапевтические стратегии

В последние годы обсуждается ряд новых подходов к терапии как экспериментального СКВ-нефрита, так и заболевания, возникающего у человека. Ниже приводится модифицированная таблица Balow J. (1996), в которой эффективность различных терапевтических подходов обозначена знаками от «0» до «3+» (табл. 4). Как видно из этой таблицы, данные о действенности двух последних групп получены лишь в эксперименте, и в ближайшие несколько лет предстоит убедиться на-

сколько они эффективны в клинике.

В лечении СКВ-нефрита были использованы также и новые иммуносупрессанты. Данные об их эффективности представлены в табл. 5.

Использование циклоспорина А при лечении СКВ-нефрита

Циклоспорин А ингибирует синтез ИЛ-2 и подавляет активность СКВ-нефрита IV класса. Кроме того, он может способствовать уменьшению протеинурии при СКВ-нефрите V класса. Однако препарат не снижает уровень антител к ДНК, и, по всей вероятности, не оказывает эффекта при обострениях заболевания. Тем не менее он, по-видимому, может играть роль в качестве поддерживающей терапии.

Использование Мофетила микофенолата (ММФ) при лечении СКВ-нефрита

ММФ ингибирует пролиферацию и адгезию лимфоцитов. Показано, что он уменьшает степень почечного повреждения в эксперименте на мышах. Этот препарат широко используется в трансплантологии. При СКВ-нефрите он был применен у 2 больных, у

Таблица 4

Новые терапевтические подходы к лечению СКВ-нефрита и их эффективность (Balow J., 1996)

Терапевтический подход	Эксперимент	Клиника
Половые гормоны:		
– антагонисты эстрогенов	2+	–
– андрогены	2+	1+
Диетические ограничения:		
– омега-3-жирные кислоты	1+	1+
– свободные радикалы животного происхождения	2+	
Простагландин Е	1+	
Антагонисты рецепторов:		
– факторов агрегации тромбоцитов	2+	
– тромбоксана	1+	1+
Фибринолитические агенты	2+	1+
Антагонисты цитокинов:		
– анти-интерферон	1+	
– анти-ИЛ-6	2+	
– анти-TNF	1+	
– анти-TGF-β	1+	
– анти-CSF-1	1+	
Моноклональные антитела:		
– анти-Ia	1+	
– анти-T-лимфоциты	2+	
– анти-IL-2-рецепторы	2+	

Таблица 5

Эффективность новых иммуносупрессивных агентов при лечении СКВ-нефрита в эксперименте и клинике

Имуносупрессант	Эксперимент	Клиника
Циклоспорин А	2+	1+
FK-506	2+	
Ралавипин	2+	
Дезоксипергалин	1+	
Аналоги аденозина	1+	1+
Мофетил микофенолат	1+	?

которых заболевание относилось к классу III и IV соответственно. У этих больных применение ММФ сопровождалось снижением протеинурии. Dooley и соавт. (1999) наблюдали уменьшение протеинурии и улучшение функции почек под влиянием ММФ у 12 пациентов. Gaubiz и соавт. (1999) отметили некоторый эффект ММФ у 10 пациентов, когда предшествующее стандартное лечение было неэффективным.

Окончательные выводы об эффективности этого препарата будут сделаны после проведения рандомизированных клинических исследований.

Будущее терапии СКВ-нефрита

В завершение обсуждения вопроса о терапии СКВ-нефрита следует сказать, что современные методы

лечения этого заболевания безусловно эффективны. Их недостатком, однако, является их токсичность. Имеются все основания считать, что новые иммунодепрессивные препараты, такие как дезоксипергалин, блокирующие оба звена иммунного ответа, также могут быть весьма эффективны. Кроме того, в настоящее время проводятся многообещающие исследования по использованию более специфических реагентов, таких как пептиды и антагонисты рецепторов. Очевидно, что для создания более специфической иммунотерапии СКВ-нефрита необходимо углубить представления о патогенезе этого заболевания.

Отбор и подготовка донора и реципиента для трансплантации почки

Р.А.П. Коэн

Отделение нефрологии Университетской клиники Нижмегена, Голландия

Selection and preparation of donor and recipient

R.A.P. Koene

Доноры

Живые родственные доноры

Выживаемость почечных трансплантатов от HLA-идентичных или гаплоидентичных живых родственных доноров всегда бывает выше по сравнению с выживаемостью трупных почек. Это оправдывает применение в трансплантации почек от живых родственных доноров. Кроме того, в настоящее время нет клинических данных, свидетельствующих о том, что в единственной оставшейся донорской почке может развиваться почечная недостаточность вследствие гиперфилтрации. Наблюдения в течение 45 лет за молодыми людьми после односторонней нефрэктомии показали, что операция вызывает лишь незначительные обратимые эффекты. При этом качество жизни у живых доноров почки в Норвегии было даже выше, чем в общей популяции.

Доноры с остановившимся сердцем

Полагают, что более 20% трупных почек может быть получено от доноров после остановки сердца. В каче-

стве потенциальных доноров могут рассматриваться больные с необратимой остановкой кровообращения вскоре после оказания им экстренной помощи, либо те из них, кто находится в отделении интенсивной терапии. Почки охлаждают перфузионным методом с помощью специального 2-баллонного трехпросветного катетера. Для трансплантации могут быть использованы почки, эффективное охлаждение которых было проведено в течение ближайших 45 минут после остановки кровообращения. Несмотря на то, что при трансплантации почки от доноров с остановившимся сердцем чаще наблюдается отсроченная начальная функция почки, однолетняя выживаемость таких трансплантатов не отличается значительно от выживаемости почек, полученных от доноров с диагностированной смертью мозга.

Реципиенты

Группы высокого риска

Потенциальными кандидатами для трансплантации почки могут быть как очень молодые, так и пожилые больные, а также те из них, кто имеет сопутствующую патологию. При решении вопроса о возможности

* Перевод И.Г. Ким