

Рисунок 2. Биохимические показатели кальция в момент излития околоплодных вод и через 12 часов в сравниваемых группах (ммоль/л)

Таким образом, концентрация кальция, 15-ГПДГ, гистамина, АТФ в венозной крови и крови из шейки матки через 12 часов безводного периода при «незрелой» шейке матки не отличались от показателей при «зрелой», что свидетельствует об изменениях, приводящих к подготовке организма к родам.

У большинства беременных в обеих группах роды начались спонтанно в течение 12 часов, при этом при «зрелой» шейке матки чаще, чем при «незрелой» - 75,8% (25) против в 61,5% (23) (рисунок 2).

В то же время в течение 24 часов родовая деятельность самостоятельно началась у 90,0% беременных с «незрелой» и у 94,0% - со «зрелой» шейкой матки.

Таким образом, полученные нами данные позволяют сделать выводы:

1. Сравнение показателей сонографии через 12 часов безводного периода позволило установить, что сонографические показатели у беременных с «незрелой» шейкой матки достоверно не отличались от показателей беременных со «зрелой» шейкой матки.

2. Концентрация кальция, 15-ГПДГ, гистамина, АТФ в венозной крови и крови из шейки матки через 12 часов безводного периода при «незрелой» шейке матки не отличались от показателей при «зрелой», что свидетельствует об изменениях, приводящих к подготовке организма к родам.

3. При выжидательной тактике и «незрелой» шейке матки до 90,0% спонтанная родовая деятельность начинается в первые 24 часа, что незначительно меньше (на 4,0%) показателя при «зрелой» шейке матки (94,0%).

4. При выжидательной тактике у беременных с «незрелой» шейкой матки и дородовом излитии околоплодных вод изменяются биохимические и сонографические показатели, приводящие к наступлению спонтанных родов у 90% женщин в течение 24 часов безводного периода.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ У ДЕТЕЙ СОВРЕМЕННЫМИ МЕТОДАМИ (собственные наблюдения)

Тойбаева А.К., Ишуова П.К., Аязбеков Е.А.

1 место на конкурсе «Лучший выпускник 2011», педиатрический факультет

Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы Научный центр педиатрии и детской хирургии МЗ РК, Алматы

**Цель.** Сопоставление результатов современного комплекса терапии с результатами лечения методиками прошлых лет.

**Материалы исследования.** Данные обследования 55 больных СКВ, лечившихся в Научном центре педиатрии и детской хирургии в период 1998-2010гг.

В зависимости от методики лечения больные были распределены на следующие группы: I группа – «классический» метод (КМ) – внутривенное введение метипреда 15–20 мг/кг (не более 1000 мг) 3 дня подряд, разведенного в 100–250 мл физ.раствора в течение 35–45 минут – n=15 (27,2%)

II группа - комбинированное применение пульс-терапии (ПТ) МП и ЦФ (комби ИТ), которая состояла из «классической» ПТ МП с добавлением во 2-й день ЦФ в дозе 15–20 мг/кг, n=17 (31,0%).

III группа - синхронное программное применение плазмафереза и ПТ МП и ЦФ (СИТ). Проводится 3–5 сеансов плазмафереза с интервалом 2–3 дня, через 6 часов после сеанса вводится МП, после 2-го сеанса добавляется ЦФ. Затем плазмаферез, ПТ МП и ЦФ проводятся ежемесячно n=23 (41,8%)

Для постановки диагноза использовались диагностические критерии СКВ (АКР 1997), клиническая оценка активности заболевания в динамике проводилась с использованием индекса SLEDAI.

**Результаты.** Эффективность лечения значительно повысилась с введением пульс-терапии метилпреднизолоном в сочетании с циклофосфамидом. Еще более обнадеживающий эффект получен нами от синхронной терапии - чередования плазмафереза и пульс-терапии метилпреднизолоном в сочетании с циклофосфамидом, проводимой по индивидуальной схеме. 10-летняя выживаемость таких больных составила соответственно – 84% и 100%.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, пульс-терапия, метипред, циклофосфамид, плазмаферез

Системная красная волчанка (СКВ) – органоспецифическая аутоиммунная патология, в основе которого лежит системное поражение соединительной ткани. У детей СКВ протекает более тяжело, чем у взрослых и характеризуется быстрой генерализацией патологического процесса [1].

Лечение СКВ всегда представляло сложную задачу. В последние десятилетия тактика лечения указанной категории больных претерпела значительные изменения: от монотерапии преднизолоном внутрь до комплексных программ, включающих внутривенное введение метилпреднизолона (МП) и циклофосфамида (ЦФ) в сочетании с экстракорпоральными методами (плазмаферез, гемосорбция). При умелом применении современных терапевтических программ можно значительно улучшить прогноз и качество жизни больных СКВ [2, 3, 4, 5]. Так, выживаемость больных СКВ значительно изменилась в течение последних 4 десятилетий: в 1959 г. 5-летняя выживаемость составляла менее 50%, а к 90-м годам она достигла более 90%. К 2010 г. 20-летняя выживаемость больных СКВ составляет 70% [4,5].

**Целью** нашего исследования явилось сопоставление результатов современного комплекса терапии с результатами лечения методиками прошлых лет.

**Материал исследования.** Приводятся данные обследования 55 больных СКВ, лечившихся в Научном центре педиатрии и детской хирургии в период 1998-2010гг. (рис. 1, 2). Для постановки диагноза использовались диагностические критерии СКВ (АКР 1997), клиническая оценка активности заболевания в динамике проводилась с использованием индекса SLEDAI [6,7,8]. При первичном обращении (рис.1) у большинства больных с достоверным диагнозом СКВ отмечались от 4 до 7 диагностических критериев — у 31 (56,4%), индекс SLEDAI при этом составил  $15,13 \pm 7,42$ . Недостаточное для диагностики СКВ количество критериев отмечено у 16 пациентов (29,1%), индекс SLEDAI  $8,14 \pm 4,35$ , что затруднило первичную диагностику. В 8 (14,5%) случаях в дебюте СКВ не было кожного синдрома и фотосенсибилизации. Однако заподозрить СКВ позволяли гематологические нарушения — в 6 случаев, артрит – в 4 и их сочетание – в 8, кроме того, у 7 больных отмечалось поражение почек, а у 2 – ЦНС. В 5 случаях из 8 выявлялись антитела к ДНК.

У 42 (76,4%) больных в патологический процесс были вовлечены жизненно важные органы и системы (рис.2), в том числе у 12 (28,5%) детей, выявлены неблагоприятные формы волчаночного нефрита (протеинурия  $> 0,5$ г/сут, негативные результаты биопсии, экстраренальные проявления), у 6 (14,3%) – высокая иммунологическая активность, пубертатный возраст, у 5 (12,0%) – вторичный антифосфолипидный синдром (АФС), у 7 (16,6%) – генерализованный васкулит, у 12 (28,6%) поливисцериты. У 13 (28,6%) больных наблюдался преимущественно кожно-суставной вариант, 52,7% пациентов наблюдались более 10 лет, из них в возрасте от 10 лет до 21 года 31,0%.

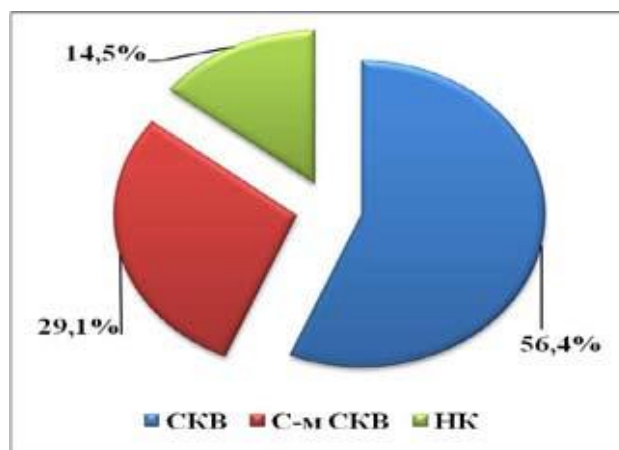


Рисунок 1 – Диагностика СКВ в дебюте болезни

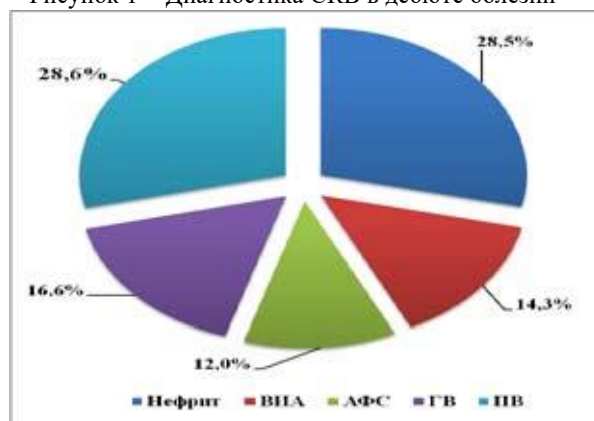


Рисунок 2 – Клинические варианты СКВ в дебюте болезни

В зависимости от методики лечения больные были распределены на следующие группы: 1 группа – «классический» метод (КМ) – внутривенное введение метипреда 15–20 мг/кг (не более 1000 мг) 3 дня подряд, разведенного в 100–250 мл физ.раствора в течение 35–45 минут –  $n=15$  (27,2%)

II группа - комбинированное применение пульс-терапии (ПТ) МП и ЦФ (комби ИТ), которая состояла из «классической» ПТ МП с добавлением во 2-й день ЦФ в дозе 15–20 мг/кг,  $n=17$  (31,0%).

III группа - синхронное программное применение плазмафереза и ПТ МП и ЦФ (СИТ). Проводится 3–5 сеансов плазмафереза с интервалом 2–3 дня, через 6 часов после сеанса вводится МП, после 2-го сеанса добавляется ЦФ. Затем плазмаферез, ПТ МП и ЦФ проводятся ежемесячно  $n=23$  (41,8%)

Как принято, всем больным первоначальный эффект ПТ поддерживался в дальнейшем назначением ежедневных доз преднизолона из расчета 0,5–1,0 мг/кг веса в зависимости от активности процесса. Инъекции ЦФ проводились 1 раз в месяц или же по 200 мг 1 раз в неделю в течение 12–24 месяцев.

Фоновая терапия во всех группах – нестероидные противовоспалительные препараты коротким курсом с учетом противопоказаний, аминоинолиновые препараты и препараты, улучшающие микроциркуляцию.

**Результаты и обсуждение.** Эффективность лечения значительно повысилась с введением пульс-терапии метилпреднизолоном в сочетании с циклофосфамидом. Еще более обнадеживающий эффект получен нами от синхронной терапии - чередования плазмафереза и пульс-терапии метилпреднизолоном в сочетании с циклофосфамидом, проводимой по индивидуальной схеме.

Клиническая эффективность оценивалась по индексу SLEDAI и уровню антител к н.ДНК (рис. 3, 4, 5). Как видно из представленных рисунков, до начала терапии активность по SLEDAI в группах составляла от 45 до 50 баллов. Достоверное снижение индекса активности отмечалось в II и III группах наблюдения уже к 1 месяцу лечения до 18 и 15 баллов, а в I группе только к 2 месяцу от начала терапии (25 баллов). В клинической картине купировались такие симптомы как лихорадка, серозит, уменьшился объем и характер поражения кожи и слизистых оболочек. Активность СКВ по SLEDAI снижалась до 12 мес., а у 16 больных до 2-х лет. Динамика показателей гуморального иммунитета (антител к н.ДНК) до начала курса терапии составляла от 50 до 150 ед./мл, а уже к 1–2 месяцу терапии в группе больных, получавших СИТ отмечалось достоверное снижение антител к н.ДНК, тогда как в группе с комбинированной ИТ достоверное снижение показателей гуморального иммунитета происходило на 5–6 месяце проводимого лечения.

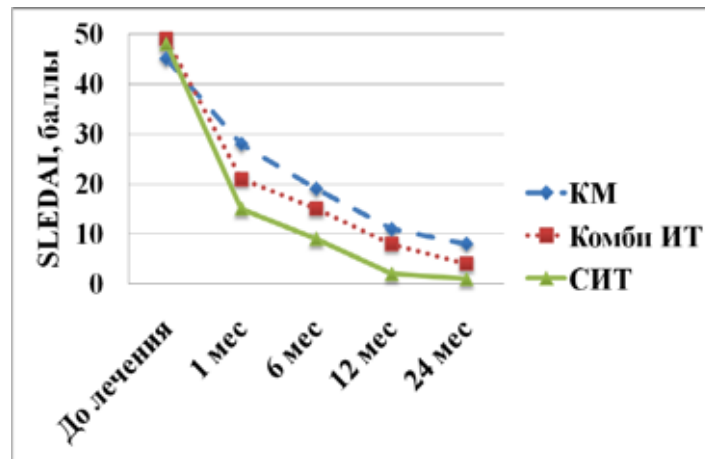


Рисунок 3– Динамика SLEDAI на фоне различных программ лечения СКВ

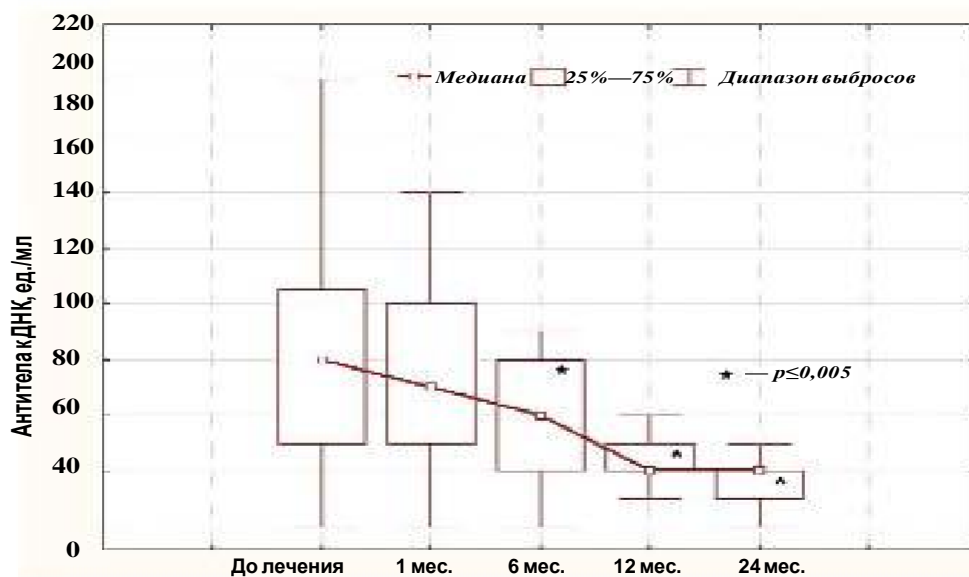


Рисунок 4– Динамика уровня антител к ДНК у больных с СКВ (II группа)

Таким образом, отмечено, что на фоне лечения «синхронной» интенсивной терапией (рис.6) чаще наблюдалась полная ремиссия СКВ у больных (13–56,5%), чем при лечении комбинированным и классическим методами (3–20%, 6–35,2%), а обострения и отсутствие эффекта развивались чаще у пациентов, получавших терапию классическим методом (33,3% против 11,7%, 8,7%).

По нашим данным, из 18 наблюдавшихся 10 лет тяжелых больных СКВ с нефритом, поливисцеритами и генерализованным васкулитом на фоне неадекватной терапии (ГКС получали в таблетированной форме), умерли 6 больных, тогда как при использовании комбинированной ИТ (ПТ МП и ЦФ) и «синхронной» программы лечения (плазмаферез, пульс-терапия метилпреднизолоном по индивидуальной схеме) из 24 больных за 5 лет наблюдения никто не умер. Указанные методы интенсивного лечения применялись в группе больных СКВ с вовлечением в патологический процесс почек и ЦНС. Так, из 32 больных с тяжелой органной патологией изолированно ГКС внутрь в дозе 1 мг/кг/сут. и больше принимали лишь 33%, причем суточная доза преднизолона доходила до 60 мг. Остальные больные получали комбинированную терапию ГКС и цитотоксическими иммунодепрессантами (в основном циклофосфамид и азатиоприн, в некоторых случаях мофетил-микофенолат или сандиммун). Из-за тяжести нефрита или гематологических осложнений более трети больных получали интенсивную терапию либо в виде пульс-терапии метилпреднизолоном и циклофосфамидом, либо в виде сочетания плазмафереза и пульс-терапии указанными препаратами по «синхронной» программе [1, 2, 4].

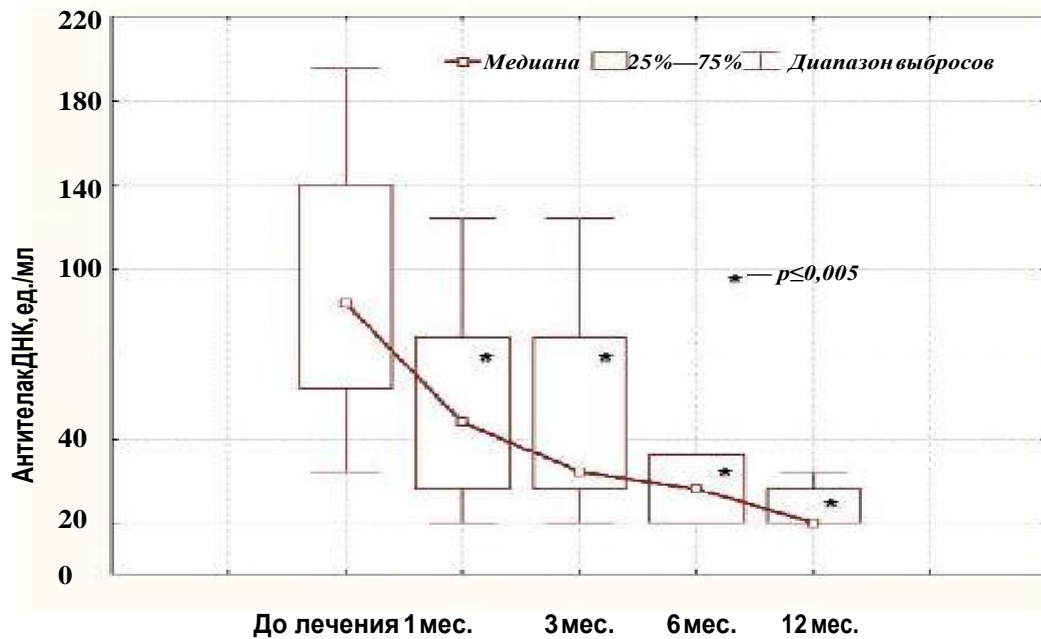


Рисунок 5 – Динамика уровня антител к ДНК у больных с СКВ (III группа)

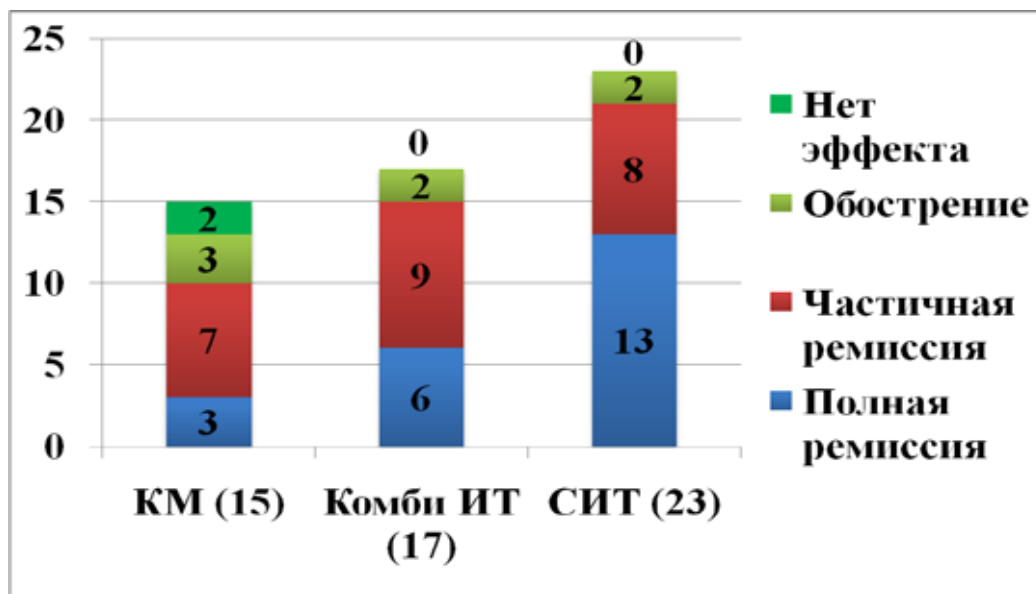


Рисунок 6 – Результаты лечения СКВ

8 больных с высокой и кризовой активностью, 3 с выраженной цитопенией получали в лечение внутривенный человеческий иммуноглобулин (ВВИГ) (пентаглобин, октагам) в дозе 0,8-2,0 г/кг в течение 3- 5 дней, при наличии показаний курс лечения ВВИГ повторяли в течение последующих месяцев.

У части больных без тяжелых висцеральных изменений (13 больных) методы терапии не были столь интенсивными, однако почти у всех применялись ГКС (0,5-1 мг/кг/сут.) из-за артрита, существенного поражения периартикулярных тканей, рецидивирующего перикардита. В этой группе больных также применялся азатиоприн (50-100 мг/сут.) в течение 6-12 мес. Кроме того, при генерализованном васкулите с изъязвлением кожи использовались плазмаферез с последующим инфузионным введением МП и ЦФ. Лечение ГКС в поддерживающих дозах проводилось в течение многих лет (5-10 лет непрерывно).

Многолетний наш опыт показал, что лечение активного нефрита следует начинать с сочетанной пульс-терапии метилпреднизолоном и циклофосфамидом, в последующем длительно продолжая применение ГКС, мофетил микрофенолатом или сандимунум. Лечение проводится на фоне гипотензивных, антиагрегантных препаратов, периодически - антикоагулянтов.

Хороший эффект мы наблюдали в лечении СКВ с тяжелыми вариантами при индивидуальном подходе к конкретному больному. Интенсивная терапия МП и ЦФ проводилась 1 раз в 2 недели в течение 4-8 недель, а

затем ЦФ по 200 мг в неделю в течение 12–24 мес. на фоне сравнительно небольших доз ГКС. Своевременность назначения и адекватность терапии особенно показательны на примере лечения активного люпус-нефрита. Дети с СКВ, в программу лечения которых включалась инфузионная терапия МП и ЦФ по классической и индивидуальной схеме, 10-летняя выживаемость таких больных составила соответственно – 84% и 100%, а у больных с неадекватной терапией (до внедрения КМ и СИТ) выживаемость в этих случаях составляла лишь – 48%. Наши наблюдения показали, что из 26 больных СКВ с поражением жизненно важных органов к 2010 г. у 16 детей (все девочки) отмечается сохранение длительной ремиссии. Лечение, адекватное активности болезни, было начато в срок от 3 до 12 мес. от ее начала. Только, ГКС в комбинации с цитотоксическими иммунодепрессантами получали 6 детей, плазмаферез с последующей пульс-терапией метилпреднизолоном и циклофосфамидом по индивидуальной схеме – 10 детей с СКВ. Больные ведут нормальный образ жизни, закончили 2– высшее и 4– среднее специальное образование, вышли замуж, имеют здоровых детей.

Прогноз 9 детей с СКВ, из группы, когда не были разработаны методы адекватной терапии с СКВ, оказался неблагоприятным – 6 больных умерли и 3 больных имеют инвалидность II группы (из-за асептических некрозов головок бедренных костей). Продолжительность жизни в этой группе составляла от 1 года до 7 лет, в среднем 4,5 лет.

Проводя анализ структуры летальности умерших детей, получавших терапию по старой схеме лечения: на первом месте среди причин смерти были быстропрогрессирующий люпус-нефрит, туберкулезная инфекция, сердечно-легочная недостаточность. Среди больных СКВ, получавших инфузионную терапию базисными препаратами по индивидуальной схеме, случаев летальности не наблюдалось.

**Заключение:** Полученные нами результаты подтверждают данные исследований за последние годы, обосновывающие необходимость раннего назначения более агрессивной терапии по индивидуальной схеме при неблагоприятных формах волчаночного нефрита (протеинурии >0,5 г/сут., экстраренальных проявлениях), высокой иммунологической активности пубертатного возраста, при рецидивах тромбоза вторичного АФС, генерализованном васкулите, при поливисцерите, которая позволяет значительно повысить эффективность лечения, улучшить прогноз болезни и качество жизни детей, больных СКВ.

#### Литература:

1. Детская ревматология: Руководство для врачей / Под ред. А.А. Баранова, Л.К. Баженовой. — М.: Медицина, 2002. — 336 с.
2. Кардиология и ревматология детского возраста / Под ред. Г.А. Самсыгиной и М.Ю. Щербачевой. — М., 2004. — 744 с.
3. Austin H.A., Balow J.E. Natural history and treatment of lupus nephritis // *Semin. Nephrol.* — 1999. — Vol. 19, № 1. — p. 2-11.
4. Иванова М.М. Эволюция методов лечения системной красной волчанки / интернет 2010.
5. Perfumo F., Martini A. Lupus nephritis in children // *Lupus.* — 2005. — Vol. 14, № 1. — p. 83-88.
6. Vjmbardier C., Gladman D.D et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Ath Rheum* 1992; 35(6):630-40
7. Хабижанов Б.Х., Ишуова П.К., Сейдахметов Б.И. Результаты многолетнего наблюдения и лечения детей с системной красной волчанкой // Сборник научных трудов, I Республиканская конференция ревматологов Казахстана и Центральной Азии, Шымкент, 2006.
8. Ишуова П.К. Индекс повреждения у детей с системной красной волчанкой // «Вестник КазНМУ» 2007, №3, с.25 – 28.

#### Балаладың жүйелік қызыл жегінің қазіргі әдістермен емдеуін тиімділік (меншікті бақылаулар)

Тойбаева А.К., Ишуова П.К., Аязбеков Е.А.

**Мақсаты.** Өткен жылдардың әдістемелердің емдеуді нәтижелері бар терапияның қазіргі кешенінің нәтижелерінің салыстыруы.

**Зерттеудің материалдары.** Сквтің Ғылыми педиатрияның ортасында және 1998-2010 жылда-шы мерзімге бала хирургия емделген 55 ауруларының осы тексерулері. Әдістемеге байланысты ауруды емдеу келесі топтарға бөліп берген: I топ - (класикалық әдіс - (27, 2%) n=15 ағымында 35 45 минуттардың физика ерітінділері 100 250 мл ажыратылып қойылған (1000 мг тен аспайтын) 15 20 мг/кг 3 күннің кәк тамырда метипреданы енгізуі қатар II топ - пульс құрамалы қолдану - ШК және дозадағы Цфты қосымшасы бар ШКтың классикалық Птыдан 2-ші күнге 15 20 мг/кг тұратын (итоларды Комби) Цфтың (Пт) терапиясы (31,0%) n=17. III топ - ШК және (елеуіштер) Цф плазмаферездің ілеспе программалық қолдануы және Пт. 2 3 күннің интервалы бар плазмаферезінің 3 5 сеанстары жүргізіледі, ШК 6 сағаттан кейін сеанстан кейін жүргізіледі, Цф 2-ші сеанстан кейін жамалады. ШК және Цф содан соң плазмаферез, Пт (41, 8%) n=23 тер ай сайын жүргізіледі. Диагноздың қойылулары үшін динамикадағы ауруды белсенділіктің (1997-ші ақр) скв, клиникалық бағасы диагностикалық белгілерді қолданылды SLEDAI индексті қолданып жүргізілді.

**Нәтижелері** Емдеуді тиімділік пульсті енгізумен едәуір кәтерілді - метилпреднизолонды терапия циклофосфамидпен қатар. үміттендінетінірек эффект әлі біздің ілеспе терапиямыздан алынған - плазмаферездің алмасуы және пульс - жеке схема бойынша әткізілетін метилпреднизолонды терапия циклофосфамидпен қатар. Мұндай аурулардың 10-жазғы тірі қалуы сәйкесінше - 84% және 100% сәйкесінше құрады.

**Тңйінді сөздері:** жүйелік қызыл жегі, пульс, метипредалар, циклофосфамид, плазмаферез