

alovirus-related disease and risk of acute rejection in renal transplant recipients: a cohort study with case-control analyses. *Transpl Int* 2000; 13 (6): 413–419.

69. *van den Berg AP, van der Bij W, van Son WJ.* Cytomegalovirus antigenemia as a useful marker of symptomatic cytomegalovirus infection after renal transplantation – a report of 130 consecutive patients. *Transplantation* 1989; 48: 991–996.

70. *van Es A, Baldwin WM, Ojans PJ.* et al. Expression of HLA-DR on T-lymphocytes following renal transplantation, and association with graft rejection episodes and cytomegalovirus infection. *Transplantation* 1984; 37: 65–67.

71. *Wagner HJ, Wessel M, Jabs W.* Patients at risk for development of posttransplant lymphoproliferative disorder: plasma versus peripheral blood mononuclear cells as material for quantification of Epstein–Barr viral load by using real-time quantitative polymerase chain reaction. *Transplantation* 2001; 72 (6): 1012–1019.

72. *Warrell MJ, Chinn I, Morris PJ, Morris JO.* The effects of viral infection on renal transplants and their recipients. *Q J Med* 1980; 49: 219.

73. *Winkelspecht B, Mueller-Lantzsch N, Kobler H.* Serological evidence for reactivation of EBV infection due to uraemic immunodeficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 (10): 2099–2104.

74. *Wong KM, Chan YH, Chan SK.* et al. Cytomegalovirus-induced tubulointerstitial nephritis in a renal allograft treated by foscarnet therapy. *Am J Nephrol* 2000; 20 (3): 222–224.

Волчаночный гломерулонефрит: клиника, морфология, прогноз*

Е.В. Захарова

Московская городская клиническая больница им. С.П. Боткина

Lupus glomerulonephritis: clinical features, morphology and prognosis

E.V. Zakharova

Ключевые слова: системная красная волчанка, волчаночный гломерулонефрит, прогноз, клиника, морфология.

Волчаночный гломерулонефрит (ВГН) является одним из серьезных и прогностически значимых проявлений системной красной волчанки (СКВ) [9, 18]. Механизм развития люпус-нефрита иммунокомплексный. В основе патогенеза лежит обусловленный генетически дефект апоптоза аутореактивных клонов Т- и В-клеток, приводящий к активации поликлональных В-лимфоцитов и формированию Т-зависимого иммунного ответа на аутоантигены – ДНК и нуклеосомы. Связывание антител к ДНК и других аутоантител с базальной мембраной почечных клубочков ведет к активации комплемента и рекрутированию клеток воспаления в клубочек [7, 18, 23, 28, 30, 33, 52, 63, 65, 67].

Клинически почечная патология выявляется, по данным разных авторов, у 50–70% больных, а морфологические изменения – еще чаще [6, 9, 14, 18, 67]. Изучение почечных биоптатов больших групп больных показало, что вовлечение почек имеет место практически во всех случаях СКВ. Даже при отсутствии протеинурии и изменений мочевого осадка в биопсийном материале практически всегда обнаруживают изменения, особенно при использовании методов иммунофлюоресценции и электронной микроскопии [29]. Помимо собственно ВГН, может развиваться также почечная тромботиче-

ская микроангиопатия, тромбозы почечных артерий и вен, обусловленные наличием антифосфолипидных аутоантител, и иммунокомплексные тубулоинтерстициальные повреждения [3, 4, 18, 23, 37].

Клиническая картина ГН при СКВ многообразна (табл. 1) и включает в себя практически все выделяемые в настоящее время варианты: минимальный мочевого синдром; выраженный мочевого синдром в комбинации с гипертонией; нефротический синдром (НС), часто сочетающийся с гематурией и гипертонией, и быстро прогрессирующий гломерулонефрит. При этом каких-либо специфических клинических признаков, свойственных именно люпус-нефриту, нет [8, 9]. Доминирующим симптомом является протеинурия – до 100% случаев, НС развивается примерно у половины больных. Микрогематурия присутствует почти всегда, но не бывает изолированной, макрогематурия встречается достаточно редко [18]. Преобладают тяжелые формы заболевания, частота которых достигает 63% [58]. Артериальная гипертензия встречается в 50% случаев, более чем у половины больных отмечается снижение скорости клубочковой фильтрации, нарушаются также канальцевые функции [18]. Поражение почек часто развивается в начале заболевания, на фоне высокой

* Автор выражает благодарность профессору кафедры патологической анатомии ММА им. Н.А. Сеченова В.А. Варшавскому за представленные морфологические данные.

Адрес для переписки: 2-й Боткинский проезд, д. 5, корп. 20, ГКБ им. Боткина
Телефон: 252-93-10

Таблица 1
Клинические проявления волчаночного гломерулонефрита

Симптом	Частота (%) (Cameron, 1999)	Частота (%), собствен- ные данные (n = 41)
Протеинурия	100	100
Нефротический синдром	45–65	63
Микрогематурия	80	82
Макрогематурия	1–2	2
Нарушение функции почек	40–80	43
Быстро прогрессирующая почечная недостаточность	30	12
ОПН	1–2	2
Артериальная гипертензия	15–50	60
Гиперкальциемия	15	
Канальцевая дисфункция	60–80	

Таблица 2
Классификация волчаночного ГН (ВОЗ, 1995 г.)

Класс	Морфология клубочков	Иммунные депозиты
I	Нормальные клубочки (А) при всех методах	нет
	(В) световая микроскопия	есть
II	Мезангиальные изменения (А) умеренная интерстициальная (В) выраженная интерстициальная	мезангиальные
III	Очаговый пролиферативный ГН (А) активные некролизированные полярные	мезангиальные
	(В) те же + склерозированные полярные	мезангиальные
IV	Диффузный ГН (А) без сегментарных повреждений	мезангиальные
	(В) активные некролизированные повреждения	субэндотелиальные
	(D) склерозированные полярные	субэпителиальные
V	Диффузный мембранозный (А) мембранозный	субэпителиальные
	(В) ассоциированный с II, III и IV классами	± другие
VI	Склерозирующий ГН	

активности процесса, иногда являясь его первым проявлением, или возникает в период обострения [9].

Разнообразны также и морфологические изменения (см. рис. 1–9, цв. вкл.). Могут выявляться как характерные для ВГН (фибриноидный некроз капиллярных петель, гиалиновые тромбы, проволоочные петли), так и свойственные ГН вообще признаки. Согласно отечественной классификации В.В. Серова (1980 г.) выделяют очаговый пролиферативный волчаночный нефрит, диффузный пролиферативный волчаночный нефрит, мембранозный, мезангиопротролиферативный, мезангиокапиллярный и фибропластический нефриты [5].

Классификация ВОЗ 1995 года, базирующаяся на данных световой, иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии, позволяет выделить 6 классов изменений в зависимости от наличия мезангиальных, очаговых и диффузных активных и склерозирующих повреждений, мембранозных изменений, а также наличия и локализации депозитов (табл. 2) [19]. При сопоставлении этих двух классификаций (табл. 3) можно отметить параллели между мезангиопротролиферативным гломерулонефритом и II классом и отчасти между очаговым пролиферативным волчаночным нефритом и III классом. Класс IV включает в себя диффузный пролиферативный волчаночный нефрит, а также случаи мезангиокапиллярного гломерулонефрита. Класс V

соответствует мембранозному нефриту, а VI – фибропластическому [9]. Частота обнаружения различных морфологических классов варьирует, наиболее часто выявляются изменения IV класса – до 60% случаев [1, 18, 29, 59] (табл. 4).

Выполнение биопсии почки желательно у всех пациентов с СКВ при наличии изменений в моче, а по мнению некоторых авторов, и в их отсутствие, поскольку прогноз во многом зависит от морфологических особенностей заболевания [18, 29, 30, 41]. И хотя более тяжелые морфологические изменения часто соответствуют и более ярким клиническим и иммунологическим проявлениям, гистологическая картина не может быть с определенностью предсказана исходя из особенностей клиники [18, 55]. При этом клинко-гистологические корреляции могут служить предикторами непосредственных и отдаленных исходов заболевания [41] (табл. 5).

У большинства пациентов с изменениями I и II классов мочевого синдрома отсутствует. У больных с изменениями III класса отмечается умеренная протеинурия. При изменениях III класса имеется выраженная протеинурия и эритроцитурия. У трети больных выявляется НС, нарушение функции почек отмечается редко. У пациентов с изменениями IV класса в большинстве случаев имеет место НС, гематурия, артериальная гипертензия и почечная недостаточность. При изменениях V класса преобладает протеинурия – от умеренной до выраженной. У четверти больных встречается нарушение функции почек и артериальная гипертензия.

У больных с изменениями IV и, в меньшей степени, III классов выявляются, как правило, высокие титры антител к ДНК и гипокомплементемия [2, 9, 14, 15, 21].

IV класс изменений, по мнению большинства исследователей, является наиболее неблагоприятным,

Таблица 3
Сопоставление морфологических классификаций

ВОЗ, 1995	В.В. Серов, 1980
II	МезПГН
III	Очаговый пролиферативный ВН
IV	Диффузный пролиферативный ВН + МКГН
V	Мембранозный ГН
VI	Фибропластический ГН

Таблица 4
Распределение СКВ-нефрита по морфологическим классам, %

Класс по ВОЗ	Atkins	Cameron	Ponticelli	Собств. данные (n = 17)
I	0	0	0	0
II	18	22	10–30	29
III	7	27	10–25	6
IV	41	43	20–60	53
V	14	18	10–20	6
VI	18	0		6

Таблица 5
Клинические проявления при различных морфологических классах
(С. Ponticelli и соавт.)

Класс	Клиника	Иммунология
I + IIА	Мочевой синдром отсутствует	С – N, а/т к ДНК – N
IIВ	Незначительная протеинурия	С↓, а/т к ДНК↑
III	Протеинурия + гематурия НС у 1/3, ПН – редко	С↓ 50%, а/т к ДНК↑
IV	НС, гематурия, АГ и ПН у большинства	С↓, а/т к ДНК↑
V	НС, гематурия, АГ и ПН у 25%	С – N
VI	Тяжелая ПН – у большинства	

Таблица 6
Шкала патологических изменений при волчаночном нефрите
(Austin и соавт., 1983)

Индекс активности	Индекс хронизации
Гломерулярные изменения	
1. Клеточная пролиферация	1. Гломерулярный склероз
2. Фибриноидный некроз, кариорексия	2. Фиброзные полулуния
3. Клеточные полулуния	
4. Гиалиновые тромбы, «проволочные» петли	
Тубулоинтерстициальные изменения	
1. Мононуклеарная инфильтрация	1. Интерстициальный фиброз
2. Тубулярная атрофия	

в особенности при наличии полулуний, выраженных склерозирующих изменений и тубулоинтерстициального компонента [6, 9, 21, 24, 28–30, 32, 40, 42, 55, 68, 71]. Некоторые авторы отмечают прогностическое значение так называемых индексов хронизации и активности [9, 12, 66], определяемых при полуколичественной оценке морфологических изменений IV класса (табл. 6). Каждый фактор оценивается от 0 до 3, максимальный индекс хронизации 12, максимальный индекс активности 24. Плохой прогноз ассоциируется с высоким индексом хронизации [11, 29]. Вместе с тем, по мнению авторов, проводивших повторные биопсии после лечения, индекс хронизации на прогноз не влияет [28, 46].

Индекс активности отражает изменения, потенциально ведущие к необратимому почечному повреждению, однако подвергающиеся обратному развитию при адекватном лечении, и таким образом, хотя и не имеет абсолютного прогностического значения, полезен при определении тактики лечения [53]. Противоречивость мнений о роли этих индексов может объясняться различиями в морфологической интерпретации, критериях отбора пациентов, оценке исходов заболевания, характере лечения и длительности наблюдения [46, 64]. Помимо морфологического типа, отрицательное прогностическое значение имеют нарушение функции почек, артериальная гипертензия, выраженная гематурия, а также мужской пол, высокие титры антител к ДНК, низкий уровень комплемента, анемия, тромбоцитопения и наличие полисерозита [8, 18, 21, 24, 29, 30, 40, 42, 47, 62, 70].

Течение и прогноз при СКВ и в особенности при ВГН в настоящее время не могут рассматриваться вне связи с результатами лечения. За последние 40 лет прогноз заболевания существенно улучшился (табл. 7); 5-летняя актуаральная выживаемость увеличилась почти в два раза как при СКВ в целом, так и при ВГН [6, 18]. При ВГН с изменениями IV класса динамика еще

более яркая. Если 30 и более лет назад выживаемость пациентов с изменениями IV класса редко превышала 1–2 года, то в последующем 5-летняя актуаральная выживаемость возросла более чем в 4 раза [18, 31, 48, 56, 62].

Эффективность терапии высокими дозами цитостатиков (ЦС) в сочетании с кортикостероидами (КС) при ВГН с изменениями IV и III классов показана во множестве работ и доказана контролирующими исследованиями [11, 13, 16–18, 27, 31, 34, 36, 39, 43, 44, 47–49, 51, 53, 58]. Вместе с тем, по данным одних авторов, IV класс морфологических изменений является фактором риска развития ХПН [14, 20, 24, 30, 40, 42, 59], а по мнению других, частота развития ремиссий и почечная выживаемость при изменениях IV класса оказываются даже выше, чем при изменениях III класса [1, 43, 54]. Имеются также противоречия

в оценке преимуществ внутривенного введения ЦС перед пероральным. Так, по мнению ряда исследователей, применение ЦС внутрь оказывается одинаково или даже более эффективным по сравнению с ЦС внутривенно в отношении снижения частоты обострений, однако количество осложнений при пероральном способе выше [13, 50].

Показано, что преимущества терапии комбинацией циклофосфамида (ЦФ) с КС по сравнению с монотерапией КС у больных с пролиферативным ВГН отражаются в воздействии на почечную выживаемость (табл. 8). Комбинированная терапия обеспечивает лучшую общую и почечную выживаемость, причем частота побочных эффектов такая же, как при монотерапии КС, или даже ниже [2, 39]. Благоприятный прогноз ассоциируется с более низким уровнем креатинина в начале терапии и его нормализацией на фоне лечения, с отсутствием артериальной гипертензии и снижением

Таблица 7
Динамика 5-летней актуаральной выживаемости при СКВ, ВГН и IV классе изменений за 40 лет (по Cameron, 1999), %

Период, гг.	СКВ	ВГН	IV класс
1953–1969	49	44	17
1970–1979	82	67	55
1980–1989	86	82	80
1990–1995	92	82	82

Таблица 8
Динамика 5-летней выживаемости при ВГН IV класса за 40 лет (по Atkins), %

Период	Выживаемость	Терапия	Побочные эффекты
1953–1969	17	КС <i>per os</i>	++++
1970–1979	55	КС <i>per os</i> + в/в	+++
1980–1989	80	ЦС <i>per os</i>	+++
1990–1995	82	ЦС <i>per os</i> + в/в	++

уровня протеинурии до 1 г/сут и менее [10, 38, 43].

В качестве примера успешной терапии при СКВ с ВГН IV класса, поражением кожи, суставов, серозных оболочек, печени, антифосфолипидным синдромом и достаточно редко встречающимся синдромом Эванса [61] приведем собственное наблюдение.

Больная Т., 23 года, студентка (рис. 10). Летом 1999 г. после инсоляции возникла эритема лица, по поводу которой в сентябре проводилось лечение в НИИ пластической хирургии препаратами, стимулирующими коллагеногенез. Эритема сохранялась, присоединилось сетчатое ливедо кожи конечностей и грудной клетки. В конце декабря, после эмоционального потрясения, возникла фебрильная лихорадка, артралгии, принимала НПВП. Через неделю появились отеки на лице, одышка, увеличение живота, в начале января 2000 г. была госпитализирована в отделение лекарственной патологии ГКБ № 24. Через сутки в связи с нарастающей одышкой переведена в ГКБ им. С.П. Боткина с направлением в отделение реанимации. Направительный диагноз: двухсторонняя пневмония, отек гортани.

В приемном отделении ГКБ им. Боткина диагноз отека гортани не подтвержден, госпитализирована в терапевтическое отделение в тяжелом состоянии, диагноз при поступлении не ясен. Отмечалась одутловатость лица и эритема в виде «бабочки», сетчатое ливедо, гепатоспленомегалия, асцит, двухсторонний гидроторакс, обнаружена жидкость в перикарде, выявлено повышение уровня ЛДГ до 3 норм. Лечение не проводилось. На следующий день больная консультирована нефрологом, диагностирована СКВ, назначены КС, иммунологическое обследование. В терапевтическом отделении начата терапия дексозоном 24–36 мг/сут внутривенно. Состояние больной прогрессивно ухудшалось: продолжала нарастать одышка, появились интенсивные распирающие боли в животе, гипотония. Выявлено снижение уровня гемоглобина с 98 до

60 г/л, тромбоцитов с 288 до 188 тыс. в микролитре, ретикулоцитоз до 18%, положительная проба Кумбса, повышение аминотрансфераз до 3–4 норм и умеренная гипербилирубинемия в отсутствие маркеров вирусных гепатитов, сочетание гемолитической анемии и тромбоцитопении дало основание диагностировать у больной синдром Эванса. Доза КС увеличена до 60 мг преднизолона (ПЗ) в сутки. Одновременно отмечено нарастание протеинурии вплоть до формирования НС, в крови обнаружены LE-клетки, повышенные до 6 норм титры антител к ДНК, антинуклеарный фактор в титре 1/80, антитела к кардиолипину, криоглобулины.

Больная в крайне тяжелом состоянии переведена в нефрологическое отделение, где немедленно начата пульс-терапия метипредом (МП) – ежедневные «пульсы» в суммарной дозе 3000 мг, продолжен ПЗ внутрь в дозе 60 мг/сут. Состояние в течение нескольких дней значительно улучшилось, ликвидировалась гипотония, нормализовалась температура, повысился уровень гемоглобина и тромбоцитов, нормализовался уровень билирубина и трансаминаз. Проведен первый «пульс» ЦФ. Постепенно регрессировали кожные проявления и полисерозит, однако нефротический синдром персистировал, сохранялась гепатомегалия.

Через месяц после поступления выполнена пункционная биопсия почки (рис. 11, 12). Обнаружена очаговая пролиферация мезангиоцитов, расширение и склероз мезангия, диффузное утолщение и удвоение базальной мембраны капилляров, склероз сосудистых петель с образованием долек, единичные синехии с наружным листком капсулы. Эпителий извитых канальцев в состоянии белковой дистрофии. Небольшой очаговый склероз стромы. При иммуногистохимическом исследовании обнаружена фиксация иммуноглобулинов G, M, A и C₃-фракции комплемента на гломерулярной базальной мембране и в мезангии крупногранулярного характера. Заключение: картина мезангиокапиллярного гломерулонефрита.

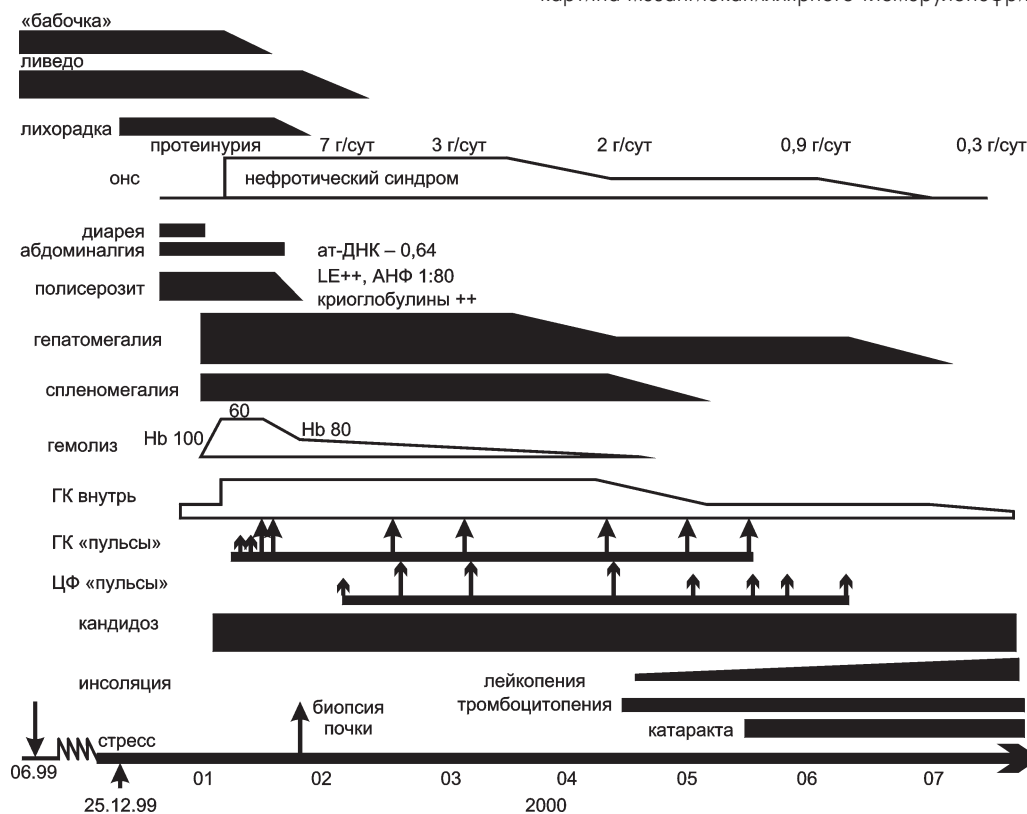


Рис. 10. Динамика клинико-лабораторных проявлений больной Т.

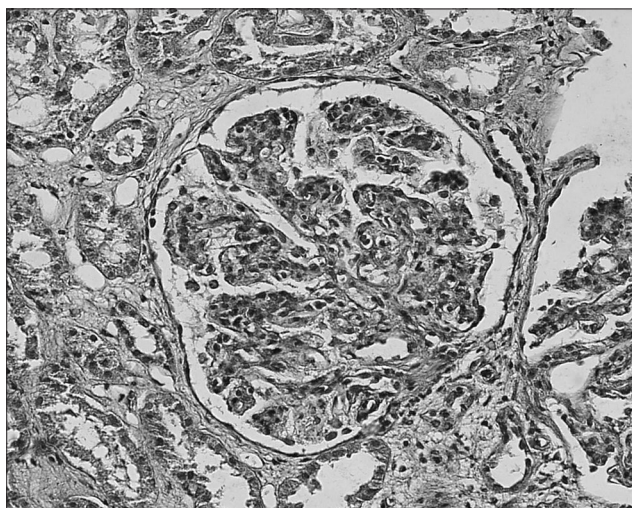


Рис. 11. Гистологическая картина мезангиокапиллярно-го волчаночного ГН у больной Т. (гематоксилин-эозин, $\times 200$)

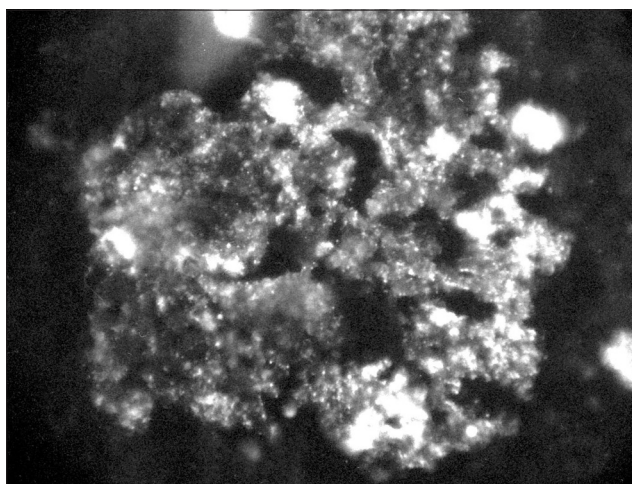


Рис. 12. Больная Т.: фиксация IgM на ГБМ крупногранулярного характера

Продолжена пульс-терапия сочетанными «пульсами» МП и ЦФ ежемесячно, ПЗ внутрь. Через два месяца полностью ликвидировались экстраренальные проявления, к концу четвертого месяца достигнута частичная ремиссия НС-синдрома, доза ПЗ внутрь снижена до 30 мг/сут. К концу 9-го месяца констатирована полная ремиссия всех проявлений заболевания, предполагался переход на ежеквартальное проведение «пульсов» ЦФ, которое не было осуществлено из-за лейкопении и кандидоза полости рта и влагалища. Пульс-терапия прекращена по достижении суммарной дозы МП 8000 мг и ЦФ – 6400 мг, доза ПЗ внутрь постепенно снижена до поддерживающей – 7,5 мг/сут к маю 2001 г. и остается стабильной. Диагностирована

катаракта, хирургическое лечение в настоящее время не требуется, проявления экзогенного гиперкортицизма регрессировали. Больная продолжает наблюдаться до настоящего времени, полная ремиссия заболевания сохраняется в течение 2,5 лет, общая длительность наблюдения 3 года и 3 месяца.

Эффективность лечения при изменениях II и V классов в контролируемых исследованиях не изучена, терапия проводится эмпирически. По мнению некоторых авторов, иммуносупрессивное лечение не требуется или требуется не во всех случаях и может быть ограничено назначением КС или КС в малых дозах в сочетании с азатиоприном [25, 45, 56, 59].

Наиболее частыми осложнениями КС-терапии (табл. 9) являются, по данным литературы, кушингоидный облик, остеопороз, язвы желудочно-кишечного тракта, катаракта, диабет. Осложнения при применении ЦФ – это главным образом нарушение функции гонад и угнетение кроветворения. При внутривенном введении ЦФ геморрагические циститы редки и преходят в достаточной гидратацией. *Herpes zoster* возникает, как правило, у молодых пациентов. Такие осложнения, как тромбозы, злокачественные новообразования, инфекционные осложнения, в том числе и сепсис, прогрессирующий атеросклероз, асептические некрозы костей, цитопения, рассматриваются как осложнения собственно СКВ, возможно, усиливающиеся на фоне всех видов терапии. В целом осложнения отмечаются примерно у половины пациентов. Среди причин смерти, по данным литературы, первое место занимают септические осложнения, в том числе на фоне резистентности СКВ к терапии, на втором месте находится ишемическая болезнь сердца [14, 17, 18, 22, 32, 44, 57].

В целом, исходя из анализа данных литературы, следует отметить, что прогноз при ВГН, представляющем значительную опасность для жизни больных, может быть существенно улучшен при проведении иммуносупрессивного лечения, которое, в свою очередь, связано со значительными трудностями из-за длительности, наличия побочных эффектов и осложнений. Тем не менее применение комбинированной пульс-терапии КС и ЦФ представляется наиболее эффективным и безопасным методом при ВГН, в первую очередь, с морфологическими изменениями III и IV классов.

Что касается применения циклоспорина, то при выраженной активности ВГН препарат не нашел своего применения, однако может быть рекомендован для проведения поддерживающей терапии, так как позволяет снизить дозу КС [18, 60]. Следует учитывать возможный нефротоксический эффект циклоспорина. В последние годы стали появляться сообщения о применении мопетила микофенолата (селлсепта) при волчаночном нефрите у больных, резистентных к лечению ЦФ. Использование этого препарата приводило к развитию

клинико-лабораторной ремиссии и не вызывало значимых побочных эффектов. Однако для оценки эффективности, уточнения дозировок и оптимальной схемы лечения требуется проведение многоцентрового исследования [18, 26, 35, 69].

Литература

1. Захарова Е.В., Михайлова Н.А. Поражение почек при системной красной волчанке – клинико-морфологическая характеристика и результаты

Таблица 9
Осложнения СКВ и ее терапии (Cameron, 1999)

Осложнения СКВ	Осложнения терапии	Вид терапии
Тромбозы	Кушингоид	КС
Новообразования	Остеопороз	КС
Инфекции	Язвы и кровотечения	КС
Асептические некрозы	Диабет	КС
Лейкопении	Бесплодие	Циклофосфамид
Выкидыши	Угнетение кроветворения	все ЦС

- лечения. *Нефрология* 2003; приложение 1; 7: 182.
2. Михайлова НА, Захарова ЕВ, Итатьева ЕИ и др. Системная красная волчанка с поражением почек: клиническая характеристика и опыт лечения в нефрологическом отделении ГКБ им. С.П. Боткина за период с 1991 по 2001 гг. *Нефрология и диализ* 2002; 4: 186–191.
 3. Насонов ЕЛ, Баранов АА, Шилкина НЛ. Васкулиты и васкулопатии. Верхняя Волга 1999; 515–574.
 4. Насонов ЕЛ. Антифосфолипидный синдром: диагностика, клиника, лечение. *Русский медицинский журнал* 2000; 6: 1184–1188.
 5. Серов ВВ, Варшавский ВА, Кутрянова ЛА. Иммунопатология почек. М.: Медицина 1983: 176.
 6. Соловьев СК, Насонова ВА. Современные представления об интенсивной терапии системной красной волчанки. *Русский медицинский журнал* 2000; 6: 1195–1198.
 7. Сперанский АИ, Насонова ВА, Рязанцева ТА и др. Сравнительное исследование активности иммуноглобулина G и лечебных препаратов нормального иммуноглобулина человека у больных с системной красной волчанкой, ревматоидным артритом у здоровых лиц. *Ревматология* 1991; 1: 22–24.
 8. Тареева ИЕ, Шилов ЕМ, Краснова ТН и др. Прогноз больных быстропрогрессирующим волчаночным нефритом при различных методах лечения. *Тер. арх.* 1994; 6: 4–7.
 9. Тареева ИЕ. *Нефрология*. М.: Медицина, 2000: 280–291.
 10. Abraham MA, Korula A, Jayakrishnan K et al. Prognostic factors in diffuse proliferative lupus nephritis. *J Assoc Physicians India* 1999; 47: 862–865.
 11. Appel GB, Valeri A. The course and treatment of lupus nephritis. *Ann Rev Med* 1994; 45: 525–537.
 12. Austin HA III et al. Prognostic factors in lupus nephritis. *J of Med* 1983; 75: 382–391.
 13. Bansal VK, Beto JA. Treatment of lupus nephritis: A meta-analysis of clinical trials. *Amer. J. Kidney Dis.* 1997; 29: 193–199.
 14. Bono L, Cameron JS, Hicks JA. The very long-term prognosis and complications of lupus nephritis and its treatment. *Q J Med* 1999; 92: 211–218.
 15. Bootsma H. et al. Prevention of relapses in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1995; 345: 1595–1599.
 16. Boumpas D.T., Austin HA III, Vaughn E.M. et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *The Lancet* 1992; 340: 741–745.
 17. Cameron JS. What is the role of long-term cytotoxic agents in treatment of lupus nephritis? *J of Neph.* 1993; 6: 172–176.
 18. Cameron JS. Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 413–424.
 19. Churg J, Sobin LH. *Renal disease*. Tokio: 1982: 127–131.
 20. Cohen MG, Li EK, Lui SF. et al. Intravenous cyclophosphamide in chinese patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Austral. and N.Z. J Med* 1992; 22: 740.
 21. Colon PJ, Fisher CA, Levesque M.C. et al. Clinical, biochemical and pathological predictors of poor response to intravenous cyclophosphamide in patients with proliferative lupus nephritis. *Clin Nephrol* 1996; 46: 170–175.
 22. De Bandt M, Goycochea MV, Meyer O. et al. Traitement du lupus erythemateux aigu dissimule par cyclophosphamide. *Ann Med Interne* 1999; 145: 175–187.
 23. Decombes E, Droz D, Dronet L. et al. Renal vascular lesions in lupus nephritis. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76: 355–368.
 24. Derksen RH, Hene RJ, Kater L. The long-term clinical outcome of 56 patients with biopsy-proven lupus nephritis, followed at a single center. *Lupus* 1992; 1: 97–103.
 25. Donadio JV. Treatment of membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant* 1992; (Suppl 1): 97–104.
 26. Dooley MA, Cosio FG, Nachman PH. et al. Mycophenolate mofetil therapy in lupus nephritis: Clinical observations. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 833–839.
 27. Doria A, Piccoli A, Vesco P. et al. Therapy of lupus nephritis: A two-year prospective study. *Ann Med Intern* 1994; 145: 307–311.
 28. Esdaile JM, Joseph L, McKenzie T. et al. The pathogenesis and prognosis of lupus nephritis: information from repeat renal biopsy. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 23: 135–148.
 29. Esdaile JM. Current role of renal biopsy in patients with SLE. *Baillieres Clin Rheumatol* 1998; 12: 433–448.
 30. Ferluga D, Jerse M, Virjak A. et al. Correlation among WHO classes, histomorphologic patterns of glomerulonephritis and glomerular immune deposits in SLE. *Wien Klin Wochenschr* 2000; 112: 629–701.
 31. Ferrari P, Frey FJ. Immunosuppressive therapy of glomerulonephritis – controlled studies. *Ther Unsch* 1993; 50: 119–129.
 32. Font J, Ramos-Casals M, Cervera R. et al. Cardiovascular risk factors and the long-term outcome of lupus nephritis. *Q J Med* 2001; 94: 19–26.
 33. Furie RA, Cash JM, Cronin ME. et al. Treatment of systemic lupus erythematosus with LJP 394. *J of Rheumatol* 2001; 28: 257–265.
 34. Gladman DD. Prognosis of systemic lupus erythematosus and factors that affect it. *Curr Opin Rheumatol* 1991; 5: 789–796.
 35. Glicklich D, Achbaraya A. Mycophenolate mofetil therapy for lupus nephritis refractory to intravenous cyclophosphamide. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 364–365.
 36. Golan E, Weintal I, Bernbeim J. et al. Long-term follow-up of the treatment of diffuse proliferative glomerulonephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Harefuah* 2002; 141: 324–328, 412.
 37. Graninger WB, Steinberg AD, Meron G. et al. Interstitial nephritis in patients with systemic lupus erythematosus or manifestation of concomitant Sjogren syndrome. *Clin and Experim Rheumatol* 1991; 9: 41–45.
 38. Hayslett JP, Esdaile JM. Response to therapy as a predictor of outcome in lupus. *Clin and Invest Med* 1992; 15: 145.
 39. Illei GG, Austin HA, Crane M. et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 2001; 135: 296–298.
 40. Jacobsen S, Starklint H, Petersen J. et al. Prognostic value of renal biopsy and clinical variables in patients with lupus nephritis and normal serum creatinine. *Scand Rheumatol* 1999; 28: 288–299.
 41. Kasbagarian M. The role of kidney biopsy in the treatment of lupus nephritis. *Ren Fail* 1996; 18: 765–773.
 42. Kater L, Derksen RH, Hene RJ. Treatment of systemic lupus erythematosus: which options do we have for therapy regimens. *Rheumatol Int* 1991; 11: 137–140.
 43. Korlet SM, Lewis EJ, Schwartz MM. et al. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 901–914.
 44. Lebrman TJA. Current concepts in immunosuppressive drug therapy of systemic lupus erythematosus. *Journ of Rheumatol* 1992; 19 (Suppl 33): 20–22.
 45. Lee HS, Najjais SK, Kasinath BS. et al. Course of renal pathology in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J of Medicine* 1984; 77: 612–622.
 46. Magli AB. et al. Prognostic factors in diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Kidney Int* 1988; 34: 511–517.
 47. Martins L, Rocha G, Rodrigues A. et al. Lupus nephritis: a retrospective review of 78 cases from a single center. *Clin Nephrol* 2002; 57: 114–119.
 48. McGown JR, Ellis S, Griffiths M. et al. Retrospective analysis of outcome in a cohort of patients with lupus nephritis, treated between 1977 and 1999. *Rheumatology* 2002; 41: 981–987.
 49. McInnes PM, Schuttinga J, Sanslone WK. et al. The economic impact of treatment of severe lupus nephritis with prednisolone and intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1000–1006.
 50. Mok CC, Ho CT, Sin YP. et al. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a comparison of two cyclophosphamide-containing regimens. *Am J Kidney* 2001; 38: 256–264.
 51. Mok CC, Ho CT, Chan KW. et al. Outcome and prognosis indicators of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis, treated with sequential oral cyclophosphamide and azathioprine. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1003–1013.
 52. Monova D, Argirova T, Monov S. Antiribosomal P antibodies in patients with lupus glomerulonephritis. *Clinical Nephrology* 2001; 55: 425–426.
 53. Mosca M, Neri R, Gianessi S. et al. Therapy with pulse methylprednisolone and short-course pulse cyclophosphamide for diffuse proliferative glomerulonephritis. *Lupus* 2001; 10: 253–257.
 54. Najafi CC, Korbet SM, Lewis EJ. et al. Significance of histologic patterns of glomerular injury upon long-term prognosis in severe lupus glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2001; 59: 2156–2163.
 55. Nossent HC, Henzen-Lognans SC, Vroom TM. et al. Contribution of renal biopsy data in predicting outcome in lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 970–977.
 56. Pasquali S, Banfi G, Zucbelli A. et al. Lupus membranous nephropathy: long-term outcome. *Clinical Nephrology* 1993; 39: 175–182.
 57. Paton NIJ, Cheong IKS, Kong NCT. et al. Risk factors for infections in Malaysian patients with SLE. *Q J Med* 1996; 89: 531–538.
 58. Pinto LF, Senior JM, Ceron JA. et al. Nephropatia lupica. *Acta*

Medica Colombiana 1992; 18: 157–163.

59. Ponticelli C. Current treatment recommendation for lupus nephritis. *Drugs* 1990; 40: 537–550.

60. Radhakrishnan J., Kunis C.L., D'Agati V. et al. Cyclosporine treatment of lupus membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 1994; 42: 147–154.

61. Robert E., Parodi A., Rebora A. An Unusual Dermatologic Presentation of Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Dermatol* 1992; 2: 31.

62. Shen K, Yin Y, Tang Z. et al. The prognosis biopsy-proven lupus-nephritis in chinese patients: long-term follow-up of 86 cases. *Chin Med J* 1997; 110: 502–507.

63. Shen W, Lu F, Zhang X. et al. A Study of Apoptosis in Renal Tissue of Diffuse Proliferative Lupus Nephritis. *J Fudan Univ* 2001; 28: 35–38.

64. Schwartz M.M., Bernstein J., Hill G.S. et al. Predictive value of renal pathologic in diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Kidney Int* 1989; 36: 831–896.

65. Takahashi H, Moroi M. Antibody against platelet membrane glycoprotein VI in a patient with systemic lupus erythematosus. *Amer. J. of Hematol.* 2001; 67: 262–267.

66. Tochimaru H, Yasuda K, Takekoshi Y. et al. Current topics in

childhood lupus nephritis. *Acta Paediatr Jpn* 1993; 35: 480–487.

67. Tumlin J.A. Lupus nephritis: novel immunosuppression modalities and future directions. *Semin Nephrol* 1999; 19: 67–76.

68. Valery A., Radhakrishnan J., Estes D. et al. Intravenous pulse cyclophosphamide treatment of severe lupus nephritis: a prospective five-year study. *Clin Nephrol* 1994; 42: 71–78.

69. Wallman L., Stewart G., Chapman J. et al. Mycophenolate mofetil for treatment of refractory lupus nephritis: four pilot cases. *Aust NZ Med* 2000; 30: 712–715.

70. Xie S.K., Feng S.F., Fu H. Long-term follow-up of patients with systemic lupus erythematosus. *J Dermatol* 1998; 25: 367–373.

71. Yeung C.K., Wong W.S., Ng M.T. et al. Crescentic lupus glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1984; 21: 251–258.

Ренальный тубулярный ацидоз (Обзор литературы)

Т.В. Вашуринна, Т.В. Сергеева
НИИ педиатрии ГУ НЦЗД РАМН, г. Москва

Renal tubular acidosis

T.V. Vashourina, T.V. Sergeeva

Ключевые слова: РТА I типа, РТА II типа, РТА III типа, РТА IV типа.

Ренальный тубулярный ацидоз (РТА) – группа канальцевых заболеваний почек, которые характеризуются нарушением реабсорбции бикарбоната, секреции водородных ионов или сочетанием обоих дефектов и приводят к метаболическому ацидозу при сохранной клубочковой фильтрации.

В последние годы благодаря достижениям молекулярной биологии был сделан большой прогресс в изучении субклеточных механизмов почечного транспорта бикарбонатных (HCO_3^-) и водородных (H^+) ионов, что открыло новые перспективы в понимании патофизиологии ренального тубулярного ацидоза (РТА) [1, 15].

Традиционно выделяют: 1) дистальный РТА, или РТА I типа; 2) проксимальный РТА, или РТА II типа; 3) РТА III типа, в основе которого лежит комбинированный проксимальный и дистальный РТА; 4) гиперкалиемический РТА, или РТА IV типа [14, 22].

Проксимальный ренальный тубулярный ацидоз (тип II) обусловлен снижением почечного порога бикарбонатов, что ведет к нарушению их реабсорбции в проксимальном канальце и повышенному выведению с мочой. Механизмы дистальной ацидификации интактны.

Изолированный проксимальный РТА встречается реже, чем сочетанное нарушение функций проксимального отдела нефрона в виде синдрома Фанкони.

Среди первичных форм проксимального РТА различают аутосомно-доминантный тип, единственным клиническим признаком которого является отставание в росте [7]; аутосомно-рецессивный тип с патологией глаз в сочетании с отставанием в умственном развитии [12]. Выделяют также спорадические случаи с описанием транзиторного младенческого типа [18]. В клинике: задержка роста, снижение аппетита с тошнотой и рвотой в раннем возрасте. Наряду с первичным проксимальным РТА расстройство может быть обусловлено рядом других причин, среди них цистиноз, первичный и вторичный гиперпаратиреозидизм, медуллярная кистозная болезнь, идиопатическая гиперкальциурия (табл. 1).

Из схематической модели реабсорбции бикарбоната в проксимальном канальце, показанной на рис. 1, видно, что в данном сегменте процессы секреции H^+ и транспорта HCO_3^- осуществляются с помощью натрий-водородного антипортера-3 на люминальной мембране и натрий-бикарбонатного котранспортера-1 на базолатеральной мембране.

Адрес для переписки: 117963, г. Москва, Ломоносовский просп., 2/62, Научный центр здоровья детей РАМН, отделение нефрологии
Телефон: 134-04-49 (раб). Сергеева Тамара Васильевна